



HAL
open science

**Exposition aux pesticides et aux champs
électromagnétiques : développement d'outils de mesure
en population générale Et application aux tumeurs
cérébrales**

Camille Carles

► **To cite this version:**

Camille Carles. Exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques : développement d'outils de mesure en population générale Et application aux tumeurs cérébrales. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0246 . tel-01494804

HAL Id: tel-01494804

<https://theses.hal.science/tel-01494804>

Submitted on 24 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2016

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Ecole doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

Mention : Santé Publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 décembre 2016

Par Camille CARLES

Née le 18 avril 1982 à BORDEAUX

Exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques :

Développement d'outils de mesure en population générale

Et application aux tumeurs cérébrales

Membres du Jury :

M Michel DRUET-CABANAC, PU-PH

Mme Virginie MIGEOT, PU-PH

M Patrice VIANCE, Professeur agrégé

Mme Yolande ESQUIROL, MCU-PH

Mme Simone MATHOULIN-PELISSIER, PU-PH

Mme Ghislaine BOUVIER, MCU

Mme Isabelle BALDI, PU-PH

Président du jury

Rapporteur

Rapporteur

Membre du jury

Membre du jury

Membre du jury

Directeur de thèse

Je remercie

Virginie MIGEOT pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être le rapporteur ainsi que de m'avoir accueillie dans son service à mes débuts en santé publique et fait découvrir la spécialité et particulièrement l'épidémiologie environnementale

Patrice VIANCE pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être le rapporteur et d'enrichir ma réflexion par sa grande expérience en santé-travail.

Simone MATHOULIN-PELISSIER pour avoir accepté de juger ce travail et pour son soutien tout au long de ce travail

Michel DRUET-CABANAC et Yolande ESQUIROL pour avoir accepté de juger ce travail et pour nos actuelles ou futures collaborations universitaires

Isabelle BALDI pour avoir dirigé ce travail, m'avoir accueillie au sein du labo, pour son soutien indéfectible durant ces quatre années et son humanité

Ghislaine BOUVIER pour son aide tout au long de ce périple et pour avoir accepté de juger ce travail.

Patrick BROCHARD pour avoir ouvert à moi le monde de la santé au travail et et rendues possibles des perspectives professionnelles que je n'imaginai pas

Catherine VERDUN-ESQUER et toute l'équipe du CHU pour m'avoir soutenue durant ce projet, m'avoir fait confiance et m'avoir permis de le mener à terme

Sylvain MAURISSET pour son aide précieuse lors de la saisie des adresses,

Toute l'équipe du SST de l'Université de Bordeaux, pour leur gaité, leur joie de vivre et leur soutien. C'est toujours un plaisir d'aller y travailler.

Mes voisins de bureau successifs : Lucile, Camille, Stéphane pour leur gentillesse et leur patience.

Cécile et Christel, sans qui je serais souvent perdue !

L'équipe « Pesticides » et plus largement l'équipe « LSTE » pour leur aide et leur sympathie

Romain, ma famille et mes proches pour leur soutien et leurs encouragements

Partenaires du projet

Financeurs

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Collaborateurs universitaires

Université de Caen Normandie

Université Paul Sabatier Toulouse

Université de Limoges

Résumé

Titre : Exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques : Développement d'outils de mesure en population générale Et application aux tumeurs cérébrales

Contexte : Au cours des dernières décennies, les activités humaines ont entraîné l'apparition ou l'augmentation de certains polluants environnementaux. En parallèle une progression de l'incidence de certaines maladies chroniques comme des cancers, des maladies neurodégénératives ou encore des troubles de la reproduction a été observée. Dans ce contexte, de nouvelles disciplines telles que l'épidémiologie environnementale ou l'expologie se sont fortement développées afin d'analyser le lien entre les nuisances et les maladies dans les populations humaines. Le principal enjeu est d'estimer au mieux l'exposition des individus, et ceci de manière rétrospective. L'objectif de notre thèse était de contribuer au développement de méthodes pour la mesure des expositions aux pesticides et aux champs électromagnétiques, utilisables dans l'étude du lien avec des maladies chroniques.

Méthode : Nous avons construit deux types d'outils d'estimation de l'exposition : i) deux matrices emploi-exposition concernant les expositions professionnelles aux pesticides, l'une spécifique en agriculture (PESTIMAT) et la seconde concernant la population générale (PESTIPOP). Pour cela, nous avons eu recours à de nombreuses sources de données comme l'expertise, des données de questionnaires (notamment celles d'une étude cas-témoins en population générale CERENAT) et des données bibliographiques. ii) des indicateurs géographiques d'exposition résidentielle aux champs électromagnétiques et aux pesticides, à l'aide d'un système d'information géographique et de cartes représentant les sources d'exposition et les domiciles des sujets. Nous avons ensuite appliqué ces indicateurs à l'étude des tumeurs cérébrales, dans le cadre de l'étude CERENAT.

Résultats : Nous présentons dans le cadre de cette thèse les premières versions des matrices PESTIPOP et PESTIMAT auxquelles nous avons contribué, ainsi que les données d'exposition aux pesticides et champs électromagnétiques obtenues à l'aide de systèmes d'information géographique. De plus, nous présentons les résultats des analyses de risque concernant les tumeurs cérébrales en lien avec les expositions aux pesticides et champs électromagnétiques, menées à l'aide des outils développés. Nous avons ainsi mis en évidence une augmentation significative du risque de tumeur cérébrale chez les sujets ayant vécu longtemps à proximité de céréales et chez ceux ayant vécu à moins de 50 mètres d'une ligne électrique haut voltage. Les résultats différaient selon la qualité des sources de données utilisées pour construire les indicateurs géographiques.

Conclusion : Les outils que nous avons développés ont pu être utilisés et testés dans le cadre d'études épidémiologiques en cours l'étude CERENAT et la cohorte ELFE. Ils ont montré leur capacité à discriminer les individus concernant leurs expositions, variable en fonction des paramètres retenus. Néanmoins, la mise en œuvre de ces méthodes s'est affrontée à plusieurs difficultés, notamment la disponibilité limitée des données anciennes pour la construction des indicateurs d'exposition.

Mots clés

Epidémiologie ; pesticides ; champs électromagnétiques ; tumeurs cérébrales ; matrices emploi-exposition ; systèmes d'information géographique.

Abstract

Title: Exposure to pesticide and electromagnetic fields in the general population: development of assessment tools and use in an epidemiological study about brain tumors

Context: Over past decades, human activities have led to the emergence and the increase of environmental pollutants. In parallel, a progression of the incidence of some chronic diseases like cancer, neurodegenerative diseases and reproductive issues was observed. In this context, new disciplines like environmental epidemiology or expology have developed greatly in order to analyze the association between pollutants and diseases in human populations. The main challenge is to estimate at its best individual exposure to pollutants, particularly in a retrospective way. The objective of our thesis was to contribute to the development of new methods for the assessment of exposures to pesticides and electromagnetic fields, usable in studies about the association with chronic diseases.

Methods: We built two kinds of exposure assessment tools: i) two job-exposure matrices focusing on occupational exposure to pesticides, one specific to agriculture (PESTIMAT) and one usable in the general population (PESTIPOP). For that purpose, we used various data sources like expert assessment and questionnaires (from a case-control study in the general population CERENAT) and literature data. ii) geographic metrics estimating residential exposure to pesticides and electromagnetic fields, with a geographic information system and maps representing exposure sources and places of residence. Then we applied these tools to brain tumours in the case-control study CERENAT.

Results: We present in this thesis, the initial version of the two job-exposure matrices PESTIPOP and PESTIMAT, focusing on occupational exposure to pesticides, to the building of which we contributed, as well as exposure metrics to pesticides and electromagnetic fields obtained with a geographic information system. Furthermore, we present the results of risk analysis about brain tumours and exposure to pesticides and electromagnetic fields, carried out using the developed metrics. We found a significant increase of brain tumour risk when people lived a long time near cereal crops and at less than 50 meters from high voltage electric lines. Results differed according to quality of data used to build the geographic metrics.

Conclusion: The metrics we developed have been used and tested in current epidemiological studies: the CERENAT study and the ELFE cohort study. They showed their ability to discriminate individuals according to exposure, varying depending on the parameters used. However, the implementation of these methods has encountered some difficulties, particularly the limited availability of historical data needed for the metrics' construction.

Key words

Epidemiology ; pesticides ; electromagnetic fields ; brain tumors ; job-exposure matrices ; geographic information system.

Production scientifique liée au sujet

Articles publiés

Baldi I, Carles C, Blanc-Lapierre A, Fabbro-Peray P, Druet-Cabanac M, Boutet-Robinet E, Soulat JM, Bouvier G, Lebailly P; PESTIMAT Group. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2015 Dec 23.

Carles C, Bouvier G, Lebailly P, Baldi I. Use of job-exposure matrices to estimate occupational exposure to pesticides: A review. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2016 May 18.

Article soumis

Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, Kengne-Kuetche C, Pouchieu C, Migault L, Piel C, Fabbro-Peray P, Tual S, Lebailly P, Baldi I. Occupational exposure to pesticides: development of a job-exposure matrix for use in population-based studies (PESTIPOP). J Expo Sci Environ Epidemiol. Submitted.

Communication affichée

Carles C, Bouvier G, Lebailly P, Baldi I. PESTIPOP: une matrice emploi-exposition pour l'estimation des expositions professionnelles aux pesticides en population générale en France. Congrès national de médecine du travail, Paris, 21-24 juin 2016

Carles C, Bouvier G, Lebailly P, Baldi I. PESTIPOP: une matrice emploi-exposition pour l'estimation des expositions professionnelles aux pesticides en population générale en France. Journée PNREST « Regards croisés sur 10 ans de recherche en appui à l'expertise », ANSES, Paris, 14 novembre 2016

Communication orale

Carles C, Bouvier G, Lebailly P, Baldi I. PESTIPOP : A French generic job-exposure matrix on occupational exposure to pesticides. 25th EPICOH Epidemiology conference on occupational health, Barcelone, 4-7 septembre 2016

Table des Matières

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET PROFESSIONNELLES EN POPULATION GENERALE | 16 |
| 1.1 | Introduction | 16 |
| 1.2 | Pesticides | 22 |
| 1.2.1 | Généralités et définitions | 22 |
| 1.2.2 | Réglementation | 22 |
| 1.2.3 | Utilisation des pesticides en France | 24 |
| 1.2.4 | Sources d'exposition aux pesticides | 26 |
| 1.2.5 | Voies d'exposition aux pesticides..... | 27 |
| 1.2.6 | Méthodes d'estimation de l'exposition aux pesticides | 29 |
| 1.3 | Champs électromagnétiques..... | 33 |
| 1.3.1 | Généralités et définitions | 33 |
| 1.3.2 | Champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence | 33 |
| 1.3.3 | Radiofréquences | 36 |
| 2 | DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES METHODES D'ESTIMATION DE L'EXPOSITION | 42 |
| 2.1 | Mesure de l'exposition en épidémiologie | 42 |
| 2.2 | Systèmes d'information géographique | 46 |
| 2.2.1 | Définition et fonctionnalités | 46 |
| 2.2.2 | Systèmes de projection | 47 |
| 2.2.3 | Données utilisées dans un SIG..... | 51 |
| 2.2.4 | Analyse spatiale..... | 53 |
| 2.3 | Matrices emploi-exposition et exposition professionnelle aux pesticides : état des connaissances.. | 55 |
| 2.3.1 | Méthodes | 55 |
| 2.3.2 | Résultats..... | 56 |
| 2.4 | Développement d'une matrice emploi-exposition pour l'estimation des expositions professionnelles aux pesticides en population générale en France : PESTIPOP | 72 |
| 2.4.1 | Objectif..... | 72 |
| 2.4.2 | Méthodes | 72 |
| 2.4.3 | Résultats..... | 80 |
| 2.4.4 | Discussion..... | 88 |
| 2.5 | Matrice culture-exposition pour l'estimation de l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs : PESTIMAT..... | 91 |
| 2.5.1 | Objectif..... | 91 |
| 2.5.2 | Méthodes | 91 |
| 2.5.3 | Résultats..... | 93 |
| 2.5.4 | Discussion..... | 96 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 2.6 | Développement d'une méthode d'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides avec un système d'information géographique | 98 |
| 2.6.1 | Etat des connaissances..... | 98 |
| 2.6.2 | Objectif..... | 109 |
| 2.6.3 | Méthode..... | 109 |
| 2.6.4 | Discussion..... | 114 |
| 2.7 | Développement d'une méthode d'estimation de l'exposition environnementale aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence avec un système d'information géographique..... | 117 |
| 2.7.1 | Etat des connaissances..... | 117 |
| 2.7.2 | Objectif..... | 126 |
| 2.7.3 | Méthode..... | 126 |
| 2.7.4 | Discussion..... | 128 |
| 3 | APPLICATION DES METHODES D'ESTIMATION DE L'EXPOSITION | 130 |
| 3.1 | Tumeurs cérébrales | 130 |
| 3.1.1 | Les différents types de tumeurs..... | 130 |
| 3.1.2 | Incidence des tumeurs cérébrales | 130 |
| 3.1.3 | Etiologie des tumeurs cérébrales..... | 131 |
| 3.2 | Etude CERENAT..... | 137 |
| 3.2.1 | Méthodes | 137 |
| 3.2.2 | Résultats..... | 141 |
| 3.2.3 | Géocodage des adresses des sujets de CERENAT | 143 |
| 3.3 | Application des indicateurs spatiaux d'exposition aux pesticides..... | 148 |
| 3.3.1 | Méthode..... | 148 |
| 3.3.2 | Résultats..... | 152 |
| 3.3.3 | Discussion..... | 168 |
| 3.4 | Application des indicateurs spatiaux d'exposition aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence..... | 172 |
| 3.4.1 | Méthode..... | 172 |
| 3.4.2 | Résultats..... | 175 |
| 3.4.3 | Discussion..... | 181 |
| 3.5 | Application de la matrice PESTIPOP | 183 |
| 3.5.1 | Etude ELFE..... | 183 |
| 3.5.2 | Objectif..... | 183 |
| 3.5.3 | Méthodes | 183 |
| 3.5.4 | Résultats actuels et discussion | 184 |
| 4 | DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION | 187 |

Table des Illustrations

TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Critères de classement des agents cancérogènes par le Centre International de recherche contre le cancer..... | 20 |
| Tableau 2 : Publications portant sur les matrices emploi-exposition génériques incluant la méthodologie et les paramètres d'exposition aux pesticides..... | 59 |
| Tableau 3 : Publications portant sur les applications des matrices génériques décrites dans le Tableau 2..... | 61 |
| Tableau 4 : Publications portant sur les matrices spécifiques du secteur agricole, incluant la méthodologie et les paramètres d'exposition aux pesticides..... | 65 |
| Tableau 5 : Publications portant sur les matrices ad hoc..... | 69 |
| Tableau 6 : Description de l'exposition aux pesticides des emplois de l'étude CERENAT, estimée par la matrice emploi-exposition PESTIPOP..... | 81 |
| Tableau 7 : Description de l'exposition aux pesticides chez les 209 emplois exposés dans la matrice emploi-exposition PESTIPOP..... | 83 |
| Tableau 8 : Extrait de la matrice emploi-exposition PESTIPOP sur l'exposition aux pesticides dans les emplois en viticulture..... | 85 |
| Tableau 9 : Extrait de la matrice emploi-exposition PESTIPOP sur l'exposition aux pesticides dans les emplois dans deux secteurs de la construction..... | 86 |
| Tableau 10 : Publications méthodologiques sur l'utilisation des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides..... | 103 |
| Tableau 11 : Applications des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides..... | 107 |
| Tableau 12 : Publications méthodologiques sur l'utilisation des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux champs magnétiques extrêmement basses fréquences..... | 120 |
| Tableau 13 : Applications des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux champs électromagnétiques EBF..... | 123 |
| Tableau 14 : Seuils d'exposition définis dans la littérature selon le voltage des lignes et la distance entre les domiciles et les lignes électriques aériennes..... | 125 |
| Tableau 15: Données recueillies selon le type de questionnaire. CERENAT, 2004-2006, France..... | 139 |
| Tableau 16: Descriptif de la population de l'étude CERENAT. 2004-2006, France..... | 142 |
| Tableau 17 : Méthode d'imputation des dates d'arrivée et de départ des domiciles..... | 144 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 18 : Nombre d'adresses selon la méthode de géocodage utilisée. CERENAT, 2004-2006, France | 152 |
| Tableau 19 : Précision des adresses lors du recueil et après géocodage, au total et selon les méthodes de géocodage. CERENAT, 2004-2006, France | 153 |
| Tableau 20 : Descriptif des adresses selon la précision du géocodage. CERENAT, 2004-2006, France | 153 |
| Tableau 21 : Description de la population d'étude par type de tumeur cérébrale. CERENAT, 2004-2006, France | 155 |
| Tableau 22 : Descriptif de l'exposition résidentielle aux pesticides. CERENAT, 2004-2006, France. . | 157 |
| Tableau 23 : Corrélation entre les différents scores d'exposition environnementale aux pesticides. CERENAT, 2004-2006 France..... | 158 |
| Tableau 24 : Analyses ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux pesticides estimée par les scores de surface et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France | 163 |
| Tableau 25 : Analyses de sensibilité sur la relation entre exposition résidentielle aux pesticides estimée par les scores de surface CLC et toutes tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France | 167 |
| Tableau 26 : Description de l'exposition résidentielle aux champs EBF. CERENAT, 20047-2006, France. | 176 |
| Tableau 27 : Analyses ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux champs EBF et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France | 178 |
| Tableau 28 : Analyses de sensibilité de la relation entre exposition résidentielle aux champs EBF et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France | 180 |
| Tableau 29 : Description de l'exposition professionnelle aux pesticides des participants des études ELFE et CERENAT. | 186 |

FIGURES

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Représentation des grandes familles d'approche utilisées en épidémiologie pour estimer l'exposition aux nuisances environnementales (source : INSERM) | 17 |
| Figure 2 : Evolution des quantités de produits phytosanitaires vendues en France | 25 |
| Figure 3 : niveaux de référence pour des champs électriques variables dans le temps préconisés par l'Icnirp (Source : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) 2001), traduction de Icnirp (1998))..... | 40 |
| Figure 4 : Projection plane de la terre..... | 48 |
| Figure 5 : Exemple de référentiel géodésique pour un point M. | 48 |
| Figure 6 : Exemples d'ellipsoïdes géodésiques. | 49 |
| Figure 7 : Illustration sur la méthode d'obtention des coordonnées géographiques d'un point M à la surface de la Terre..... | 49 |
| Figure 8 : Différentes formes de canevas utilisés dans les projections cartographiques | 50 |
| Figure 9 : Exemples d'aspects de la représentation dans les projections cartographiques | 50 |
| Figure 10 : Etapes nécessaires à l'obtention d'un jeu de données géographiques | 52 |
| Figure 11 : Exemples de zones tampons | 54 |
| Figure 12 : Diagramme de flux des publications sélectionnées dans la revue de la littérature « Matrices emploi-exposition et pesticides » | 57 |
| Figure 13 : Eléments pris en considération dans l'expertise <i>a posteriori</i> de l'exposition aux pesticides pour les activités agricoles | 75 |
| Figure 14 : Eléments pris en compte dans l'expertise <i>a posteriori</i> de l'exposition aux pesticides pour les activités non agricoles..... | 76 |
| Figure 15 : Détermination de la probabilité d'exposition et de sa fiabilité pour chaque profession et chaque secteur d'activité des classifications NAF et PCS..... | 79 |
| Figure 16 : Diagramme de flux concernant l'évaluation de l'exposition aux pesticides des professions et secteurs d'activité dans le cadre de la construction de la matrice PESTIPOP | 80 |
| Figure 17 : Table PESTIMAT sur l'utilisation des dithiocarbamates sur la vigne entre 1950 et 2010 (Probabilité P, Fréquence F et Intensité I d'utilisation pour chaque matière active chaque par an). .. | 95 |
| Figure 18 : Diagramme de flux des publications sélectionnées dans la revue de la littérature « Systèmes d'information géographique et exposition environnementale aux pesticides..... | 99 |
| Figure 19 : Diagramme de flux des publications sélectionnées dans la revue de la littérature « Systèmes d'information géographique et exposition aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence » | 118 |

Table des Annexes

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : Publication 1..... | 216 |
| Annexe 2 : Analyses non ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux pesticides estimée par les scores de surface et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France..... | 254 |
| Annexe 3 : Analyses non ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux champs EBF et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France | 257 |

Liste des abréviations et acronymes

ACTA : Association de Coordination Technique en Agriculture

ANFR : Agence Nationale des Fréquences

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CEM : champs électromagnétiques

CIM-O : Classification internationale des maladies – Version oncologie

CIRC : Centre international de recherche contre le cancer

CLC : CORINE Land Cover

DAS : débit d'absorption spécifique

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DECT : Digital Enhanced Cordless Telecommunications

DL50 : Dose létale médiane

EBF : extrêmement basse fréquence

ERDF : électricité réseau distribution France

GSM : Global System for Mobile Communications

HV : haut voltage

IC95% : intervalle de confiance à 95%

ICNIRP : International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection

IGN : Institut national de l'information géographique et forestière

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

ISCO : International Standard Classification of Occupations

ISIC: International Standard Industrial Classification of All Economic Activities

LTE : Long Term Evolution

NAF : Nomenclature des activités françaises

OMS: Organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

PCS : nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles

PE : Perturbateur endocrinien

PUR : Pesticide Use Report

RA : recensements agricoles

RF : radiofréquences

RR : risque relatif

RTE : Réseau de transport d'électricité

SAU : superficies agricoles utilisées

SIG : système d'information géographique

SNC : système nerveux central

SQL : structured query language

THV : très haut voltage

UMTS : Universal Mobile Telecommunications System

UV : Ultraviolets

VLE : valeur limite d'exposition

1 EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET PROFESSIONNELLES EN POPULATION GENERALE

1.1 Introduction

La contribution de l'environnement dans la survenue d'effets sanitaires est suspectée depuis longtemps. Hippocrate peut être considéré comme le premier épidémiologiste. Il serait à l'origine des termes « endémique » (maladies liées à une même région) et « épidémique » (maladies liées à certaines périodes). Au XIX^e siècle, John Snow, un médecin anglais considéré comme un des fondateurs de l'épidémiologie, a publié un compte-rendu de l'épidémie de choléra dans le quartier de Soho à Londres, identifiant à l'aide de comparaisons géographiques et de questionnaires individuels une pompe à eau publique comme étant la cause de l'épidémie.

L'épidémiologie environnementale s'intéresse aux risques d'altération de la santé liés à la présence d'agents chimiques physiques ou biologiques dans les divers milieux entrant en contact avec l'homme dans ses différents cadres de vie. L'environnement est ici défini comme tout milieu que l'homme rencontre au cours de sa vie (lieu de résidence, activité professionnelle, alimentation...). L'exposition résulte d'un contact entre un organisme et un agent. Elle se définit à la fois par le milieu d'apport et par les voies de pénétrations. On peut considérer que les polluants arrivent en contact avec l'homme à la suite d'une chaîne d'événements plus ou moins complexe (Figure 1) : émission de la nuisance dans l'environnement ; dispersion ou répartition dans les différents grands compartiments de l'environnement (eau, air, sol, chaîne alimentaire, habitat, médicaments, lieu de travail...), où les nuisances sont transférées et parfois transformées, pour arriver en contact direct avec l'homme ; contamination interne de l'organisme par ingestion, inhalation ou par pénétration transcutanée, métabolisme et stockage ou excrétion. Les nuisances émises dans l'environnement correspondent à une quantité et les niveaux mesurés dans l'environnement correspondent à une concentration. L'exposition humaine correspond à la quantité de nuisance qui a été en contact avec l'organisme pendant une période donnée et la dose interne correspond à la quantité de nuisance qui a pénétré dans l'organisme.

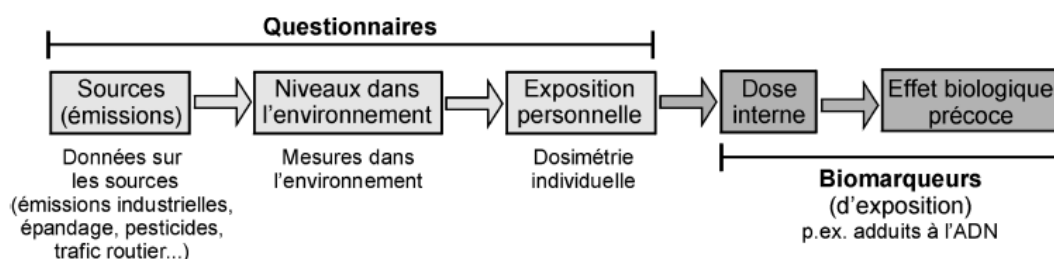


Figure 1 : Représentation des grandes familles d'approche utilisées en épidémiologie pour estimer l'exposition aux nuisances environnementales (source : INSERM)

La définition donnée aux facteurs environnementaux est souvent divergente mais on peut distinguer plusieurs catégories communément utilisées : les agents chimiques ; les agents physiques ; les agents biologiques.

Au cours du XX^e siècle, les facteurs environnementaux ont pris une importance croissante dans la survenue d'un certain nombre d'effets de santé. Le public apparaît de plus en plus préoccupé par la menace que peut représenter l'environnement sur la santé, entraînant des exigences accrues envers les autorités de santé publique. Ainsi, interrogées sur leurs craintes personnelles dans le cadre du « baromètre santé-environnement » établi par l'Institut National de Prévention et d'Education à la Santé en 2007, près de la moitié des personnes estiment avoir un risque plutôt élevé de développer un cancer, et une personne sur 5 d'avoir un risque élevé contracter une maladie professionnelle (1). Les résultats des études épidémiologiques sont fréquemment interprétés dans le contexte d'un débat de société portant sur les dangers de certaines nuisances, allant souvent au-delà des résultats scientifiques.

La connaissance des expositions est un élément clé en épidémiologie environnementale. Les études épidémiologiques procèdent le plus souvent par comparaison de groupes : sujets malades et non malades ou sujets exposés et non exposés. La validité des résultats obtenus dépendra de la capacité à bien classer les sujets dans les groupes et à bien définir les expositions. Pour démontrer un lien de cause à effet entre un facteur d'exposition et la survenue d'une maladie, un ensemble d'arguments doit être apporté par un ensemble d'études épidémiologiques, toxicologiques, mécanistiques ou autres. La plupart des maladies humaines sont multifactorielles et se développent sur le long terme. Il n'est donc pas pertinent d'opposer les causes environnementales entre elles ou aux autres causes comme la génétique mais il faut les voir comme des facteurs intervenant de manière complémentaires. La mise en évidence de la nature causale de l'association entre un facteur environnemental et un effet de santé repose sur un faisceau d'arguments parmi lesquels la relation dose-effet joue un rôle important. Cette mise en évidence nécessite de pouvoir quantifier les expositions pour déterminer les niveaux de risque en fonction des doses reçues. Mais il existe de fortes incertitudes dans ce contexte en raison du nombre important de nuisances existantes. Seuls quelques dizaines de polluants sont connus comme étant nocifs de façon certaine (arsenic, benzène, amiante...) et le plus souvent ces relations ont été découvertes pour des expositions importantes dans un cadre précis et avec une population réduite, notamment dans le contexte d'expositions professionnelles. Il est par contre plus difficile de mettre en évidence un lien quand les effets des polluants sont plus modestes ou que ces polluants sont présents à de faibles doses dans

l'environnement. L'exposition à faible dose a été étudiée pour certains polluants comme les rayonnements ionisants et les dioxines (2) dans le but d'étudier l'association de ces expositions avec la survenue de cancers en population générale. Concernant les rayonnements ionisants, les études existantes portaient sur des modes d'exposition divers et sur des populations tout aussi diverses : expositions médicales, survivants de Hiroshima et Nagasaki, expositions professionnelles (radiologues, travailleurs dans l'industrie nucléaire, mineurs d'uranium...), expositions accidentelles (Tchernobyl), expositions environnementales (radon). Certaines études disposent de données d'exposition et sanitaires fiables ayant permis de mettre en évidence des relations dose-réponse mais des questions persistent sur la validité de ces relations pour des expositions plus faibles (extrapolation) (3) ou pour des populations autres que celles étudiées (transposition) (4). Il est donc essentiel de trouver de nouvelles méthodes d'estimations de l'exposition permettant une définition plus fine, applicable aux polluants présents à faible dose dans l'environnement pour étudier la relation causale entre ces polluants et les effets de santé susceptibles d'y être liés.

La population des travailleurs est exposée à un grand nombre de risques liés à leur environnement de travail, le plus souvent à des polluants à effet différé dont les impacts sanitaires sont mal évalués. Les statistiques existant sur les maladies professionnelles se basent uniquement sur les maladies reconnues selon une série de critères et représentent surtout un indicateur juridique. Parmi les maladies professionnelles recensées, l'évolution des maladies liées à l'amiante traduit une progression des pathologies en lien avec ce polluant chimique, reflet de fortes expositions anciennes qui continuent à produire leurs effets. La France a un des taux les plus élevés de reconnaissance de maladies professionnelles en Europe (5) mais des marges de progrès sont encore possibles et doivent être recherchées. Des risques prioritaires ont été ciblés dans le Plan Santé au travail 2016-2020, concernant l'exposition aux risques chimiques qui représenterait la deuxième cause de maladie professionnelle après les troubles musculo-squelettiques et la première cause de décès (5). Les produits chimiques sont omniprésents sur les lieux de travail, sous la forme de substances pures, de mélanges, de poussières, de fumées ou de gaz émis à l'occasion d'une activité ou d'un procédé. De nombreux secteurs d'activité sont concernés : bâtiment et travaux publics, construction ferroviaire et navale, industrie chimique et pharmaceutique, industrie du cuir et du caoutchouc, industrie pétrolière, du bois, agriculture et bien d'autres. Les agriculteurs et ouvriers exposés aux pesticides et les travailleurs exposés aux champs électromagnétiques sont des populations spécifiquement ciblées dans les orientations stratégiques en santé travail de l'ANSES (6).

Au cours des dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés pour comprendre les origines et les mécanismes de développement des cancers. Il est maintenant admis que les cancers peuvent avoir une origine environnementale. La contribution de l'environnement dans la survenue

de cancers est suspectée depuis longtemps. Dès le XVIII^e siècle, la fréquence élevée des cancers du scrotum chez les ramoneurs a été associée à leur environnement professionnel. D'autres exemples ont suivi : amiante et mésothéliome (7), mélanome et UV (8).

Le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) a actuellement identifié 119 agents ou expositions comme cancérogènes certains (groupe 1) et 369 agents comme cancérogènes probables ou possibles (groupes 2A et 2B) sur la base de données épidémiologiques et expérimentales (Tableau 1).

Le CIRC a également publié une liste des agents cancérogènes inclus dans les volumes 1 à 104 des monographies du CIRC par localisation cancéreuse, avec preuves suffisantes ou limitées (9). Par exemple, l'amiante, cancérogène bien connu, principalement dans le cadre d'expositions professionnelles, est un cancérogène certain pour le cancer du larynx, du poumon, de l'ovaire et le mésothéliome. Quand on s'intéresse aux tumeurs cérébrales, on retrouve les rayons X et gamma comme agents cancérogènes certains et les radiofréquences comme agent cancérogène avec preuve limitée. L'arsenic, rentrant dans la composition des pesticides avant 2001, et le lindane, sont considérés comme des agents cancérogènes certains pour les tumeurs de la peau et du poumon et agent avec preuve limitée pour les tumeurs du rein, de la prostate, du foie et de la vessie.

Après les cancers, les troubles de la reproduction ont également été reliés à notre environnement. Selon plusieurs études épidémiologiques, une augmentation de la prévalence des troubles de la reproduction du côté masculin a été observée sur les dernières décennies dans les pays occidentaux (10). Le cancer du testicule et deux types de malformations, l'hypospadias et la cryptorchidie sont principalement concernés. Parallèlement, une baisse de la concentration spermatique a été également rapportée. Chez les filles, dans les pays occidentaux, l'observation la plus marquante concerne la puberté précoce. Des polluants de l'environnement et principalement les perturbateurs endocriniens sont fortement suspectés d'être liés à ces troubles. Le bisphénol A (résines époxy, emballages alimentaires...), les phtalates (agents plastifiant), les polybromés (retardateurs de flamme), les composés perfluorés (antiadhésif et antitâche) et les parabènes (conservateurs) sont les principales substances étudiées.

Tableau 1 : Critères de classement des agents cancérigènes par le Centre International de recherche contre le cancer.

| Les critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérigénicité | | |
|--|--|----------------------------------|
| Classe d'agents | Critères de détermination du degré d'indication de risque pour l'homme et pour l'animal de laboratoire : principes généraux et particuliers de classement de l'agent dans le groupe | Agents classés (22 février 2016) |
| Agent cancérigène pour l'homme (groupe 1) | <p>Principe général : Indications suffisantes de cancérigénicité pour l'homme.</p> <p>Exception : Indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérigénicité reconnu.</p> | 118 agents |
| Agent probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A) | <p>Principe général : Indications limitées de cancérigénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal.</p> <p>Cas particulier : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associés à de fortes présomptions pour une cancérigénèse selon un mécanisme identique chez l'homme.</p> <p>Exceptions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seule base des indications limitées de cancérigénicité pour l'homme. - Appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A. | 79 agents |
| Agent peut-être cancérigène pour l'homme (groupe 2B) | <p>Principe général (2 formes) :</p> <p>Forme 1 : Indications limitées de cancérigénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal.</p> <p>Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal.</p> <p>Cas particuliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment. - Seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes. | 290 agents |
| Agent inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme (groupe 3) | <p>Principe général : Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal</p> <p>Exception : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associés à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérigénicité chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme.</p> | 501 agents |
| Agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme (groupe 4) | <p>Principe général : Indications suggérant une absence de cancérigénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire.</p> <p>Cas particulier : Indications insuffisantes pour l'homme associés à des indications suggérant une absence de cancérigénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.</p> | 1 agent caprolactame |

Un certain nombre de maladies cardiorespiratoires ont été reliées à l'exposition à la pollution atmosphérique liée au trafic routier, en dehors du cancer du poumon : infarctus du myocarde, bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme (11). Les particules fines ($PM_{2,5}$) étaient les plus souvent mises en cause.

Les priorités actuelles de la recherche sur les effets sanitaires des polluants de l'environnement concernent un certain nombre de risques émergents. Parmi les nuisances physiques, nous pouvons citer comme risques émergents les nanoparticules, les champs électromagnétiques et les Ultraviolets. Concernant les nuisances chimiques, la recherche s'intéresse principalement aux effets toxiques des mélanges de substances, à la surveillance biologique des expositions aux pesticides, perturbateurs endocriniens et autres contaminants chimiques et à l'exposition des populations aux pesticides dans l'environnement.

Dans ce travail, nous avons choisi d'illustrer cette réflexion sur ces risques émergents en étudiant les expositions aux pesticides et aux champs électromagnétiques, agents chimiques et physiques qui concernent une très large population, que ce soit pour des expositions professionnelles ou environnementales et qui soulèvent actuellement de nombreuses interrogations parmi les professionnels de la recherche, les professionnels de santé et le public quant à leurs effets sanitaires.

1.2 Pesticides

1.2.1 Généralités et définitions

La plupart des pesticides ont été développés pour lutter contre des organismes nuisibles (végétaux, animaux, moisissures) mais certains ont pour fonction de réguler la croissance des végétaux, améliorer le transport ou le stockage des produits de culture.

La majorité des pesticides utilisés en France le sont en milieu agricole. Ils représentent plus d'un millier de substances actives qui ont été ou sont encore utilisées. Elles sont classées par familles en fonction de leur structure chimique, et fréquemment regroupées en fonction de leur cible (herbicides, insecticides, fongicides...). Les produits commerciaux contenant des pesticides, dont le nombre est estimé à plus de 10 000, peuvent être disponibles sous différentes formes : liquides, poudres, gels, fumigènes, granules...et sous différents conditionnements : bidons, spray, sacs... En plus de la substance active, ils contiennent des adjuvants (solvants, conservateurs) et parfois des impuretés issues de la fabrication. Toutes ces substances ont leur propre niveau de toxicité et peuvent interférer avec la substance active.

1.2.2 Réglementation

Les produits habituellement regroupés sous le terme « pesticides » sont définis en fonction de leurs usages selon quatre réglementations européennes : les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les médicaments vétérinaires et les médicaments à usage humain. Une même substance peut être réglementée par plusieurs directives.

1.2.2.1 Produits phytopharmaceutiques

Les produits phytopharmaceutiques sont réglementés par la directive européenne (CE) n°1107/2009 (12), qui définit les usages suivants :

- protéger les végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir leur action, à l'exception des produits utilisés pour des raisons d'hygiène
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux
- assurer la conservation des produits végétaux
- détruire les végétaux ou parties de végétaux indésirables
- freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux

La grande majorité des produits utilisés en agriculture dépendent de ce règlement, de même que les produits utilisés dans l'entretien des espaces verts ou dans les jardins des particuliers.

Chaque substance active fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (coordonnée au niveau européen) délivrée à l'issue d'une évaluation des dangers et des risques : propriétés physico-chimiques, sécurité de l'applicateur, risques pour le consommateur, toxicité pour la faune et la flore, risque de contamination des eaux superficielles et souterraines, etc.). Depuis 2015, c'est l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) qui prend en France les décisions relatives à l'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (13).

1.2.2.2 Biocides

Les produits biocides sont réglementés par la Directive (CE) n°528/2012 (14) et sont définis comme des substances actives et préparations contenant une ou plusieurs substances actives destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique.

L'autorisation de mise sur le marché des produits biocides est délivrée au niveau national ou européen via la plateforme européenne R4BP (Register for biocidal products) (15).

Il existe 22 types de biocides répartis en 4 grands groupes : les désinfectants, les produits de protection (du bois par exemple), les produits antiparasitaires (raticides, insecticides) et les autres produits biocides (taxidermie).

1.2.2.3 Médicaments vétérinaires

Les médicaments vétérinaires sont définis par la Directive 2004/28/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (16) comme :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ;
- toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue, soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit en vue d'établir un diagnostic médical.

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires est délivrée par l'ANSES ou par la Commission Européenne après avis du Comité des médicaments à usage vétérinaire de l'Agence Européenne du médicament.

Les médicaments vétérinaires sont largement utilisés dans le monde agricole en particulier dans les activités d'élevage mais aussi dans d'autres secteurs professionnels travaillant avec les animaux ou chez les particuliers pour les animaux domestiques.

1.2.2.4 Médicaments à usage humain

Les médicaments à usage humain sont réglementés par la Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (17) et définis comme :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines
- toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une activité pharmacologique immunologique ou métabolique soit d'établir un diagnostic médical

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain est délivrée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

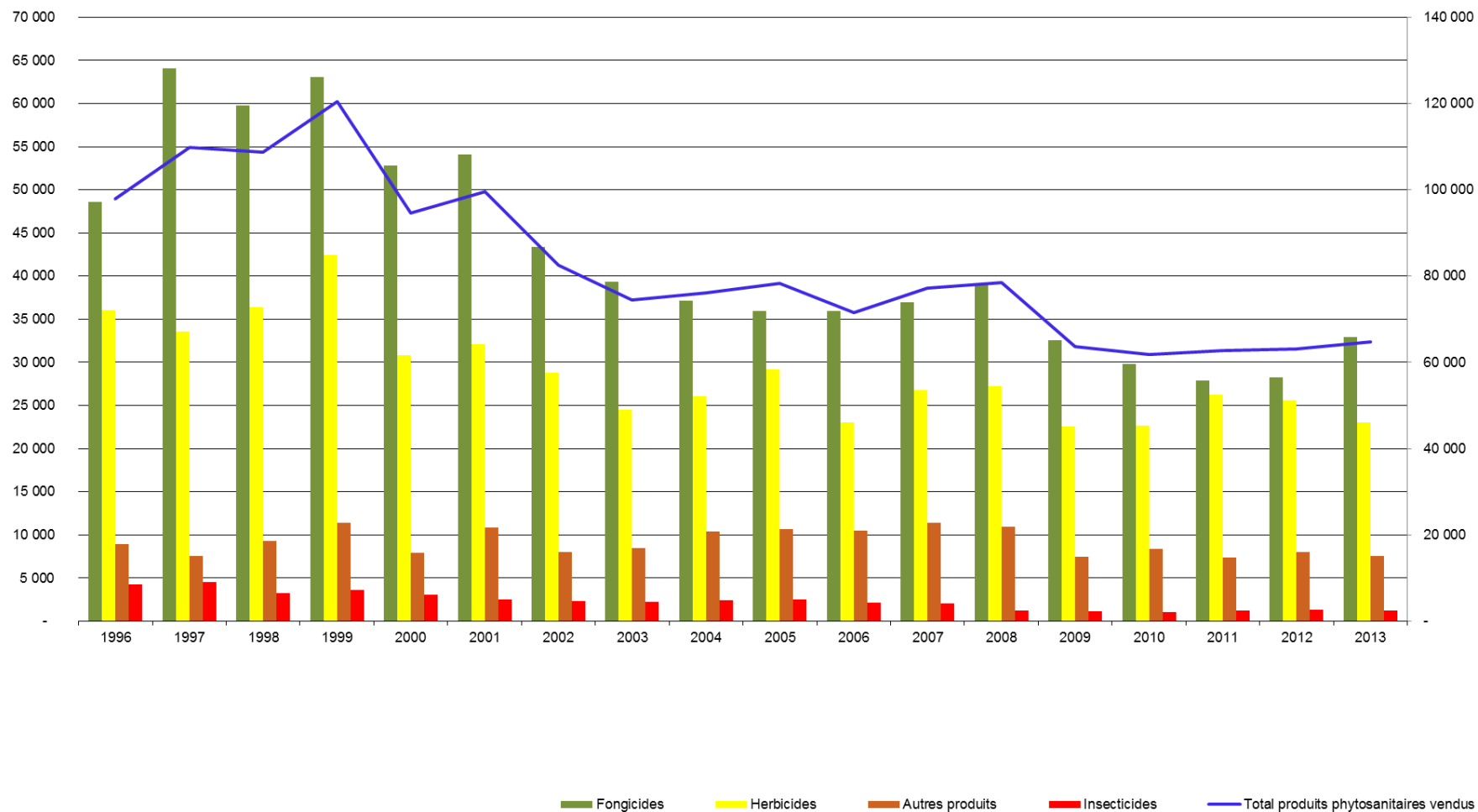
Certains antiparasitaires sont considérés comme des pesticides. Il s'agit en majorité de pyréthréinoïdes utilisés en dermatologie mais il y a également d'autres substances utilisées en infectiologie comme la warfarine ou le disulfirame.

1.2.3 Utilisation des pesticides en France

La France est le premier utilisateur de pesticides en Europe. Sur les trois dernières décennies, environ 90 000 tonnes de pesticides à usage agricole ont été vendues par an avec un pic à la fin des années 1990 (Figure 2).

Pesticides vendus par famille en tonnes

Total des pesticides vendus en tonnes



Champ : France métropolitaine.
Sources : UIPP Traitements : SOeS, 2016

Figure 2 : Evolution des quantités de produits phytosanitaires vendues en France

L'usage des pesticides est très corrélé aux types de cultures et aux pratiques locales. Aux Etats-Unis où les grandes cultures (maïs, blé, soja) ont prédominantes, les herbicides sont les plus utilisés. Les fongicides représentent environ la moitié des tonnages de pesticides vendus en France, notamment en raison de l'importance de leurs usages sur des cultures comme la vigne et l'arboriculture (18). Les herbicides arrivent en deuxième position, suivis des insecticides.

En France, quatre cultures (céréales à pailles, maïs, colza et vignes) représentent 40% de la surface agricole utile et utilisent plus de 80% des quantités de pesticides. Dans les cultures pérennes comme la vigne, l'utilisation de pesticides est importante alors que la surface cultivée est relativement faible : la vigne représente moins de 3% de la surface agricole utile mais utilise environ 20% des pesticides (19).

1.2.4 Sources d'exposition aux pesticides

1.2.4.1 Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle présente ou passée touche en France une large population.

En milieu agricole, les circonstances d'exposition aux pesticides ne concernent pas seulement les phases d'application mais aussi de nombreuses tâches depuis l'achat du produit jusqu'à son utilisation et sa dégradation dans l'environnement.

Les phases de préparation, nécessitant de manipuler le produit contenant les substances actives concentrées pour les diluer en général et les transvaser dans les appareils servant à l'application durent en général quelques dizaines de minutes mais sont propices à des accidents et des contaminations importantes de la zone de travail.

Les phases d'application durent plus longtemps, jusqu'à plusieurs heures dans une journée. La contamination se produit par la dispersion du produit dans la zone traitée et par contact du travailleur avec les surfaces contaminées par le produit. Cette contamination dépend des cultures (20), du type de matériel utilisé (21), des pratiques, de l'opérateur et des caractéristiques du produit utilisé. La phase de nettoyage du matériel après utilisation entraîne également une contamination importante.

Les pesticides appliqués restent présents sur les végétaux, le sol, le matériel ou les bâtiments durant un temps variable selon la rémanence de la matière active et des conditions météorologiques dans les heures et jours suivant l'application (22). Les personnes effectuant les tâches de réentrée, c'est-à-dire toutes les tâches effectuées au contact de cultures préalablement traitées (taille, récolte...), sont

donc exposés de façon non négligeable. Ainsi il a pu être montré en arboriculture aux Pays Bas et en viticulture en France que cette tâche pouvait conduire à une exposition cumulée au cours d'une année plus importante que celle liée aux phases de traitement des cultures (23,24).

Dans les secteurs professionnels autres que l'agriculture, les phases entraînant une exposition sont comparables : stockage, transport, préparation, épandage, nettoyage.

1.2.4.2 Exposition en population générale

Le nombre de personnes concernées par une exposition non professionnelle aux pesticides est encore plus important. Elle recouvre notamment la résidence au voisinage de zones traitées, le jardinage, le bricolage, ou d'autres usages domestiques comme le traitement des animaux de compagnie. Cette exposition peut provenir de la contamination de différents milieux : le sol avec la déposition des substances, l'air intérieur et extérieur, l'eau (de surface et souterraine) et l'alimentation (25).

Plusieurs études suggèrent que les pesticides utilisés en agriculture et dispersés dans l'atmosphère contaminent l'environnement et peuvent être une source non négligeable d'exposition des populations habitant à proximité de zones agricoles et même à de grandes distances (26). En France, une étude de l'Ineris a analysé l'ensemble des mesures réalisées dans l'air extérieur par les Associations agréées de surveillance par la qualité de l'air entre 2000 et 2006 (27). Elle a montré une saisonnalité avec des pesticides plus faiblement présents dans l'air en hiver et plus fortement présents au printemps et à l'automne et une relation importante entre les activités d'épandage agricole et la présence de pesticides dans l'air extérieur. Généralement, les limites des techniques de mesure associées à un manque de connaissance sur les effets potentiels sur la santé des niveaux des substances mesurées en rendent les interprétations délicates.

Une source potentielle aussi évoquée est l'apport sur le lieu de résidence par les sujets exposés professionnellement. Des études ont retrouvé un lien entre la présence d'un ouvrier agricole dans le foyer et les niveaux de substances actives dans les poussières du domicile et (28) ou encore les niveaux de métabolites de ces substances dans les urines des habitants (29).

1.2.5 Voies d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides, quelle que soit son origine, a lieu selon trois voies d'exposition : la voie cutanée, la voie orale et la voie respiratoire.

1.2.5.1 Voie cutanée

De nombreuses études ont démontré depuis plusieurs décennies que l'exposition professionnelle agricole aux pesticides se faisait principalement par voie cutanée (30,31). Une étude récente utilisant des patchs placés sur la peau sous les vêtements de travail et répartis sur l'ensemble du corps chez des viticulteurs français, a retrouvé que la tâche d'application des pesticides représentait seulement la moitié de la contamination cutanée, tandis que la préparation et le nettoyage représentaient respectivement 30% et 20% de cette même contamination (32). Une évaluation complète de l'exposition cutanée nécessite de prendre en compte les différentes zones du corps. Des différences significatives d'exposition selon les zones anatomiques ont pu être relevées de même qu'une hétérogénéité des mesures dans un même groupe de travailleurs (33).

Ces mesures donnent une bonne estimation de la contamination externe des agriculteurs mais ne documentent pas les caractéristiques d'absorption des substances par la peau. Il y a actuellement très peu de données expérimentales sur la pharmacocinétique des pesticides, en particulier sur les paramètres de pénétration transcutanée. Dans une étude récente, un coefficient de perméabilité cutanée provenant de données expérimentales a pu être défini et pourrait être utilisé pour modéliser une estimation de l'exposition cutanée (34).

1.2.5.2 Voie orale

Dans les populations exposées professionnellement, l'exposition par voie orale peut être liée au fait de manger, boire ou fumer avec des mains contaminées. Ces expositions sont très difficiles à estimer dans ces populations car la variabilité interindividuelle de ces pratiques est importante (35).

En population générale, l'absorption orale, en lien avec la consommation de boissons et d'aliments contaminés par les pesticides, est considérée comme prédominante (36,37) même si la part respective de chaque voie d'exposition est encore indéterminée. Une étude réalisée chez des enfants a retrouvé une diminution du niveau urinaire de métabolites organophosphorés chez ceux ayant une alimentation biologique par rapport à une alimentation classique (29,38).

Les pesticides les plus étudiés dans ce cadre sont les organophosphorés et les organochlorés. Ces derniers ne sont quasiment plus utilisés en France à cause de leur toxicité potentielle mais compte tenu de leur grande persistance et de la bioaccumulation dans les graisses animales, la population générale est encore exposée via la consommation de poisson, viande, lait et produits laitiers contaminés (39).

1.2.5.3 Voie respiratoire

L'exposition par voie respiratoire chez les professionnels concerne surtout certaines conditions spécifiques comme la fumigation, l'application dans des milieux fermés ou mal ventilés (serres, silos...) et pourrait représenter 7-9% de l'exposition totale chez des applicateurs sous serre (40).

En population générale, la voie respiratoire est peu étudiée mais l'exposition aux pesticides dans l'air à proximité des zones d'application a été documentée en France et dépend de l'activité agricole passée et présente (41). Les fongicides sont les molécules les plus représentées dans les régions viticoles comme en Aquitaine et en Champagne-Ardenne et les insecticides sont également présents dans l'air dans ces régions.

Un programme de recherche français, Expope, (Laboratoire d'hygiène et de santé publique, Paris V et Ineris) a mesuré entre 2001 et 2004 l'exposition non alimentaire aux pesticides et a retrouvé une très faible corrélation entre les mesures environnementales dans les domiciles des sujets et le dosage urinaires des pesticides, suggérant la prépondérance de la voie d'exposition alimentaire en population générale (25).

1.2.6 Méthodes d'estimation de l'exposition aux pesticides

1.2.6.1 Méthodes directes

1.2.6.1.1 Mesures de la contamination externe

Dans le cadre des utilisations agricoles, des données de contamination cutanée ont été recueillies, associées aux caractéristiques des tâches correspondantes. Ces données ont été utilisées dans le cadre de modèles évaluant la contamination des utilisateurs avant mise sur le marché des produits. Mais elles ne représentent pas l'ensemble des expositions agricoles possibles. L'étude française PESTEXPO a produit des données de contamination à partir d'observations de terrain en grandes cultures, maraîchage, viticulture et d'un nombre important de données recueillies sur les tâches, les opérateurs, les exploitations, le matériel... (20,32,42) Ces données permettent d'alimenter des algorithmes d'exposition. Ces données ont montré que les tâches de nettoyage du matériel ou de réentrée entraînaient une exposition non négligeable aux pesticides (24).

Plusieurs études ont documenté la contamination externe en population générale en mesurant les concentrations de pesticides dans les poussières ou dans l'air intérieur, dans l'air à proximité de zones agricoles, dans l'eau ou dans les aliments (19).

1.2.6.1.2 Mesures biologiques

Les mesures de pesticides ou de leurs métabolites dans les matrices biologiques ne distinguent pas les différentes voies d'exposition. Les échantillons biologiques les plus fréquemment utilisés sont le sang et l'urine. Ces mesures sont souvent adaptées aux expositions récentes car beaucoup de pesticides ont une demi-vie ne dépassant pas quelques jours. Les mesures biologiques ne peuvent être utiles que pour les pesticides dont la pharmacocinétique est connue et pour lesquels il existe des techniques de mesure. Ces mesures entraînent également un certain coût et nécessitent le consentement et la présence du participant. Leur intérêt est limité dans les études rétrospectives car elles donnent une valeur déterminée à un instant donné et ne représentent pas l'exposition cumulée au cours de la vie.

1.2.6.2 Méthodes indirectes

1.2.6.2.1 Calendriers professionnels et intitulés de profession

L'analyse basée sur les intitulés de profession peut concerner la dernière profession exercée, la plus longtemps exercée ou celle déclarée par le sujet sans autre précision. Cet indicateur reste peu précis et peut entraîner des erreurs de classement.

L'information obtenue par les calendriers professionnels détaillés et complets sur l'ensemble de la vie professionnelle des sujets, avec les emplois, les secteurs d'activité, les dates des emplois et éventuellement les tâches réalisées est plus précise. Les expositions directes (utilisation de pesticides) et indirectes (emploi dans un environnement où les pesticides sont présents) peuvent être estimées. Les précisions des dates permettent de prendre en compte l'évolution chronologique de l'utilisation des pesticides.

1.2.6.2.2 Questionnaires

Il en existe deux types: les auto-questionnaires et les questionnaires posés par un enquêteur.

Les auto-questionnaires, c'est-à-dire complétés par les personnes elles-mêmes, doivent être simples pour faciliter le remplissage et avoir un bon taux de réponse. La présence d'un enquêteur permet d'obtenir des informations plus complexes mais il ne doit pas biaiser les réponses. Il peut influencer le sujet s'il a connaissance de son statut pathologique dans les études cas-témoins. La procédure en aveugle permet, lorsqu'elle est réalisable, de remédier à cela. Il peut aussi exister des différences de pratique dans une même étude entre deux enquêteurs ce qui peut entraîner une différence dans la qualité des réponses. La formation préalable des enquêteurs est considérée comme indispensable.

Concernant les pesticides, il n'existe pas de questionnaire « type » validé. La seule déclaration d'un emploi dans le secteur agricole a été fréquemment considérée dans les études pour définir

l'exposition, or certains emplois agricoles ne sont pas exposés aux pesticides alors que des emplois dans d'autres secteurs comme le travail du bois ou l'entretien des espaces verts le sont.

Pour améliorer l'estimation de l'exposition, les questionnaires peuvent contenir des questions spécifiques sur les pesticides mais obtenir des précisions sur la nature des pesticides utilisés reste complexe au vu du nombre très important de produits utilisés au cours d'une carrière. Des questions peuvent aussi porter sur l'identification de tâches exposantes, la durée et la fréquence de ces tâches, les cultures avec lesquels les agriculteurs ont été en contact.

Les performances des questionnaires dans les études épidémiologiques ont rarement été évaluées. Dans le cadre de l'*Agricultural Health Study*, un questionnaire sur l'utilisation des pesticides par des applicateurs a été évalué par une double administration à un an d'intervalle (43). Les réponses étaient concordantes pour les questions portant sur le fait d'avoir appliqué ou non des pesticides et pour certaines pratiques d'application. La concordance était moins bonne pour les questions sur la durée, la fréquence ou la date de début d'utilisation des pesticides.

1.2.6.2.3 Expertise

Les réponses aux questionnaires peuvent faire l'objet d'une analyse par des experts ayant une expérience dans le domaine des pesticides, afin d'en vérifier la cohérence, de repérer les erreurs et de les corriger éventuellement. Par ailleurs, l'expertise peut permettre d'attribuer des paramètres d'exposition, à la lecture des données de l'histoire professionnelle et des tâches réalisées. Ces expertises apportent une valeur ajoutée aux données recueillies par questionnaire. Mais cela reste une démarche subjective dépendant de la personne et pas parfaitement reproductible.

1.2.6.2.4 Matrices emploi-exposition

Ce sont des bases de données permettant d'attribuer des indicateurs d'exposition à une nuisance à partir de l'intitulé d'emploi (couple profession et secteur d'activité le plus souvent). La première matrice créée dans les années 1980 avait pour but d'évaluer l'exposition aux cancérogènes professionnels (44). Une matrice emploi-exposition contient en colonne les nuisances et en ligne les emplois. A l'intersection de chaque ligne et chaque colonne, on obtient des paramètres d'estimation de l'exposition comme la probabilité, la fréquence ou l'intensité (45).

Les matrices peuvent se baser sur des données individuelles d'exposition recueillies dans des études (construction *a posteriori*) ou sur des emplois qui seront étudiés et dont les expositions seront évaluées (construction *a priori*).

Les matrices sur l'exposition aux pesticides peuvent contenir des informations plus précises que l'intitulé d'emploi comme les tâches réalisées ou les cultures traitées. Ces matrices seront principalement adaptées au secteur agricole.

Une revue exhaustive de la littérature sur les matrices emploi-exposition utilisées pour estimer l'exposition aux pesticides a été réalisée et publiée dans ce cadre de cette thèse (46) et reprise dans ce manuscrit (chapitre 2.3).

1.2.6.2.5 Scores estimant l'exposition cumulée

L'utilisation des différents outils aboutit à l'attribution d'indicateurs individuels d'exposition, souvent par emploi. Il est possible de combiner ces indicateurs pour attribuer à chaque sujet une valeur d'exposition cumulée, vie entière par exemple. Des modèles mathématiques plus ou moins complexes prenant en compte des mesures réalisées sur le terrain ou d'autres critères peuvent calculer ces scores.

1.2.6.2.6 Approche géographique

La mise en place d'outils géographiques a permis d'étudier la contribution de la dispersion aérienne des pesticides après épandage agricole à l'exposition de la population générale.

Historiquement, la distance entre le domicile et la culture la plus proche rapportée par le sujet était le paramètre d'exposition étudié. Les données d'occupation des sols et d'utilisation des pesticides a ensuite permis d'améliorer les précisions de ces mesures. Les données d'utilisation agricole de pesticides viennent de déclarations faites par les agriculteurs ou d'enquêtes nationales (recensements agricoles) ou régionales réalisées auprès des agriculteurs. L'occupation du sol provient le plus souvent d'images satellites, de photographies aériennes ou de recensements agricoles.

A partir de ces sources de données, des paramètres d'exposition écologiques ont été construits à l'échelle d'une zone géographique définie (la commune par exemple). Le niveau d'exposition est le même pour tous les habitants de la zone géographique.

L'utilisation des systèmes d'information géographiques (SIG) et de la géolocalisation des domiciles des sujets grâce au géocodage des adresses a permis d'affiner l'estimation de l'exposition aux pesticides. Ce sujet est abordé plus en détail dans la suite de ce document.

1.3 Champs électromagnétiques

1.3.1 Généralités et définitions

Un champ électromagnétique est la combinaison de deux champs: un champ électrique et un champ magnétique et se caractérise par sa fréquence f (nombre d'oscillations par seconde) et sa longueur d'onde λ (distance entre deux oscillations). Ces deux paramètres varient en sens inverse l'un de l'autre. Les interactions entre les deux ondes et l'énergie transportée par le champ augmentent lorsque la fréquence du champ électromagnétique augmente.

En fonction de la fréquence et de l'effet produit sur la matière, on distingue différentes ondes électromagnétiques :

- Les rayonnements ionisants : de très haute fréquence, il s'agit entre autres des rayons X et gamma ainsi que de certains rayons ultraviolets (UV). Ils ont suffisamment d'énergie pour produire une ionisation
- Les rayonnements non-ionisants : les UV, la lumière visible, les rayons infrarouges, les radiofréquences, les champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence et les champs statiques. Ils ne peuvent pas casser les liaisons au sein des atomes.

On parle communément de champs électromagnétiques pour les rayonnements non ionisants allant de 0 à 300 GHz. Nous nous intéresserons dans la suite de ce travail uniquement aux rayonnements non ionisants et parmi eux aux radiofréquences et aux champs extrêmement basse fréquence (EBF).

1.3.2 Champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence

Leur fréquence varie de 3 à 300 Hz mais se situe souvent autour de 50 Hz, la fréquence du courant électrique domestique.

1.3.2.1 Sources d'exposition

1.3.2.1.1 *Les lignes de transport et de distribution de l'électricité*

Le transport et la distribution de l'électricité en France sont gérés par deux entités selon le voltage des lignes : le Réseau de transport d'électricité (RTE) pour les lignes allant de 50 à 400 kV et Enedis (ancien ERDF Electricité réseau distribution France) pour les lignes en dessous de 50 kV. Le champ magnétique émis par les lignes électriques est proportionnel à l'intensité (en ampères) du courant circulant dans les câbles. Il est par contre inversement proportionnel au carré de la distance

(décroissance en $1/d^2$). L'intensité du courant varie également selon la saison, le jour de la semaine et la période de la journée.

1.3.2.1.2 Les trains, métros et tramways

Deux types de champs électromagnétiques sont émis par le réseau ferroviaire français :

- Des champs magnétiques statiques, créés par un système à courant continu sous une tension de 1,5 kV
- Des champs électromagnétiques de très basse fréquence générés par un système à courant alternatif de 50 Hz avec une tension de 25 kV pour les lignes grande vitesse ou longue distance

Un autre système est utilisé pour les métros et certaines lignes de train secondaires. L'alimentation se fait en courant continu de 750 à 800 V. L'alimentation des tramways est aérienne en France, par caténaire, de façon similaire à celle des trains, avec un courant continu compris entre 600 et 750 V.

1.3.2.1.3 Les appareils électroménagers

Les champs électromagnétiques créés par les appareils électroménagers restent localisés. Ils sont très variables et dépendent de la technologie de l'appareil. Ils ne dépendent pas du courant consommé et sont proportionnels au cube de la distance ($1/d^3$) ce qui les rend négligeables dès que l'on s'en éloigne, généralement au-delà de deux mètres.

1.3.2.1.4 Sources en milieu professionnel

Les champs électromagnétiques EBF sont également présents dans le milieu professionnel, comme par exemple dans les métiers de distribution de l'électricité, les métiers utilisant le soudage à l'arc et soudage par résistance.

1.3.2.2 Réglementation

1.3.2.2.1.1 Origine des valeurs limites d'exposition pour le public

Les recommandations de l'ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection), datant de 1998 (47) proposent des valeurs limites très en dessous des seuils d'exposition entraînant des effets sur les tissus biologiques, d'un facteur 10 pour les professionnels et d'un facteur 50 pour le public.

La recommandation du Conseil de l'Union Européenne 1999/519/CE du 12 juillet 1999 (48) conseille des valeurs limites d'exposition pour le public en se basant sur les travaux de l'ICNIRP. La valeur limite de 100 μ T recommandée a été basée sur l'effet biologique qu'entraîne une exposition aigue à un champ électromagnétique. Son but est de prévenir les effets des courants induits par un champ

EBF sur les cellules du système nerveux central. Cette valeur a reçu l'aval de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Aucune valeur spécifique pour des expositions à long terme n'a été proposée en raison d'une absence de données scientifiques suffisantes. Mais les champs électromagnétiques EBF ayant une fréquence de 50-60 Hz ont été classés 2B par le CIRC à partir de données épidémiologiques suggérant une association avec la survenue de leucémies chez l'enfant (49).

1.3.2.2.1.2 Valeurs limites applicables en population générale

La valeur limite de 100 μ T a été adoptée dans un grand nombre de pays européens. En France, il n'existe pas de cadre réglementaire strict appliquant cette valeur limite. Le Décret n°2002-775 du 3 mai 2002 (50) basé sur la recommandation 1999/519/CE ne reprend pas cette valeur mais reste sur les recommandations de l'ICNIRP concernant les niveaux de référence basés sur des considérations biologiques.

1.3.2.2.1.3 Valeurs limites applicables chez les travailleurs

La réglementation concernant l'exposition professionnelle aux champs EBF et les risques en découlant repose sur la directive européenne 2013/35/UE abrogeant la directive 2004/40/CE, pas encore transposée dans le droit français (51). Cette directive énonce les prescriptions minimales de sécurité concernant l'exposition aux champs EBF des travailleurs, basées sur les effets aigus. Elle se base sur un ensemble de valeurs limites d'exposition, les valeurs relatives aux effets sur la santé et les valeurs relatives aux effets sensoriels.

1.3.2.2.1.4 Textes réglementaires spécifiques au transport d'électricité

L'arrêté du 26 janvier 2007 modifiant celui du 17 mai 2001 fixe les conditions techniques auxquelles doivent satisfaire les distributions d'énergie électrique (52). Il reprend les limites de 100 μ T et de 5000 V/m pour tous les nouveaux ouvrages.

La loi du 15 juin 1906 modifiée par la loi du 13 décembre 2000 permet au préfet d'instaurer au voisinage des lignes électriques aériennes de tension supérieure ou égale à 130 kV des servitudes limitant ou interdisant certaines constructions ou utilisations du sol comme les bâtiments d'habitation, hôtels, écoles, hôpitaux, prisons, sans relation avec des questions sanitaires. La surface maximale du périmètre est de 15 mètres autour des lignes de 400 kV et de 40 mètres autour des pylônes.

1.3.2.3 Méthodes d'évaluation de l'exposition aux champs EBF

1.3.2.3.1 Méthodes indirectes

Basée sur des calculs, il existe une méthode pour estimer les champs magnétiques générés par les lignes électriques quand on connaît leurs caractéristiques géométriques et les courants qui y circulent (53–55). Les résultats obtenus sont cohérents avec des résultats de mesure réalisés conjointement mais il n'existe aucune information sur la durée d'exposition des sujets dans ces études portant sur la leucémie de l'enfant.

Une autre possibilité est de calculer le champ magnétique produit par une ligne à partir de données historiques de charge (56).

Une autre méthode utilise les données cartographiques des lignes électriques couplées à des données spécifiques à ces lignes et la position géographique des domiciles par rapport à ces lignes en utilisant un système d'information géographique. Cette méthode sera détaillée dans la suite de ce travail.

1.3.2.3.2 Méthodes directes

L'exposition peut être estimée par des mesures en des lieux donnés, soit ponctuellement, soit sur une certaine durée (24-48 heures), plus représentative de l'exposition réelle (57).

On peut également réaliser des mesures individuelles en utilisant des dosimètres portatifs permettant de mesurer les champs EBF auxquels les sujets sont exposés au long de la journée, la durée des mesures étant en général de 24 à 48 heures (56–58). Cette approche prend en compte les champs émis par toute source potentielle sans les distinguer. Ce type de mesure ne donne pas d'indication sur l'historique de l'exposition des individus.

1.3.3 Radiofréquences

Les radiofréquences sont des champs électromagnétiques dont la gamme de fréquence est comprise entre 9 kHz et 300 GHz. Le développement des technologies les utilisant s'est fortement amplifié sur ces vingt dernières années avec l'apparition de nouvelles fonctionnalités pour la téléphonie mobile et les réseaux sans fil.

1.3.3.1 Sources d'exposition

Il existe de nombreux systèmes sans fil utilisant des émetteurs radiofréquences, selon deux configurations :

- émetteurs fixes qui émettent en permanence : émetteurs de radiodiffusion ou télédiffusion, antennes des stations de base de téléphonie mobile
- émetteurs portables émettant ponctuellement selon un usage déterminé comme les téléphones mobiles, les cartes Wi-Fi sur un ordinateur portable

En France, L'Agence Nationale des Radiofréquences (ANFR) gère la réglementation et les autorisations des émetteurs fixes installés sur le territoire français. En 2016, 105 439 stations émettrices de téléphonie mobile (2G, 3G et 4G) sont recensées en France métropolitaine contre 70 000 en 2009 (59,60). En 2014, L'ANFR gérait plus de 26 000 réseaux professionnels utilisant les radiofréquences comme les ambulanciers, les services de secours et de sécurité.

1.3.3.1.1 Radiodiffusion et télédiffusion

Les stations de radio et télédiffusion sont essentiellement des émetteurs. Les appareils récepteurs ne fonctionnent qu'en mode réception (radio, télévision) et n'émettent pas de radiofréquences.

Les émetteurs ont été installés progressivement entre les années 1950 et 1990. Les sites d'émission de radio et télédiffusion sont des points hauts : tour Eiffel, pylônes de grande hauteur en zone dégagée ou en altitude... Il y avait en France en 2009 environ 3000 sites de télédiffusion et 2500 sites de radiodiffusion, ces derniers étant le plus souvent en milieu urbain (60).

1.3.3.1.2 Téléphonie mobile

Les réseaux de téléphonie mobile sont des réseaux cellulaires construits à partir d'un ensemble de stations de base constituées d'antennes d'émission et de réception et des systèmes électroniques associés. Chaque station de base émet sur une zone de couverture définie (cellule) pour assurer la communication avec les téléphones mobiles situés dans la cellule. Les stations de bases et les récepteurs (téléphones) sont à la fois émetteurs et récepteurs.

Trois protocoles distincts existent en téléphonie mobile : le GSM, l'UMTS et le LTE.

- Le réseau GSM est le réseau mobile de 2^{ème} génération (2G). Il permet de transmettre la voix et des messages courts. Il a deux bandes de fréquences : 900 et 1800 MHz
- le réseau UMTS est le réseau mobile de 3^{ème} génération (3G). Ses débits de transmission très supérieurs à ceux du réseau GSM permettent de nouveaux usages des téléphones mobiles

(internet, courriers électroniques, partage de vidéos...). Les bandes de fréquence sont situées autour de 2100 MHz

- le réseau LTE est le réseau mobile de 4^{ème} génération (4G). Les débits sont plus importants que dans la 3G pour un acheminement de la voix et surtout des données plus rapidement et dans des conditions de meilleure réception. Le réseau 4G utilise deux bandes de fréquence, une bande basse autour de 800 MHz et une bande haute autour de 2600 MHz. Ces bandes étaient autrefois utilisées pour la télévision analogique.

Chaque station de base est constituée de plusieurs antennes relais selon les réseaux utilisés et de la zone à couvrir. Il existe différents types d'antennes (omnidirectionnelles, panneau directionnel...). Elles sont placées en hauteur sur des supports divers (pylône, toit, château d'eau, façade d'immeuble...). La taille d'une cellule et donc le rayon d'émission d'une antenne dépend du nombre de communications transmises et donc de la densité de population : picocellule ayant une portée de quelques mètres à l'intérieur des bâtiments (métro, centre commercial), microcellule ayant une portée de quelques centaines de mètres en milieu urbain, macrocellule ayant une portée d'une dizaine de kilomètres en milieu rural.

1.3.3.1.3 Téléphonie sans fil domestique

Le DECT est une norme européenne qui concerne les systèmes téléphoniques sans fil constitués d'une base fixe et d'un ou plusieurs combinés. Sa couverture est locale (20 à 300 mètres) et se base sur des bandes de fréquence d'environ 1900 MHz. La base émet en permanence et le combiné n'émet qu'en communication.

1.3.3.1.4 Réseaux locaux sans fil

Les réseaux locaux permettent d'établir des connexions sans fil dans un périmètre géographique plus ou moins étendu. Les réseaux locaux les plus utilisés sont :

- le réseau Wi-Fi, d'une portée de quelques dizaines de mètres utilise des stations de base pour communiquer avec les ordinateurs ou d'autres objets. Les débits de transmission sont très supérieurs à ceux de la téléphonie mobile 2G et 3G. Il utilise deux bandes de fréquences, une autour de 2400 MHz, l'autre autour de 5200 MHz.
- Le réseau Bluetooth, utilisé pour des connexions à très courte distance (moins de 20 mètres), de faible débit et de faible consommation. Il se base sur une bande de fréquence autour de 2400 MHz sans architecture centralisée

1.3.3.1.5 Réseaux de radiocommunications professionnels

Le protocole TETRA est un système de radiotéléphonie professionnel, équivalent à un système GSM mais dans une bande de fréquences autour de 400 MHz.

1.3.3.1.6 Exposition professionnelle

Certaines activités professionnelles sont sources d'exposition aux radiofréquences par des procédés spécifiques comme l'électrothermie par effet diélectrique utilisée dans l'industrie du bois pour le séchage, le collage ou le formage de pièces ou dans les industries textiles, de papeterie, plastiques pour le séchage, le découpage ou le soudage de pièces. Ces expositions ne seront pas étudiées dans le cadre de ce travail.

1.3.3.2 Réglementation

La recommandation 1999/519/CE (48) du Conseil Européen du 30 juillet 1999 définit les valeurs d'exposition limite des personnes indépendamment du type d'appareil émetteur. Les grandeurs utilisées liées à la pénétration des rayonnements dans le corps humain sont difficilement mesurables en pratique. Pour les radiofréquences on utilise le débit d'absorption spécifique DAS en watt par kilogramme (W/kg) soit la puissance absorbée par le corps par unité de masse de tissu de 100 kHz à 10 GHz et la densité de puissance de 10 à 300 GHz.

La recommandation définit des niveaux de référence de champ électrique et de champ magnétique obtenus en mesurant les quantités suivantes dans l'environnement : le champ électrique en Volt par mètre (V/m) ; le champ d'induction magnétique en micro tesla (μT) ; le champ magnétique en Ampère par mètre (A/m) (Figure 3).

Si les amplitudes des champs mesurés respectent les niveaux de référence, les valeurs limites d'exposition (restrictions de base) sont considérées comme respectées.

Le décret n°2002-775 du 3 mai 2002 a précisé les valeurs limites d'exposition aux champs électromagnétiques pour la population générale reprenant les valeurs proposées dans la recommandation 1999/519/CE (50).

La directive européenne 1999/5/CE (61) s'applique à tous les équipements utilisant le spectre des radiofréquences et aux équipements terminaux de télécommunications, y compris les installations de radiocommunication de type réseau (dont les stations de base de téléphonie mobile). Elle établit un cadre réglementaire pour la mise sur le marché, la libre circulation et la mise en service dans les pays de l'Union Européenne de ces équipements.

La directive européenne 1999/5/CE a été transposée en droit français par l'ordonnance n°2001-670 du 25 juillet 2001 (62).

Les radiofréquences ont été classées groupe 2B par le CIRC en 2011 (63).

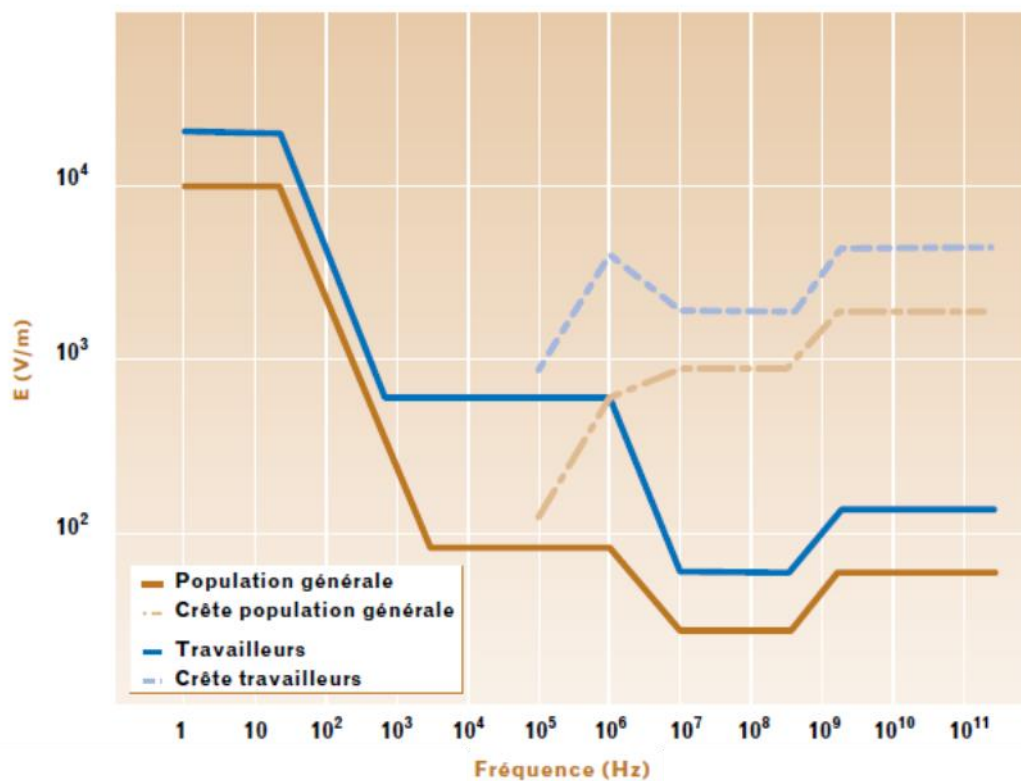


Figure 3 : niveaux de référence pour des champs électriques variables dans le temps préconisés par l'Icnirp (Source : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) 2001, traduction de Icnirp (1998)).

1.3.3.3 Mesure de l'exposition aux radiofréquences

1.3.3.3.1 Caractérisation de l'exposition aux radiofréquences

Un grand nombre de mesures de terrain a été réalisé selon le protocole défini par l'ANFR (64) et ont permis de mieux caractériser les niveaux d'exposition les plus élevés générés par les émetteurs fixes. Ces mesures sont réalisées par des laboratoires accrédités. Les zones de mesures sont déterminées par l'expression d'une demande ou par la topologie des émetteurs présents et de leurs zones de rayonnement. Ces mesures ne permettent pas de réaliser une cartographie complète des champs électromagnétiques. De plus, le nombre de plus en plus important de sources simultanées de radiofréquences complexifie encore cette évaluation.

1.3.3.2 *Exposimètres individuels*

Les exposimètres individuels mesurent la valeur instantanée du champ électrique à un temps donné dans l'environnement. Les appareils actuels sont adaptés à la mesure des champs forts dans le cadre de situations professionnelles ou à l'estimation de l'intensité maximale ou moyenne du champ électrique rencontré dans l'environnement sur une période de temps donné.

1.3.3.3 *Méthodes de simulation numérique*

Ce type de mesure appelé dosimétrie numérique permet d'évaluer par simulation numérique le débit d'absorption spécifique (DAS) induit dans un organisme soumis à un champ électromagnétique. Elle nécessite la modélisation de l'environnement électro magnétique auquel sont soumis des individus ou des cultures cellulaires puis de simuler le couplage de l'onde résultante avec un modèle numérique des structures biologiques exposées. Ces méthodes permettent de prendre en compte les environnements urbains assez précisément (architecture des bâtiments par exemple) dans le but d'évaluer l'environnement électromagnétique réel sur un site défini et la modélisation de la structure biologique exposée. Ce genre de modèle est utilisé pour optimiser l'implantation de nouvelles antennes-relais.

2 DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES METHODES D'ESTIMATION DE L'EXPOSITION

2.1 Mesure de l'exposition en épidémiologie

Les études épidémiologiques se distinguent des études expérimentales par leur nature observationnelle, impliquant que l'exposition n'est pas randomisée mais qu'elle est constatée et dépend de la situation personnelle du sujet étudié (lieu de vie, comportements, caractéristiques sociodémographiques).

Les deux principaux types d'études épidémiologiques en population visant à identifier les facteurs de risque d'effets sanitaires sont l'étude de cohorte et l'étude cas-témoins. Dans les études de cohorte prospectives, l'exposition est généralement estimée lors de l'inclusion des sujets dans la cohorte et peut être actualisée au cours du suivi. Dans les études cas-témoin, le recrutement s'effectue après la survenue de la maladie, ce qui rend le plus souvent difficile l'estimation de l'exposition au facteur environnemental d'intérêt. L'étude de cohorte prospective est généralement considérée comme la meilleure approche. Mais elle peut souvent se révéler très lente et coûteuse à réaliser et dans certaines situations, l'étude cas-témoins apportera en un temps plus limité et à moindre coût, une information de qualité quasi-équivalente.

Il existe des situations définies dans lesquelles un type d'étude va se révéler plus adapté. Si le taux d'incidence de la maladie est élevé, si le délai de latence supposé entre le moment de l'exposition et la survenue de la maladie est relativement court, ou si la population d'étude est restreinte, l'étude de cohorte peut se révéler avantageuse et peu coûteuse. Si la maladie est rare et si l'on veut étudier les effets sanitaires d'une exposition en population générale, le choix l'étude cas-témoins peut se révéler judicieux. Les études épidémiologiques professionnelles s'intéressent en général à une population adulte, jeune ou d'âge mur, souvent constituée essentiellement d'hommes et sont le plus souvent des études de cohorte. On peut citer comme exemple des cohortes de mineurs d'uranium (65,66) ou des cohortes d'agriculteurs avec la *Agricultural Health Study* (67). D'autres cohortes existent, ciblées sur des populations particulières comme les étudiants dans la cohorte *i-share* (68), les enfants dans la cohorte *ELFE* (69), les femmes affiliées à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale dans la cohorte *E3N* (70) et les personnes âgées dans la cohorte *PAQUID* (71).

En revanche, pour les études consacrées aux facteurs présents dans l'environnement général et les effets sanitaires en population générale, sans restriction d'âge ou d'activité, le schéma de cohorte n'est pas adapté car trop coûteux et trop difficile à mettre en place sur le long terme. Les études cas-

témoins sont dans ce cas un meilleur choix comme l'étude *INTERPHONE* sur la relation entre tumeur cérébrale et téléphone portable (72), l'étude *INTEROCC* sur les facteurs étiologiques de tumeur cérébrale (73), l'étude *PANKRAS II* sur les facteurs de risque de cancer du pancréas (74) ou l'étude *GEOPARKINSON* sur les facteurs de risque de la maladie de Parkinson (75).

Le type d'étude choisi ne définit pas forcément l'approche utilisée pour estimer l'exposition aux facteurs de risque d'une population. Cette approche, appelée expologie, utilise différentes méthodes pour tenir compte des différents milieux et des différentes voies d'exposition. Il existe des méthodes indirectes, comme les questionnaires, la métrologie environnementale, les matrices emploi-exposition ou l'approche géographique et des méthodes directes comme les mesures d'exposition individuelle (métrologie individuelle) et des dosages de biomarqueurs d'exposition à partir de prélèvements biologiques (biométrologie).

Les études d'épidémiologie environnementale et professionnelle utilisent de façon classique les questionnaires pour estimer l'exposition, le plus souvent en absence d'autres méthodes ou en association avec des données de métrologie environnementale ou de biométrologie. Les questionnaires permettent d'obtenir un certain nombre d'informations sur la présence d'une exposition, sa durée ou sa fréquence. Ils peuvent aussi recueillir des informations sur la source de l'exposition et les lieux (avec des calendriers professionnels et résidentiels, par exemple). Il n'existe pas de questionnaire type. Chaque questionnaire est adapté en fonction des hypothèses de départ et de la méthodologie adoptée. Ils sont donc plus ou moins complexes. Le choix du mode d'administration est également important et le questionnaire devra y être adapté. Par exemple, un auto-questionnaire devra rester relativement court et contenir des questions simples alors qu'un questionnaire administré par un enquêteur formé pourra être plus long et plus complexe.

La métrologie environnementale est la mesure de substances chimiques, physiques ou biologiques dans les milieux par des techniques analytiques. On peut citer au niveau professionnel les métrologies de bruit ou de produits chimiques comme les fibres d'amiante réalisées au poste de travail et au niveau environnemental, les contrôles sanitaires dans les réseaux d'eau potable ou la surveillance de la qualité de l'air extérieur.

Développées dans le domaine des cancérogènes professionnels dans les années 1980, les matrices emploi-exposition sont des bases de données permettant à partir des emplois des sujets (généralement définis par la combinaison d'une profession et d'un secteur d'activité) d'attribuer des indicateurs d'exposition aux nuisances considérées. Une matrice emploi-exposition peut être schématiquement décrite comme une table de correspondance dont les lignes contiennent des intitulés d'emplois et dont les colonnes correspondent aux nuisances (45). A l'intersection de chaque

ligne et de chaque colonne, sont renseignés des paramètres d'estimation de l'exposition visant à quantifier l'exposition en termes de probabilité, intensité et fréquence par exemple. Les matrices peuvent être généralistes ou spécifiques de secteurs d'activité comme l'agriculture par exemple. Cet outil est utile pour estimer l'exposition dans le cadre d'études cas-témoins portant sur des pathologies chroniques à partir des calendriers professionnels des sujets.

Une autre méthode indirecte, l'approche géographique, s'est développée ces dernières années. Cette méthode nécessite d'avoir des données sur les lieux de résidence ou de travail des sujets et utilise des données cartographiques, topographiques, météorologiques ou autres comme source d'exposition et utilise la proximité entre la source de l'exposition et le lieu de vie du sujet pour estimer l'exposition. Historiquement, la distance simple entre la source et le lieu de vie du sujet a été utilisée mais il existe maintenant des modélisations plus complexes prenant en compte de nombreux paramètres. Les premières méthodes géographiques se basaient sur une échelle telle que la commune ou le canton mais plus récemment, les méthodes de géolocalisation ont permis d'affiner ces mesures au lieu de résidence en parallèle de l'utilisation de systèmes d'information géographique pour les associer aux données géographiques sur les sources d'exposition. La prise en compte de données supplémentaires comme la végétation, les bâtiments, le relief, l'altitude et les conditions météorologiques est à l'origine de développements qui pourront améliorer cette méthode de mesure de l'exposition.

Faisant partie des méthodes directes, la métrologie individuelle est la mesure de polluants à l'aide de capteurs individuels. Cette méthode est très utilisée en santé au travail, dans un but de recherche et de surveillance. On peut prendre comme exemple les dosimètres portés par les personnels des services de radiologie pour surveiller leur exposition aux rayonnements ionisants.

Autre méthode directe, la biométrie peut être utilisée pour estimer l'exposition à un produit chimique et récemment, son utilisation s'est développée en épidémiologie environnementale et professionnelle. La biométrie est définie par la mesure de biomarqueurs d'exposition. Ces biomarqueurs d'exposition sont eux même définis selon l'OMS (76) par une substance exogène, un métabolite primaire ou la réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule cible mesurée dans un compartiment de l'organisme. Chez l'homme, la mesure de biomarqueur se fait le plus souvent dans le sang ou les urines mais pour certains produits chimiques, d'autres tissus ou liquides peuvent être utilisés. L'interprétation des résultats nécessite de bien connaître la cinétique et le métabolisme des produits, et plus précisément leurs caractéristiques d'absorption, de transport, d'accumulation et d'excrétion. La demi-vie d'une substance est le temps nécessaire pour que sa concentration diminue de moitié dans l'organisme. Elle diffère selon les

sujets, dépendant de l'âge, de l'état nutritionnel, du stress et de la maladie. Souvent, les substances chimiques sont rapidement éliminées de l'organisme et la biométrie ne reflète que les expositions les plus récentes.

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi comme méthodes d'estimation de l'exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques les matrices emploi-exposition pour le versant professionnel et l'approche géographique pour le versant environnemental.

2.2 Systèmes d'information géographique

2.2.1 Définition et fonctionnalités

2.2.1.1 Définition et contexte

L'analyse spatiale est une composante de la démarche épidémiologique depuis ses origines. Dès le XIXe siècle, les épidémies de choléra à Paris (Charles Picquet en 1830) puis à Londres (John Snow en 1852) ont été investiguées à l'aide de données spatiales. Cependant c'est le développement de l'informatique à la fin du XX^e siècle qui a donné un réel essor à ces techniques en permettant le développement d'applications cartographiques. La création du premier véritable système d'information géographique peut être attribuée à Roger Tomlison en 1960 à Ottawa, Canada, pour le compte du Ministère des Forêts et du Développement Durable : celui-ci permettait pour la première fois la superposition de données géographiques et de mesures numériques. A partir des années 1980, les premiers logiciels commerciaux voyaient le jour, pour devenir ensuite accessibles via internet.

Aujourd'hui, un système d'information géographique (SIG) peut se définir comme un ensemble de ressources permettant de collecter, stocker, traiter, analyser, gérer et présenter tous les types de données spatiales et géographiques. C'est un système de gestion de bases de données à référence spatiale : système d'information intégrant des données localisées, un outil logiciel et un mode de gestion des données. Sa particularité est de combiner des données géographiques et alphanumériques.

Il existe plusieurs logiciels SIG, plus ou moins spécialisés selon le but pour lequel ils ont été créés. Quelques exemples de logiciels : ArcGIS (USA, leader mondial) ; MapInfo (USA) ; Géoconcept (France), QGIS (opensource, USA).

L'institut national de l'information géographique et forestière (IGN) est en France l'opérateur de l'Etat en matière d'information géographique de référence (77). C'est un établissement public administratif placé sous la tutelle des ministres chargés de l'environnement, de l'énergie et de la mer et de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. L'IGN compte plusieurs domaines d'intervention : la prévention des risques ; l'aménagement du territoire et l'urbanisme ; la forêt, l'environnement et l'agriculture ; la défense, la sécurité et l'espace. Depuis quelques années, l'IGN s'est engagé dans une démarche progressive d'ouverture, de gratuité des données et de mise à disposition de logiciels libres. Depuis 2009, l'ensemble des données publiques de l'IGN est gratuit

pour l'enseignement scolaire et universitaire et pour les laboratoires de recherche. Ces données comprennent entre autres les cartes des routes, bâtiments, adresses postales en France.

2.2.1.2 Différentes fonctionnalités du SIG

Le SIG a un certain nombre de fonctionnalités :

- La communication : cartographie thématique, statistique, localisation d'adresses, de phénomènes géographiques, diffusion du cadastre et d'informations à la parcelle.
- La conception et la simulation : préparation de projets (simulation, modélisation, concertation), présentation de projets, optimisation d'implantation (antennes relais), étude d'impact, prévision (crues, ...)
- L'analyse : basée sur la gestion d'entités géolocalisées, gestion de flux (réseau, flotte), études de corrélation spatiale (sécurité, santé), études de répartition spatiale (épidémies).

2.2.1.3 Secteurs d'activité concernant les SIG

Les secteurs d'activité utilisant des SIG sont de plus en plus nombreux. Les premiers concernent la production et la représentation des données géographiques. Le secteur de développement informatique est également fortement concerné, ainsi que ceux rentrant dans les thématiques de l'environnement et de l'aménagement du territoire. La liste de ces secteurs est longue, de la météorologie à l'agriculture, en passant par l'administration publique et le secteur de la répartition des soins, par exemple.

2.2.2 Systèmes de projection

Les données géographiques sont le résultat de la localisation de données d'une surface à une carte, c'est-à-dire le passage d'un élément courbe à un élément plan.

Pour passer d'un espace courbe à une représentation plane, il faut établir une correspondance entre les points de la surface courbe et ceux du plan, à l'aide d'un système de projection. Il s'agit d'une transformation mathématique faisant correspondre un point de la surface courbe à un point du plan.

La Terre est une surface topographique irrégulière qui a plusieurs représentations possibles simplifiant sa forme : une représentation géoïde ou surface de référence des altitudes (plane) et une représentation ellipsoïde. Quand on fait correspondre les deux représentations, on obtient une projection plane (Figure 4). Cette science qui étudie les dimensions et la forme de la Terre, ainsi que son champ de pesanteur est appelée géodésie. Son objectif principal est d'élaborer des systèmes de référence terrestres auxquels tout utilisateur ou créateur de données géoréférencées peut accéder.

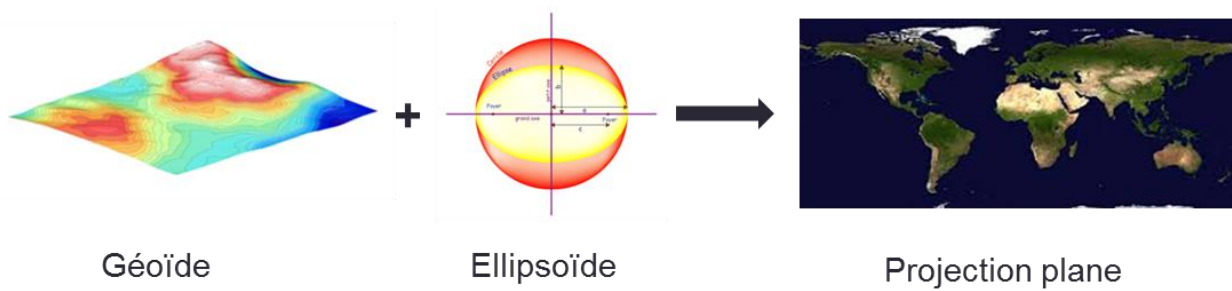


Figure 4 : Projection plane de la terre

2.2.2.1 Systèmes de référence et coordonnées

Un intérêt majeur de ces systèmes de références et de coordonnées est de pouvoir superposer des données d'origines différentes et de permettre ainsi un croisement d'information. Cela n'est en effet possible que lorsque les informations ont la même référence spatiale.

Pour avoir un point M sur une carte, il faut un référentiel géodésique, un ellipsoïde et une altitude.

2.2.2.1.1 Référentiel géodésique

Le référentiel géodésique est un repère affine dont le centre est proche du centre des masses de la Terre. Ses deux premiers axes sont dans le plan de l'équateur et le troisième est proche de l'axe de rotation des pôles.

Il est possible dans ce référentiel d'obtenir des coordonnées pour chaque point sur la Terre. Il s'agit des coordonnées géodésiques.

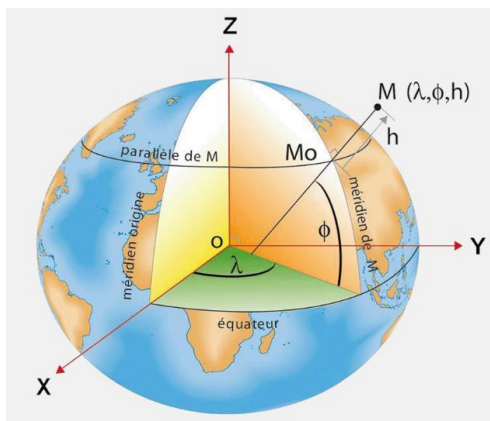


Figure 5 : Exemple de référentiel géodésique pour un point M.

2.2.2.1.2 Ellipse géodésique

Il s'agit d'une modélisation mathématique de la surface de la Terre permettant d'approcher au mieux la réalité. Son centre est confondu avec celui du référentiel géodésique. Il existe de nombreux

modèles différents, locaux, globaux selon les paramètres de l'ellipsoïde choisi. En France, on utilise le plus souvent le modèle Clarke 1880.

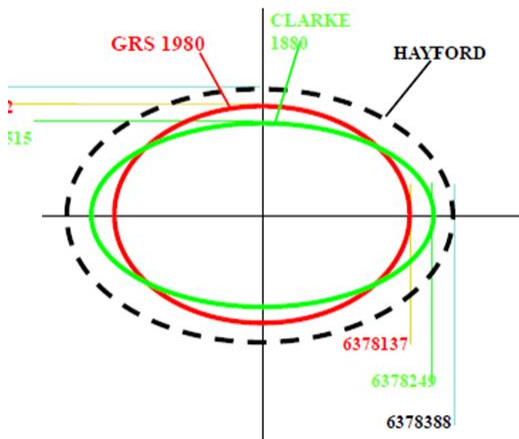


Figure 6 : Exemples d'ellipsoïdes géodésiques.

2.2.2.1.3 Coordonnées géographiques

Les coordonnées géographiques représentent la projection d'un point M sur l'ellipsoïde de référence géodésique selon la normale à l'ellipsoïde.

Ces coordonnées sont constituées des coordonnées de latitude et longitude du point P correspondant à la projection du point M sur l'ellipsoïde et de la hauteur de M au-dessus de l'ellipsoïde (Figure 7).

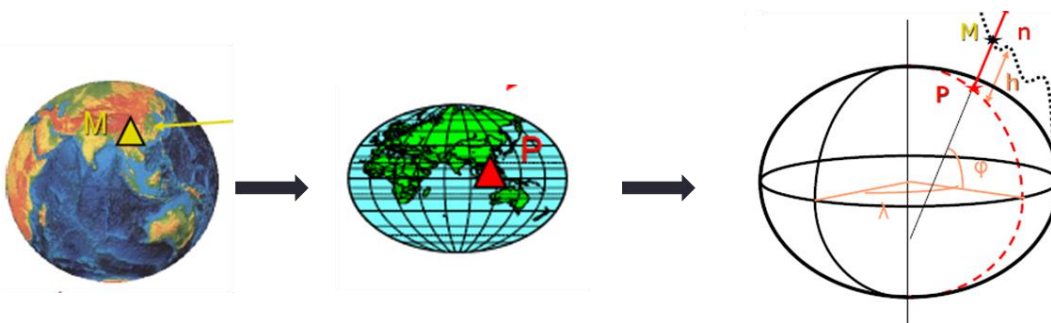


Figure 7 : Illustration sur la méthode d'obtention des coordonnées géographiques d'un point M à la surface de la Terre.

2.2.2.1.4 Altitude

Il s'agit de la hauteur au-dessus du niveau de la mer en mètres. L'altitude est donc nulle à la surface de la mer. Elle est constante sur une surface horizontale et permet à l'eau de couler dans le bon sens. Sa modélisation physique est le géoïde

2.2.2.2 Projections

La projection cartographique est la transposition d'une portion de l'ellipsoïde de référence sur une surface plane, donnant une carte. Il existe une infinité de projections différentes, selon le modèle mathématique utilisé, qui diffèrent en fonction des paramètres suivants :

- La déformation : conservation des angles, des surfaces ou non
- La forme du canevas : correspond à la représentation des méridiens et des parallèles sur un plan (Figure 8).
- L'aspect de la représentation : orientation de la surface de la projection par rapport à l'ellipsoïde. Il peut être direct, tangent, sécant, transverse (Figure 9).

Une des projections mondiales les plus utilisées est la projection WGS84. En France métropolitaine, il s'agit de la projection Lambert 93.

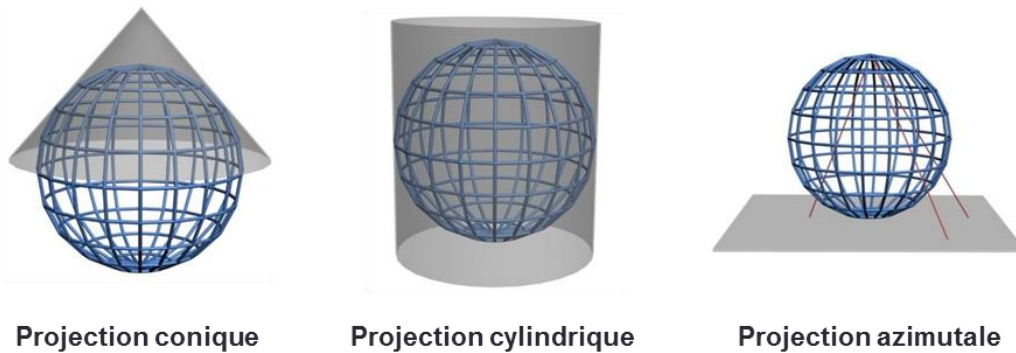


Figure 8 : Différentes formes de canevas utilisés dans les projections cartographiques

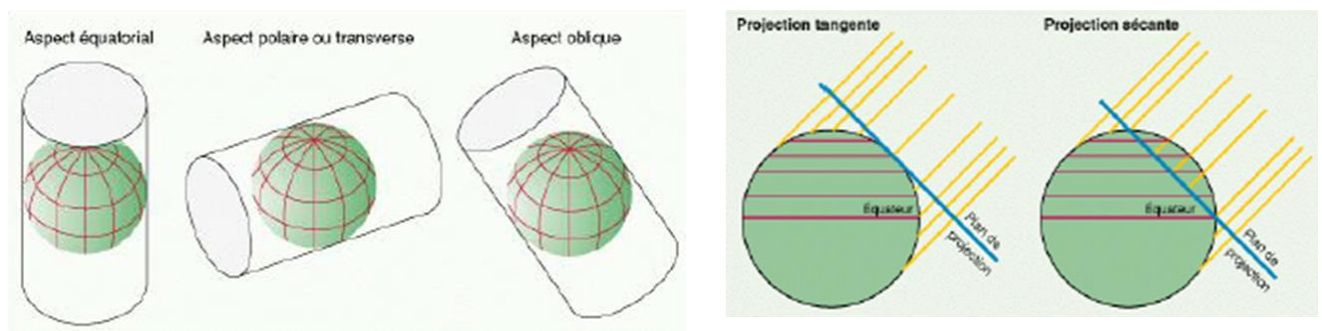


Figure 9 : Exemples d'aspects de la représentation dans les projections cartographiques

2.2.3 Données utilisées dans un SIG

La particularité des SIG est l'utilisation de données géographiques en plus des données alphanumériques habituelles. Ces données alphanumériques sont appelées données attributaires ou sémantiques dans un SIG et sont traitées de la même manière que dans un logiciel statistique.

Un objet géographique est défini par :

- Sa forme géométrique
- Son référencement géographique : position dans un référentiel
- Sa sémantique : données alphanumériques

2.2.3.1 Choix des données géographiques

Les données géographiques vont être choisies selon plusieurs critères appelés spécifications de contenu, qui dépendent du projet dans lequel elles seront utilisées :

- La disponibilité (le prix est un critère souvent important)
- L'exhaustivité (le pourcentage d'objets géographiques couverts)
- La fréquence des mises à jour
- Les thèmes couverts : parcelle cadastrale, réseau routier, occupation des sols...
- L'emprise : base nationale France métropolitaine, mondiale, régionale
- Précision : planimétrique (au sol), altimétrique

Il faut faire un choix pertinent entre qualité et quantité de données. Plus les données sont précises, plus elles coûtent généralement cher et sont lourdes et difficiles à manier et plus il est difficile de les mettre à jour.

2.2.3.2 Les différents types de données géographiques

Les données géographiques proviennent du monde réel, représenté par le terrain nominal après un premier filtre selon les spécifications de contenu choisies. Le jeu de données en est la réalisation pratique.

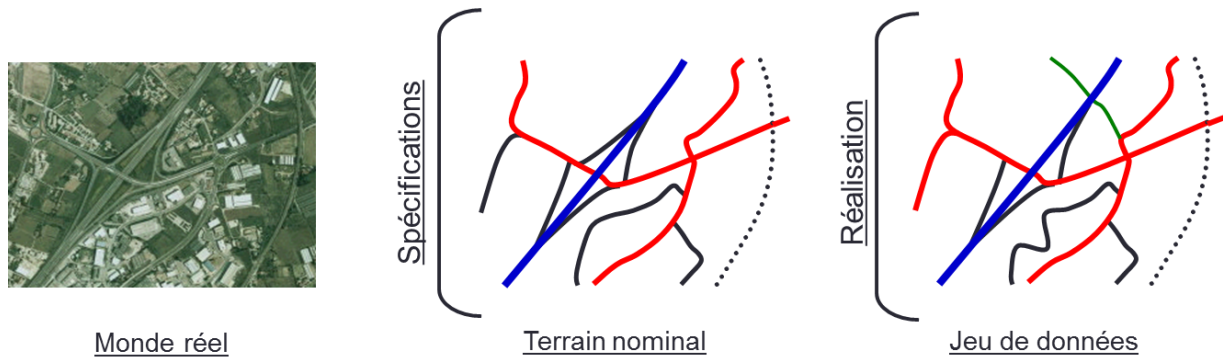


Figure 10 : Etapes nécessaires à l'obtention d'un jeu de données géographiques

2.2.3.2.1 Données vecteur

Les données vecteur sont des données discrètes, comparables à des dessins d'objets. Ces données sont caractérisées par des formes géométriques appelées « primitives géométriques » qui sont au nombre de trois : le point, l'arc (ou ligne) et le polygone (ou surface).

Les informations contenues dans les données vecteur sont des données géographiques représentées dans un référentiel donné. Elles correspondent à une représentation précise d'un objet. Les objets contiennent en plus de leurs données géographiques, des données sémantiques correspondant à des données textuelles ou statistiques.

Les données vecteurs sont acquises par géocodage, par mesures topographiques, par digitalisation de données raster ou par images satellites.

Elles ont l'avantage de rendre les objets géographiques identifiables et sélectionnables et les fichiers engendrés sont de taille peu importante. Mais elles représentent une vision discrète, discontinue de l'espace et ne sont pas exhaustives.

2.2.3.2.2 Données raster

Il s'agit d'un mode matriciel ou maillé, comparable à une image, composé de pixels carrés de taille régulière formant une grille.

Ces données sont caractérisées par la taille ou résolution du pixel, la dimension de l'image et le codage des valeurs du pixel. Ce codage peut être colorimétrique, radiométrique (proche infrarouge pour refléter l'activité chlorophyllienne) ou quantitatif (intensité, altitude...).

Elles sont acquises par prises de vue aériennes, par scannage de données existantes (une ancienne carte papier par exemple) ou par interpolation de données vecteur.

L'avantage de ce type de données est qu'elles donnent une information continue dans l'espace et que la représentativité du terrain est quasi exhaustive.

Mais cela donne des volumes de fichiers importants et il est très difficile d'identifier ou sélectionner des objets.

2.2.3.3 Les données sémantiques

Les données sémantiques, ou attributaires, contiennent une information textuelle qualitative ou quantitative relative à un objet géographique. Leur valeur est descriptive et non géographique mais est reliée à la géométrie de l'objet.

Elles peuvent être stockées sous différentes formes généralement dans des tables avec les attributs (variables) en colonne, un identifiant en ligne et les valeurs dans les cases correspondantes.

Par exemple, sur une carte de lignes de tramways, l'objet géographique est un arc représentant le trajet de la rame sur une carte. Une donnée sémantique rattachée à cet objet peut être le nombre de voyageurs par jour. La donnée sera dans ce cas sous forme d'entier numérique. Une autre donnée peut être le nom des arrêts de tramway sur ce trajet et sera sous forme textuelle.

2.2.4 Analyse spatiale

2.2.4.1 Définition

L'analyse spatiale est celle des objets géographiques et des relations entre les objets géographiques dont on connaît la localisation. Elle s'appuie sur toutes les caractéristiques de l'objet géographique (forme géométrique, coordonnées, sémantique).

L'analyse spatiale recherche des interactions entre les objets pour en déduire une information. Elle concerne le plus souvent les données vecteur.

Par exemple, si l'on travaille sur des lignes de tramway, retrouver le nombre de voyageurs par commune revient à faire une intersection entre la surface de la commune et les lignes de tramway contenant l'information sur le flux de voyageurs.

2.2.4.2 Requêtes dans l'analyse spatiale

La manipulation des données géographiques se fait principalement par des requêtes, dans un langage de programmation. Le plus fréquent est le langage SQL (structured query language), commun à un grand nombre de logiciels, en dehors des SIG.

2.2.4.2.1 Les requêtes sémantiques

Elles exploitent les composantes sémantiques d'un objet (ou attributs), de la même façon qu'un logiciel statistique classique. Elles reposent sur des opérateurs sémantiques : arithmétiques, logiques.

2.2.4.2.2 Les requêtes spatiales

Elles exploitent la géométrie des objets et la relation spatiale entre eux, la topologie. Ces requêtes reposent sur des opérateurs spatiaux dimensionnels comme la position, la distance, le périmètre et topologiques comme l'agrégation, la superposition, les zones tampon.

Les zones tampon sont une délimitation de l'espace construit autour et à partir de la géométrie de l'objet source selon des critères définis comme la largeur ou le rayon.

Par exemple, on peut créer une zone tampon d'une largeur de 50 mètres de part et d'autre d'une ligne électrique et ensuite sélectionner les domiciles représentés par des points qui sont dans cette zone tampon. On peut également créer une zone tampon d'un rayon de 500 mètres autour d'un point représentant un domicile et regarder les cultures agricoles représentées par un polygone qui intersecte cette zone tampon.

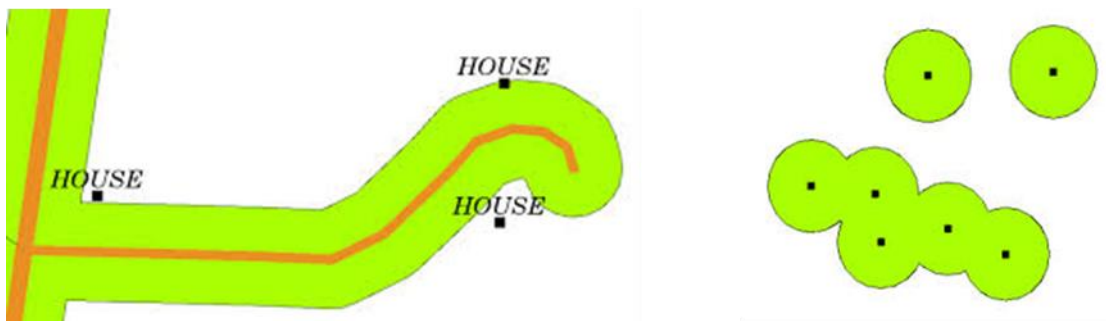


Figure 11 : Exemples de zones tampons

La distance entre un point et un autre et les zones tampon seront les opérateurs spatiaux principaux utilisés dans ce travail de thèse.

2.3 Matrices emploi-exposition et exposition professionnelle aux pesticides : état des connaissances

Cette revue de la littérature a fait l'objet d'un article, publié en 2016 dans le *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. (Annexe 1)

2.3.1 Méthodes

Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée à partir d'une recherche sur la base de données Medline, sans restriction sur les dates, en utilisant l'algorithme de recherche suivant : (job exposure matrix OR task exposure matrix OR « exposure matrix ») AND (english [language] OR french [language]).

La stratégie de recherche avait pour but d'identifier toutes les matrices emploi-exposition construites pour évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides dans les études épidémiologiques. Nous avons recueilli d'une part les publications décrivant le développement de matrices originales et présentant leurs méthodologies et d'autre part les publications appliquant des matrices dans le but d'évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides des sujets

Une sélection des publications en trois étapes a été réalisée, d'abord sur les titres, puis sur les résumés et enfin sur les textes complets, dans le but d'exclure les publications hors-sujet et les publications portant sur des expositions non pertinentes.

Nous avons également recherché les publications non incluses dans la recherche par algorithme à l'aide des références des publications sélectionnées.

Les publications sélectionnées ont été classées en deux groupes : (i) les matrices génériques évaluant l'exposition professionnelle aux pesticides en population générale ; (ii) les matrices spécifiques au secteur agricole. Dans ces deux groupes, nous avons distingué : (i) les publications présentant les matrices et leurs méthodologies (notamment la description des paramètres d'exposition) ; (ii) les publications portant sur des études épidémiologiques dans lesquelles les matrices ont été utilisées, et pour lesquelles la méthodologie était décrite ailleurs ; (iii) les publications concernant les études ayant développé des matrices ad hoc, sur leurs propres données ou des matrices pour lesquelles la méthodologie n'a pas été publiée dans la littérature et (iv) les publications dans des secteurs non agricoles comme l'industrie textile ou la lutte contre les nuisibles.

2.3.2 Résultats

Le résultat de la sélection des publications sur les matrices est présenté sur la Figure 12. Sur les 716 publications sélectionnées par l'algorithme de recherche, 98 ont été finalement sélectionnées.

Parmi ces 98 publications, 56 concernaient des matrices génériques utilisables en population générale et 11 publications concernaient des matrices développées pour le secteur agricole. Les autres publications présentaient des matrices emploi-exposition ad hoc développées pour une étude spécifique (N=26) ou des matrices utilisables dans des secteurs d'activité spécifiques autres qu'agricoles (N=5).

2.3.2.1 Matrices génériques

2.3.2.1.1 Publications sur la méthode

Les 12 publications portant sur les matrices utilisables en population générale correspondaient à huit matrices distinctes développées dans six pays différents (Tableau 2). Les trois premières matrices ont été construites aux Etats-Unis (Matrice Harvard) (44,78), au Royaume-Uni (Matrice anglaise 1) (79) et en Suède (Matrice suédoise 1) (80,81) dans les années 1980. Les matrices plus récentes ont été développées en Finlande (FINJEM) (82,83), en France (SUMEX) (84), au Royaume-Uni (Matrice anglaise 2 (85,86) et Matrice anglaise 3 (87)), et en Suède (Matrice suédoise 2) (88).

Chacune de ces matrices a utilisé une classification nationale pour coder les professions, excepté la matrice suédoise 1 (80,81) basée sur une classification internationale des professions (International Standard Classification of Occupations 1960 and International Standard Classification of Industries 1960).

Aucune de ces matrices n'était spécifique des pesticides : elles incluaient jusqu'à 400 agents physiques et chimiques différents. Les pesticides étaient souvent considérés comme un groupe général de substances (80,81,87,88) ou en tant qu'herbicides, fongicides et insecticides (79,82,83), en dehors de l'arsenic, considéré séparément dans cinq matrices (44,78,79,82,83,88). Dans la matrice Harvard, seuls le cuivre et l'arsenic étaient inclus (44,78). Deux matrices, la matrice anglaise 2 et SUMEX ont évalué les pesticides plus précisément, au niveau des familles chimiques ou des substances actives (84-86). La matrice anglaise 2 s'est concentrée sur dix groupes de perturbateurs endocriniens incluant des pesticides (85,86). SUMEX prenait en compte une sélection d'insecticides et d'herbicides (84).

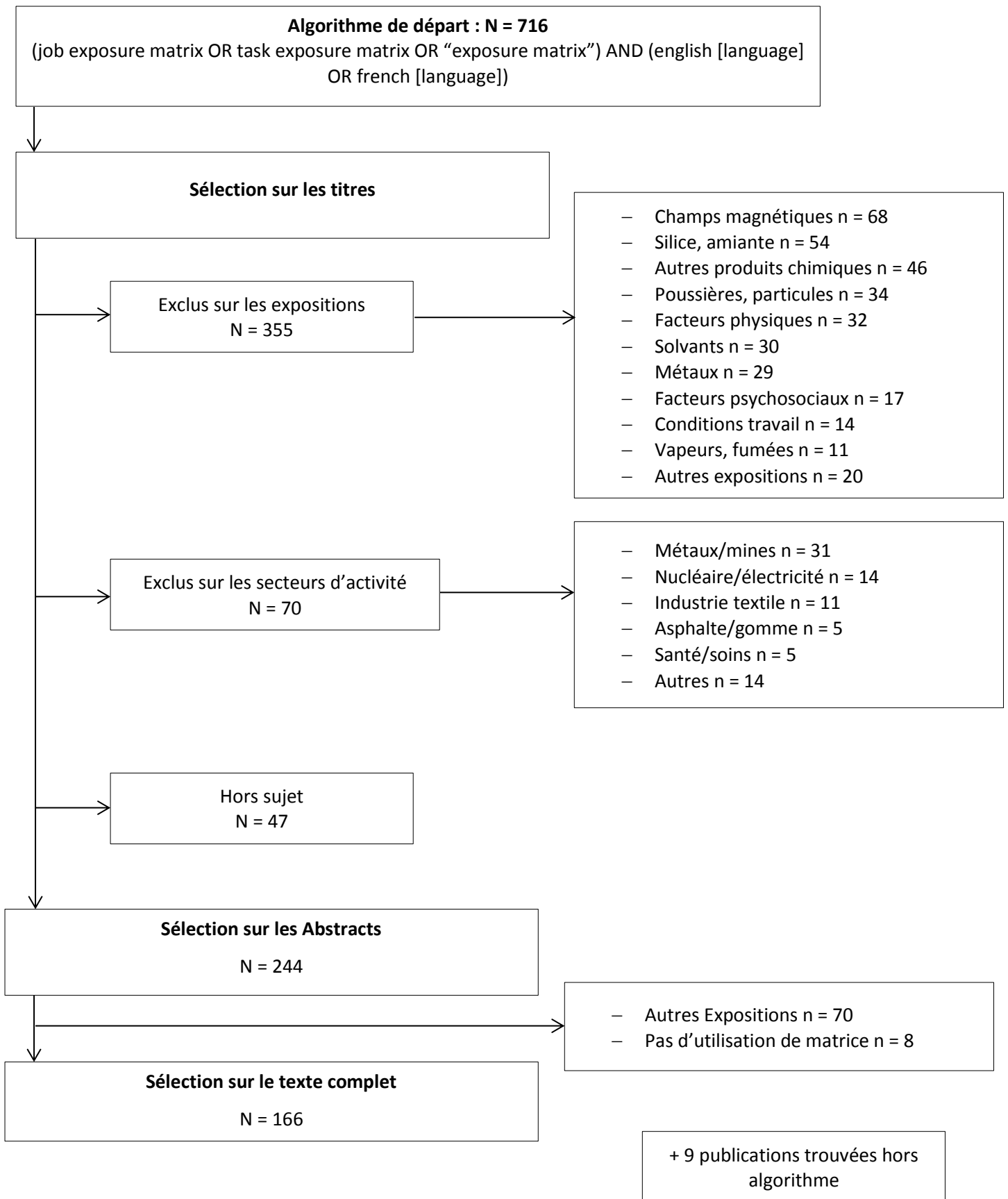


Figure 12 : Diagramme de flux des publications sélectionnées dans la revue de la littérature « Matrices emploi-exposition et pesticides »

Les paramètres d'exposition étaient souvent définis par expertise, associée aux données de la littérature pour les matrices anglaises 1 et 2 (79,85,89) et la matrice suédoise 1 (80,81). La matrice Harvard (44,78) se basait uniquement sur la littérature et SUMEX sur les données d'une étude réalisée parmi les travailleurs français dans laquelle des métrologies avaient été réalisées au poste de travail pour les 102 agents chimiques considérés dans la matrice (84). FINJEM a également utilisé des mesures de l'exposition réalisées sur le terrain (82,83).

La plupart des matrices génériques ont proposé une estimation de la probabilité d'exposition, sous forme catégorielle (aucune, possible, probable ou faible, modérée, forte) (79,85–88) ou sous forme numérique (pourcentage de travailleurs exposés) (82–84). L'intensité d'exposition était proposée sous forme catégorielle (faible, modérée, forte) (79,84) ou sous forme numérique (niveau moyen de pesticides en p.p.m ou mg/m³) seulement dans FINJEM (82,83). SUMEX a estimé la fréquence d'exposition comme la durée d'exposition en heures par semaine (84). Dans la matrice suédoise 1, une valeur prédictive positive de la classification de l'exposition par la matrice a été calculée par comparaison avec les données de la littérature et l'expertise d'hygiénistes industriels considérés comme le « gold standard » (80,81). Cette valeur prédictive positive était ensuite utilisée sous forme catégorielle (faible, modérée, forte) pour estimer l'exposition professionnelle aux pesticides. La matrice anglaise 1 a défini un score d'exposition combinant les niveaux de probabilité et d'intensité sous forme catégorielle (faible, modérée, forte) (79). Comparés aux résultats d'expertise, les niveaux d'expositions obtenus par les matrices étaient surestimés (79) ou sous-estimés (84). Une publication a comparé ses estimations avec celles obtenues par des données déclaratives et a conclu à une sous-estimation de l'exposition par la matrice (87).

Peu de matrices ont détaillé le seuil d'exposition considéré. La matrice suédoise 1 a utilisé la valeur de 10% de la valeur prédictive positive des estimations (80,81). La matrice anglaise 2 et SUMEX ont utilisé comme seuil le niveau de fond d'exposition en population générale (84,85). La matrice anglaise 3 a utilisé comme seuil la Valeur Limite d'Exposition professionnelle réglementaire en vigueur au Royaume-Uni lors de la construction de la matrice (87). FINJEM et la matrice anglaise 3 ont pris en compte les différentes voies d'exposition mais sans donner de détails sur la méthode (82,87). Seulement FINJEM a considéré les expositions selon des périodes calendaires successives, initialement jusqu'en 1997 puis jusqu'en 2012 lors de sa mise à jour la plus récente (82,90).

Tableau 2 : Publications portant sur les matrices emploi-exposition génériques incluant la méthodologie et les paramètres d'exposition aux pesticides

| Matrice | Auteur, année | Pays | Classification des professions | des | Classification des secteurs d'activité | des | Expositions | Pesticides | Sources de données | Paramètres d'exposition | Validation de la matrice | de la | Période de temps |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------|--|-----|--|-----|---|--|--|---|---|-------|---|
| Matrice Harvard (44,78) | Hoar 1980 Hoar 1983 | Etats Unis | Dictionnaire des intitulés de professions américain | des | Classification américaine des activités | des | 400 produits chimiques dont des cancérogènes suspectés | Cuivre Pesticides arsenicaux | Littérature | Niveau d'exposition <i>Faible</i> <i>Modérée</i> <i>Importante</i> | NR | | NR |
| Matrice anglaise 1 (79) | Pannett 1985 | Royaume Uni | Classification des professions anglaise 1966 | des | Classification des professions anglaise 1968 | des | 669 couples emploi-activité 49 agents | Herbicides Arsenic et pesticides arsenicaux | Expertise Littérature Autres MEE | Probabilité et intensité combinées : <i>Forte</i> : fort % de travailleurs fortement exposés, <i>Modérée</i> : fort % de travailleurs faiblement exposés ou faible % de travailleurs fortement exposés, <i>Faible</i> : faible % de travailleurs faiblement exposés | Expertise basée sur du déclaratif: surestimation de l'exposition par la matrice | | NR |
| Matrice suédoise 1 (80,81) | Steineck 1989 Plato 1993 | Suède | 292 intitulés de profession Classification de l'Organisation Internationale du travail 1960 | de | 308 secteurs d'activité Classification suédoise des activités économiques, 1960 | des | 57 facteurs cancérogènes suspectés ou connus | Pesticides | Expertise Littérature Déclaratif | Valeur prédictive positive de la matrice vs déclaratif: <i>faible</i> (10%-1/3), <i>modéré</i> » (1/3-2/3), <i>forte</i> (>2/3) Intensité seulement pour amiante et solvants. | NR | | NR |
| FINJEM (82,83) | Kauppinen 1998 Pukkala 2005 | Finlande | 311 intitulés de profession Classification du recensement finlandais 1970-85 | de | Classification du recensement finlandais 1970-85 | des | Facteurs physiques, biologiques, ergonomiques, psychosociaux et chimiques | Insecticides herbicides fongicides Arsenic | Métries Expertise | Probabilité : prévalence d'exposition parmi les travailleurs Intensité : niveau annuel moyen parmi les travailleurs exposés (en ppm or mg/m3 pour produits chimiques) | NR | | 1945-59; 60-84; 85-94 ; 95-97 ; 98-2000; 2001-2003; 2004-2006; 2007-2009; 2010-2012 |
| Matrice suédoise 2 (88) | Feychting 2001 | Suède | Classification Nordique des professions | des | Classification Nordique des activités 1969 | des | Amiante, chrome, nickel, mercure, huiles, solvants, métaux, benzène, HAP, plomb, textile poussières, produits chimiques | Arsenic, pesticides | Expertise Matrices suédoises | Probabilité <i>Aucune</i> <i>Possible</i> <i>Probable</i> | NR | | NR |
| Matrice anglaise 2 (85,86) | Van Tongeren 2002 Brouwers 2009 | Royaume Uni | 348 intitulés de profession Catégories de professions 1980 Classification anglaise des professions, 2000 | de | Non utilisé | des | 10 groupes de PE dont les pesticides 33 sousgroupes de PE | Organochlorés, carbamates, dithiocarbamates, triazines, organophosphorés, tributyltine, pyréthrinoides, autres | Expertise Littérature | Probabilité <i>Improbable</i> (<niveaux de la population) <i>Possible</i> (<10%) <i>Probable</i> (≥10%) | NR | | NR |
| SUMEX (84) | Guéguen 2004 | France | PCS, INSEE | | NAF 1993 | | 102 produits chimiques, facteurs physiques et organisationnels | Arsenic, organophosphorés, phénols, paraquat, diquat | Étude SOMMEER-94 du Ministère du Travail | Probabilité : % de travailleurs exposés Intensité : <i>faible</i> (légèrement>niveau en population générale), <i>moyenne</i> (<50% seuil réglementaire TLV), <i>forte</i> (50-100% TLV), très forte (>TLV) Fréquence : durée d'exposition en heures/semaine (<2h, 2-10h, 10-20h, >20h) | Expertise : sous-estimation de l'exposition par la matrice | | NR |
| Matrice anglaise 3 (87) | Semple 2004 | Royaume Uni | 60 intitulés de profession | de | Classification des activités économiques anglaises 1992 | des | Solvants, métaux | Pesticides | Expertise | Probabilité <i>Aucune</i> <i>Faible</i> <i>Moyenne</i> <i>Forte</i> | Déclaratif: sous-estimation de l'exposition par la matrice | | NR |

PE: perturbateur endocrinien; INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques ; NR : Non renseigné dans la publication

2.3.2.1.2 Applications des matrices génériques publiées

Nous avons identifié 44 publications ayant utilisé une des matrices génériques décrites dans le paragraphe précédent pour étudier les effets sur la santé de l'exposition professionnelle aux pesticides (Tableau 3).

Seulement quatre études ont été menées hors d'Europe : une aux Etats-Unis, utilisant la matrice Harvard, deux en Australie, utilisant FINJEM et la matrice anglaise 2 et une en Chine basée sur la matrice anglaise 2. Les autres applications ont été réalisées dans des pays européens et ont utilisé FINJEM (n=15), la matrice anglaise 1 (n=9), la matrice anglaise 2 (n=11) et la matrice suédoise 1 (n=4). Les pays européens utilisant ces matrices étaient principalement les Pays-Bas et la Finlande. Les effets de santé étaient principalement les cancers (74,91–110) et les troubles du développement et de la reproduction (111–124), dans des études cas-témoins le plus souvent (74,75,91,93,95,96,101,102,105–108,111,115–118,122,124–126) mais aussi dans des études de cohorte rétrospectives (94,97–100,103,109,119,127,128) ou prospectives (92,113,120,121,123,129).

Les études se basaient sur plusieurs sources de données pour les professions. Des questionnaires ont été utilisés pour recueillir des données sur l'ensemble de la carrière professionnelle (74,75,91,92,95,96,101,102,105,112,125,126), sur des professions sélectionnées en rapport avec la pathologie d'intérêt (104,110) ou sur les professions exercées pendant des périodes d'intérêt comme la grossesse (111,114–124). D'autres études ont recueilli ou utilisé les données sur un nombre plus limité de professions comme la profession exercée au moment de l'étude ou la ou les deux professions les plus longtemps exercées (93,94,97–100,103,106–109,113,127–130), provenant de registres de maladies, de décès ou de données de recensements. L'exposition aux pesticides était le plus souvent estimée de manière générique (« pesticides »), même si des données plus précises étaient initialement disponibles dans les matrices utilisées (106–108,110,126,127,129,130).

Tableau 3 : Publications portant sur les applications des matrices génériques décrites dans le Tableau 2

| Matrice | Référence | Pays | Pathologie | Schéma d'étude | Sources de données | Pesticides | Utilisation des paramètres d'exposition | | | Score |
|---------------------------|-------------------------|-------------|-------------------------------------|----------------|---|--|---|----------------------|--------------------------|---|
| | | | | | | | P | I | F | |
| Matrice Harvard | | | | | | | | | | |
| | Ajani et col (91) | Etats Unis | Mélanome | CT | Q / CPro | Pesticides | E vs nonE | | | |
| | Krohmout et col (92) | Pays-Bas | Cancer du poumon | CP | Q / CPro | Arsenic | E vs nonE | | | |
| | Roeleveld et col (111) | Pays-Bas | Retard mental | CT | Q / profession pendant la période periconceptionnelle et la grossesse | Arsenic | E vs nonE | | | |
| | Tielemans et col (112) | Pays-Bas | Stérilité masculine | T | Q / CPro + Q spécifique emploi | Pesticides Herbicides Fongicides Insecticides | E vs nonE | | | |
| Matrice anglaise 1 | | | | | | | | | | |
| | Magnani et col (93) | Royaume Uni | Cancers | CT | RD / profession la plus longue | Herbicides | E vs nonE | | | |
| | Dolin et col (94) | Royaume Uni | Cancer de vessie | CR | RD/ profession la plus longue | Engrais | E vs nonE | | | |
| | Kauppinen et col (95) | Finlande | Cancer du foie | CT | Q / CPro | Herbicides | Aucune/Faible /Forte | Aucune/Faible /Forte | NR | Forte : Forte P+I Faible : Faible P ou I |
| | Kauppinen et col (125) | Finlande | NR | CT | Q / CPro | Herbicides | Aucune/Faible /Forte | Aucune/Faible /Forte | NR | Forte : Forte P+I Faible : Faible P ou I |
| | Kromhout et col (92) | Pays-Bas | Cancer du poumon | CP | Q / CPro | Herbicides Arsenic | E vs NonE | E vs NonE | Forte vs Faible + aucune | |
| | Roeleveld et col (111) | Pays-Bas | Retard mental | CT | Q / profession pendant la période periconceptionnelle et la grossesse | Herbicides Arsenic | E vs NonE | | | |
| | Post et col (126) | Pays-Bas | Pathologie pulmonaire | CT | Q / CPro | Pesticides | E vs NonE | | | |
| | Seidler et col (113) | Allemagne | Petit poids pour l'âge gestationnel | CP | Q / profession actuelle | Herbicides | Faible/Forte | Faible/Forte | NR | P*I*heures de travail/jour |
| | Richardson et col (96) | Allemagne | Lymphome hodgkinien non | CT | Q / CPro | Herbicides Arsenic | Faible/Moyenne/Forte | Faible/Forte | NR | Somme de P*I*durée totale (heures) |
| Matrice suédoise 1 | | | | | | | | | | |
| | Lundberg et col (129) | Suède | Rhumatologie | CP | Recensement / profession actuelle | Pesticides | Exposé (<34%) Non Exposé (≥34%) | NA | NR | NR |
| | Navas-Acien et col (97) | Suède | Gliome et méningiome | CR | Recensement / profession actuelle | Pesticides Herbicides Arsenic | Aucune (<10%) Possible (10-66%) Probable (>66%) | NA | NR | NR |
| | Lope et col (98) | Suède | Cancer de la thyroïde | CR | Recensement / profession actuelle | Pesticides Herbicides Arsenic | Aucune (<10%) Possible (10-66%) Probable (>66%) | Faible/Forte | NR | NR |
| | Feldman et col (127) | Suède | Maladie de Parkinson | CR | Registre de naissances / profession actuelle | Pesticides | 0 (0%) 1 (1-10%) 2 (10-66%) 3 (>66%) | NA | NR | NR |

Continuer page suivante

| Matrice | Référence | Pays | Pathologie | Schéma d'étude | Sources de données | Pesticides | Utilisation des paramètres d'exposition | | | | | |
|---------------|-----------------------------|-----------|---|----------------|--|---|---|--------------|-----------|---|------------------------|--|
| | | | | | | | P | I | F | Score | | |
| FINJEM | | | | | | | | | | | | |
| | Vasama-Neuvonen et col (99) | Finlande | Cancer de l'ovaire | CR | Recensement / profession plus longue | Insecticides Herbicides Fongicides Arsenic | Exposé (<20%) Non exposé (≥20%) | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0), Faible (<médiane) Moyenne-Forte (≥médiane) | | |
| | Weiderpass et col (100) | Finlande | Cancer du sein | CR | Recensement / profession plus longue | Insecticides Herbicides Fongicides Arsenic | Exposé (<20%) Non exposé (≥20%) | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0), Faible (<médiane) Moyenne-Forte (≥médiane) | | |
| | Alguacil et col (74) | Espagne | Cancer du pancréas | CT | Q / CPro | Insecticides Herbicides Fongicides Arsenic | % | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0) Faible (<75 th Pe) Forte (≥75 th Pe) | | |
| | Benke et col (101) | Australie | Gliome | CT | Q / CPro | Insecticides (OP, OC) | % | unités/m3 | NR | Exposé/ Non exposé | | |
| | Björk et col (102) | Suède | LMC | CT | Q / CPro | Pesticides | % | unités/m3 | NR | NR | | |
| | Weiderpass et col (103) | Finlande | Cancer du col et du corps de l'utérus | CR | Recensement / profession plus longue | Insecticides Herbicides Fongicides Arsenic | % | Faible/Forte | NR | P*I Aucune (0), Faible (<médiane) Moyenne-Forte (≥médiane) | | |
| | Alguacil et col (104) | Espagne | Cancer du pancréas | CCas | Q / 10 professions reliées au cancer du pancréas + 2 autres de plus de 6 ans | Pesticides | % | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0), Faible (<médiane) Moyenne-Forte (≥médiane) | | |
| | Dryver et col (105) | Suède | Lymphome hodgkinien | non | CT | Q / 25 professions + Cpro jusqu'à 8 professions | Insecticides Herbicides | % | unités/m3 | NR | P*I Exposé/ Non exposé | |
| | Guo et col (128) | Finlande | Cancer testiculaire | CR | Recensement / profession plus longue | Insecticides Herbicides Fongicides Arsenic | % | unités/m3 | NR | P*I Aucune /Faible/Forte | | |
| | Santibañez et col (106) | Espagne | Cancer de l'œsophage | CT | Q / les deux professions les plus longues | Pesticides | % | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0), Faible (<75 ^{ème} P) Forte (≥75 ^{ème} P) | | |
| | Tarvainen et col (109) | Finlande | Cancer de la cavité orale et du pharynx | CR | Recensement / profession plus longue | Insecticides Herbicides Fongicides Arsenic | % | unités/m3 | NR | P*I Faible/moyenne/ Forte | | |
| | Santibañez et col (107) | Espagne | Cancer du pancréas | CT | Q / les deux professions les plus longues | Pesticides | % | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0), Faible (<75 ^{ème} P) Forte (≥75 ^{ème} P) | | |

Continuer page suivante

| Matrice | Référence | Pays | Pathologie | Schéma d'étude | Sources de données | Pesticides | Utilisation des paramètres d'exposition | | | Score |
|---------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|----------------|---|-----------------------|---|---|----|---|
| | | | | | | | P | I | F | |
| FINJEM | Bosch de Basea et col (110) | Espagne | Cancer du pancréas | T | Q / 10 professions reliées au cancer du pancréas + 2 autres | Pesticides | % | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0), Faible (<75 ^{ème} P) Forte (≥75 ^{ème} P) |
| | Santibañez et col (108) | Espagne | Cancer de l'estomac | CT | Q / les deux professions les plus longues | Pesticides | % | unités/m3 | NR | P*I Aucune (0), Faible (<75 ^{ème} P) Forte (≥75 ^{ème} P) |
| | Kauppinen et col (130) | Finlande | NR | T | Recensement/ profession la plus longue | Pesticides Arsenic | % | Aucune (0-10% VLE) Faible (11-50%) Forte (>50%) | NR | NR |
| Matrice anglaise 2 | | | | | | | | | | |
| | Vrijheid et col (114) | Royaume Uni | Hypospadias | T | RD/ registres de naissance / profession à la naissance | Pesticides | Improbable/possible/probable | NR | NR | NR |
| | Pierik et col (115) | Pays-Bas | Cryptorchidie hypospadias | CT | Q / profession la plus longue sur le premier trimestre de grossesse | Pesticides | Improbable possible/probable | NR | NR | NR |
| | Ormond et col (116) | Royaume Uni | Hypospadias | CT | Q / profession la plus longue sur le premier trimestre de grossesse | Pesticides | E vs non E | NR | NR | NR |
| | Giordano et col (117) | Italie | Hypospadias | CT | Q / profession la plus longue sur la période péri-conceptionnelle | Pesticides | Improbable/probable | NR | NR | P pondérée par le nombre d'expositions aux PE |
| | Nassar et col (118) | Australie | Hypospadias | CT | RD/ registres de naissance / profession actuelle | Pesticides | Improbable /possible- probable | NR | NR | NR |
| | Burdorf et col (119) | Pays-Bas | Issues de grossesse | CR | Q / profession actuelle | Pesticides | Improbable /possible/ probable | NR | NR | NR |
| | Morales-Suárez-Varela et col (120) | Danemark | Malformations de l'appareil génital | CP | Q / profession actuelle ou la plus récente | Pesticides | Improbable /possible/ probable | NR | NR | NR |
| | Snijder et col (121) | Pays-Bas | Croissance fœtale | CP | Q / profession actuelle | Pesticides | E vs non E | NR | NR | NR |
| | Snijder et col (122) | Pays-Bas | Malformations cardiaques | CT | Q / profession actuelle | Pesticides | E vs non E | NR | NR | NR |
| | Nugteren et col (123) | Pays-Bas | Prééclampsie | CP | Q / profession actuelle | Pesticides | E vs non E | NR | NR | NR |
| | Wang et col (124) | Chine | Malformations cardiaques | CT | Q / profession sur la période péri-conceptionnelle | Pesticides | E vs non E | NR | NR | NR |
| Matrice anglaise 3 | | | | | | | | | | |
| | Dick 07 et col (75) | Europe (Ecosse, Italie, Suède, Roumanie, Malte) | Maladie de Parkinson | CT | Q / CPro | Pesticides | NR | Séparément pour chaque d'exposition Continue | NR | Somme de l annuelle /nombre d'années Aucune (0) Faible (<médiane) Forte (≥médiane) |

P: probabilité; I: intensité; F: fréquence; CT: étude cas-témoin; CP: cohorte prospective; T: étude transversale; CR: cohorte rétrospective; Q: questionnaire; CPro: calendrier professionnel; RD: registres de décès; NR: non renseigné dans la publication; 75^{ème} P: percentile; VLE: valeur limite d'exposition; PE: perturbateurs endocriniens; E vs NonE: Exposé vs non exposé

2.3.2.2 Matrices spécifiques au secteur agricole

2.3.2.2.1 Méthodes des matrices agricoles

Neuf publications ont rapporté la construction de huit matrices spécifiques au secteur agricole dans les années 1990 et 2000 (Tableau 4). Trois matrices avaient été développées en Italie (131–133), une au Canada (134,135), une en France (136), une en Afrique du Sud (137), une en Ecosse (138) et une aux Etats-Unis (139). Cinq matrices prenaient en compte des tâches spécifiques comme la préparation, l'application ou la conduite d'engins agricoles (134–139) mais les trois matrices italiennes se basaient sur les emplois sans plus de précision (131–133). Trois matrices ont étudié l'exposition aux pesticides durant les tâches de réentrée (134,135,137,139). Les cultures étaient utilisées en parallèle des tâches pour évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides. Le nombre de cultures incluses dans les matrices allaient de une (136) à 45 (134,135). La plupart des matrices incluaient la vigne, le blé et l'orge, le maraîchage et les vergers. Parmi les autres cultures, le maïs, la betterave sucrière, le riz et les oliviers étaient souvent également pris en compte.

L'exposition aux pesticides était évaluée au niveau de la matière active et les produits commerciaux étaient aussi souvent considérés dans les matrices. Deux matrices se sont concentrées sur une famille chimique spécifique de pesticides : les organophosphorés dans la matrice sud-africaine (137) et les triazines dans la matrice américaine (139).

La source de données la plus fréquemment utilisée pour estimer les paramètres d'exposition était l'expertise par des phytopathologistes, des agronomes, des entomologistes ou des experts du ministère de l'agriculture local (131–135,137,138). Des données déclaratives recueillies auprès des agriculteurs ont aussi été utilisées (134–136,138) tout comme les données de vente de pesticides (131–133) ou les données d'un registre sur l'utilisation des pesticides (139).

La probabilité et l'intensité d'exposition étaient les paramètres principaux inclus dans les matrices. La probabilité d'exposition était définie comme la proportion de travailleurs utilisant un pesticide spécifique (134–136,138) et l'intensité était définie comme la quantité de produit par unité de surface (133,136). La fréquence d'exposition était généralement définie par le nombre de traitements sur une période de temps donnée (133–135). Deux publications n'ont pas détaillé les paramètres d'exposition (131,132). Dans certaines publications, les estimations de l'exposition obtenues par les matrices ont été comparées à une expertise (132,134–136) ou à des données déclaratives (133,136,137). Ces comparaisons concluaient généralement à une bonne concordance entre les différentes méthodes. Enfin, quatre matrices ont pris en compte l'évolution de l'exposition en fonction du temps (131,132,134–136).

Tableau 4 : Publications portant sur les matrices spécifiques du secteur agricole, incluant la méthodologie et les paramètres d'exposition aux pesticides

| Auteur, année | Population | Emplois et tâches | Cultures | Cultures | | | | | | | | Exposition | Sources de données | Paramètres d'exposition | Validation de la matrice | Périodes de temps | |
|----------------------|---|--|----------|-------------|-----------------|-----------------|--------|-----------|----------|--------|-----------------|--|--|---|---|--|--|
| | | | | Blé et orge | Maïs | Vergers | Vignes | Betterave | Maraiçag | Serres | Autres | | | | | | |
| Settimi et col (131) | Agriculteurs Italie | Agriculture détaillé) | (non | O | O | N | O | O | O | O | O | Riz Olives | 440 substances actives et mélanges Produits commerciaux | Expertise basée sur statistiques nationales Données de vente de pesticides | Fréquence optimale d'utilisation, type de traitement (semences, cible) | Non | Estimations pour chaque année de 1950 à 1990 |
| Daures et col (136) | Viticulteurs Hérault France | Application (au dos, à la main, atomiseur, sur tracteur, hélicoptère) saupoudrage (manuel ou non) | N | N | N | O | N | N | N | N | N | Produits commerciaux substances actives classés par groupes fonctionnels Liquides/poudres | Calendriers de traitement (chez 85 viticulteurs enquêtés) Données déclaratives | Probabilité sur une période donnée = Somme (nombre d'années d'utilisation / nombre d'années de travail) Intensité: quantité moyenne de pesticide/ha traité | Expertise: bonne concordance avec la matrice Déclaratif: bonne concordance | <1958; 1958-1965; 1966-1970; 1971-1978; >1978 | |
| Miligi et col (132) | Agriculteurs Italie | Agriculture détaillé) | (non | O | O | O ^{*1} | O | O | O | O | O ^{*2} | Riz Olives | 440 substances actives et mélanges Familles chimiques Produits commerciaux | Expertise basée sur statistiques nationales Données de vente de pesticides | Exposé/non Exposé | Expertise sur calendriers professionnels de 26 sujets: forte sensibilité et faible spécificité de la matrice | Estimations pour chaque année de 1950 à 1993 |
| Nanni et col (133) | Agriculteurs Italie | Agriculture (Exposition directe) | O | N | O ^{*3} | O | O | O | N | N | Semen ces | Substances actives | Expertise sur les maladies des cultures (phytopathologiste) Données de vente de pesticides Rapports annuels sur les pesticides les plus utilisés | 10 matrices culture nuisance Intensité: dose en kg/Ha Fréquence: nombre de traitements par an Exposition cumulée en kg de produit | Données déclaratives sur l'utilisation de pesticides (DDT, malathion et mancozèbe): surestimation par la matrice | Non | |
| London et col* (137) | Pesticide applicators & other farmworkers in South Africa (Western Cape province) | Applications avec aérosol ou applicateur au dos, préparation (dedans ou dehors), maintenance, réentrée, soins aux animaux, entretien des jardins | O | N | O ^{*5} | O | N | O | N | N | O ^{*6} | Insecticides Organophosphorés Endosulfan | Expertise DL50 orale | Intensité: exposition relative en % comparée à application sur tracteur avec aérosol (=100%) Coefficient pondéré sur le type d'agriculture en kg/ha | Reproductibilité: déclaratif de 10% des sujets sélectionnés aléatoirement 3 mois après l'étude Coefficient de corrélation 0.64 et 0.99 pour l'exposition cumulée | Non | |

Continuer page suivante

| Auteur, année | Population | Emplois et tâches | Cultures | | | | | | | | | Exposition | Sources de données | Paramètres d'exposition | Validation de la matrice | Périodes de temps |
|--|---|---|-------------|------|---------|--------|-----------|------------|--------|---|--|---|---|---|---|--|
| | | | Blé et orge | Maïs | Vergers | Vignes | Betterave | Maraîchage | Serres | Autres | | | | | | |
| Wood et col (134) Band et col (135) | Agriculteurs au Canada ayant au moins 20 ans d'expérience, | Combinaison de régions (n=8), (recensement agricole 1996, n=45), titres d'emploi (n=6) et tâches (n=36) | | | | | | | | | | substances actives et groupes fonctionnels (n=180) | Expertise, déclaratif, littérature Recommandations d'utilisation et d'exercice | Probabilité: % de travailleurs exposés Fréquence: nombre de jours exposés/an Danger: estimation forte, moyenne, faible selon le ratio de la dose absorbée de pesticide /dose de référence ou la quantité journalière acceptable (mg/kg/jour) | Expertise et résultats de la littérature: bonne concordance | Estimations pour chaque année de 1950 à 1998 |
| Young et col (139) | Agriculteurs Californie | Mélange, application, labour, plantation, récolte, désherbage, élagage, éclaircissage, palissage des vignes, brûlage, fertilisation, conduite, transport, management | N | O | *7 | O | N | *8 | N | Alfalfa olives Arbres de Noël Sorgho | Herbicides de la famille des triazines: Atrazine, cimazine, cyanazine | Base de données sur l'utilisation des Pesticides en Californie | Intensité: exposition relative en % comparée au mélange de pesticide (=100%) pondéré par type de culture et région (livres/acre) | Non | Non | |
| Dick et col (138) | Applicateurs Ecosse | 81 tâches: combinaison de culture/élevage, nuisance, saison (printemps, été), en 8 catégories: agriculture arable, élevage, bâtiments, aquaculture, domestique intérieur, sylviculture, jardinage | NR | | | | | | | | groupes fonctionnels Familles chimiques (OC, OP, carbamates, autres insecticides, herbicides C1 (simazine, atrazine, bromacil...), D (diquat, paraquat), O (2.4D, diclorprop, MCPA...), carbamate, autres fongicides, avicides, raticides | Expertise Calendriers professionnels Littérature National statistics | Séparément pour voies cutanées et respiratoires Probabilité Intensité: score de 0 à 4 basé sur % de VLE pour voie respiratoire et mg/h basé sur étude de terrain (sur chlorpyrifos) | Non | Non | |

*Applications de la matrice: London 1998 (140); Dalvie 2009 (141)

DDT: dichlorodiphenyltrichloroethane; DL50:dose létale médiane; NR: non renseigné dans la publication

*1: vergers, *2: légumes, *3: fruitiers, *4 fraises et légumes, *5 pommes et agrumes, *6 pommes de terre, *7 agrumes, *8 amandes, noix, avocats

2.3.2.2 Application des matrices agricoles

Deux publications ont porté sur l'application de la matrice agricole sud-africaine dans des études épidémiologiques (140,141).

Une publication analysait l'association entre les symptômes neurologiques chez des agriculteurs sud-africains et l'exposition aux organophosphorés (140). Les paramètres d'exposition dérivés de la matrice étaient : l'exposition cumulée exprimée en kilogrammes d'organophosphorés sur la vie entière ; l'intensité moyenne de l'exposition au cours de la vie en kg/an ; le nombre de jours de conduite d'engin de pulvérisation vie entière ; le nombre de jours de réalisation de tâches exposantes au cours de la vie. Tous les paramètres d'exposition ont été étudiés chez tous les travailleurs et séparément chez les applicateurs et les non applicateurs.

L'autre publication a étudié l'exposition à l'endosulfan évaluée par la matrice et par des mesures dans le sang chez des agriculteurs sud-africains (141). Les paramètres estimés par la matrice ont été calculés comme la somme de scores basés sur la durée des tâches pondérée par le type de tâche. Les niveaux d'endosulfan dans le sang étaient mesurés deux fois : 24 heures avant application pour avoir un niveau de base et 24 heures après. Le score obtenu par la matrice était faiblement corrélé aux niveaux d'endosulfan après exposition (p-valeur=0.685).

2.3.2.3 Matrices ad hoc

Nous avons identifié 28 études épidémiologiques ayant utilisé des matrices ad hoc, développées pour une étude unique (142–151), ou utilisées dans plusieurs études mais dont la méthodologie n'a pas été publiée : par exemple les matrices créées par PA Stewart (152–158), par M Dosemeci (159–161), par I Baldi (162–164) et ALOHA JEM (165–167) (Tableau 5). Les deux matrices créées par PA Stewart étaient hybrides entre une matrice emploi-exposition et une expertise. Elles étaient basées sur les données de la littérature et étaient appliquées dans les études par un expert. Les résultats obtenus étaient couplés à une évaluation de la fiabilité également déterminée par un expert.

Les effets de santé étudiés étaient principalement des cancers, principalement dans des études cas-témoins. De nombreuses définitions pour les pesticides ont été utilisées dans ces publications. Ils étaient considérés soit comme un groupe générique (142,145,150,151,159–161,163,164,167), soit selon des groupes fonctionnels (143,152–158,162,165,166), soit en tant que matières actives (146,149). Les emplois concernés étaient détaillés dans certaines publications (145,149,153,162,163). Les données sur les professions étaient déclaratives (calendrier professionnel, profession actuelle ou la plus longue) dans la plupart des études.

Les paramètres d'exposition variaient : exposé/non exposé ; catégories qualitatives (faible, moyenne, forte) ou scores combinant la probabilité, l'intensité et/ou la fréquence.

Peu de publications ont validé les estimations de l'exposition obtenues par les matrices. La plupart les ont comparées avec des données déclaratives et ont trouvé que les matrices limitaient le biais de mémorisation mais pouvaient sous-estimer l'exposition aux pesticides (147,149,160).

2.3.2.4 Autres matrices spécifiques de secteurs non agricoles

Quatre publications concernaient l'exposition professionnelle aux pesticides dans l'industrie textile en Chine (168–171). Les pesticides sont utilisés pour la finition du textile dans différents procédés : flambage, brossage, traitement antibiotique, par résines, contre les UV... Les données utilisées pour construire la matrice étaient des registres détaillés sur les usines textiles en Chine, une expertise *a priori* et *a posteriori* et des données météorologiques (pas pour les pesticides). Les pesticides étaient évalués en un seul groupe. Le paramètre d'exposition obtenu était binaire (exposé/non exposé) associé à la durée d'exposition en années(168). La matrice a servi à étudier des associations avec plusieurs cancers : foie (169), pancréas (171) et nasopharynx (170) chez des femmes employées dans des usines de textiles en Chine mais le nombre de sujets exposés aux pesticides était très faible.

Une dernière étude a utilisé une matrice spécifique au contrôle des nuisances en France dans une étude de cohorte historique étudiant la mortalité des travailleurs (172). La matrice avait été créée dans un contexte de possible excès de cancers chez ces travailleurs dans une grande ville française. L'exposition aux insecticides et raticides a été estimée par un score cumulé combinant l'intensité, la fréquence et la durée d'exposition. Les opérateurs ayant été en charge de désinfecter des maisons étaient considérés comme ayant la plus forte exposition potentielle aux pesticides.

Tableau 5 : Publications portant sur les matrices ad hoc

| Auteur Pays | Pathologie | Schéma d'étude | Sources de données | Expositions | Pesticides | Emplois | Sources de donnée pour les emplois | Paramètres d'exposition | | | |
|---|-----------------------|----------------|---|---|--|--|--|---|----------|----|---------|
| | | | | | | | | P | I | F | Score |
| Matrices créées pour une étude | | | | | | | | | | | |
| Kauppinen et col Finlande (142) | Cancers respiratoires | CT | Métriologie Expertise Littérature | Formaldéhyde, poussière de bois, gaz d'échappement, colles, solvants, chloro-phénols, terpènes, spores fongiques, bis-chlorométhyléther | Pesticides NR | | Recensement / profession actuelle | NR | Continue | NR | I*durée |
| Heineman et col Danemark (143) | Myélome multiple | CT | Expertise | 20 catégories de substances 27 substances spécifiques | Pesticides Fongicides (bois) | Agriculture Sylviculture Espaces verts Industrie du bois | Registre danois / professions exercées depuis 1964 | Aucune, possible, probable | | | |
| Kauppinen et col Finlande (144) | Cancers respiratoires | CT | Métriologie Données déclaratives | 12 agents majeurs de l'industrie du bois | Imprégnation du bois Insecticides Fongicides | Scieries, menuiserie | Registres industriels Q/CPro | Exposé vs Non exposé Exposé1 mois-5ans / Non exposé Exposé> 5ans / Non exposé | | | |
| Cocco et col Italie (145) | Cancers de l'estomac | CT | Expertise | Nitrosamine, engrais, poussières minérales, oxydes d'azote, amiante | Pesticides | Conseillers agricoles, vétérinaires, chercheurs en sciences naturelles; Architectes, chimistes, designers, dessinateurs, ingénieurs, physiciens; agriculteurs, ouvriers agricoles; métiers de l'alimentation; ouvriers d'usines chimiques et pétrochimique | Q / les trois professions les plus longues | Exposé vs Non exposé | | | |
| Karmaus et col Allemagne (146) | Poids de naissance | T | Métriologie Données déclaratives | Conservateurs du bois Pentachlorophénols γ- hexachlorocyclo-hexane, dibenzo-pdioxines polychlorées, dibenzofurane | Lindane | Employés de crèches | Q / profession actuelle | Exposé vs Non exposé | | | |
| Seidler et col Allemagne (147) | Maladie de Parkinson | CT | Expertise | Agents neurotoxiques, phosphates alkylés | Conservateurs du bois | NR | Q / Cpro | Exposé vs Non exposé | | | |
| Gun et col Australie (148) | Maladie d'Alzheimer | CT | NA | 8000 agents potentiellement dangereux | OP | NR | Q / Cpro + Q spécifique emploi | Continue | NR | NR | NR |
| Droste et col Belgique (149) | Cancer du poumon | CT | Expertise Données déclaratives Littérature | 16 cancérogènes potentiels | Lindane; Arsenic ; autres pesticides | Agriculture et pêche, industrie chimique, menuiserie, industrie textile, fabrication d'objets en cuir, papeteries, imprimeries | Q / CPro + Q spécifique emploi | Exposé vs Non exposé Durée cumulée (années) | | | |
| Morales-Suárez-Varela et col Europe (150) | Mycose fongoïde | CT | NA | Champs EBF, chrome, silice | Pesticides | NR | Q / CPro + Q spécifique emploi | Exposé vs Non exposé Durée /semaine/année (heures) | | | |
| Liew et col USA (basé sur Young 2004) (151) | Maladie de Parkinson | CT | Expertise Données déclaratives | / | Pesticides | Agriculture | Q/CPro | Score cumulatif basé sur emplois pondérés selon les tâches et la durée : Aucune/Faible/Moyenne/Forte (T 0 & quartiles) | | | |

Continuer page suivante

| Auteur Pays | Pathologie | Schéma d'étude | Sources de données | Expositions | Pesticides | Emplois | Sources de donnée pour les emplois | Paramètres d'exposition | | | Auteur Pays |
|--|---------------------------------|----------------|---|--|--|---|--|--|--|---|---|
| | | | | | | | | P | I | F | |
| Matrices créées par PA Stewart (non publié) | | | | | | | | | | | |
| Cantor et col USA (152) | Cancer du sein | du CT | Expertise Littérature | 31 agents physiques et chimiques | Insecticides Herbicides | NR | DC / profession actuelle | 5 classes 0/1/2/3/4 | 4 classes 0/1/2/3 | NR | P*I |
| Ji et col USA (153) | Cancer pancréas | du CT | Expertise Littérature | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fongicides | Préparation alimentaire; agents d'entretien; concierges, agents d'entretien; agriculteur; ouvrier agricole; jardiniers; employé dans usine d'épuration et traitement d'eau; employé de pressing; ouvrier sur machines textiles; soudeurs et oxycoupeurs | Q / profession la plus longue | NR | NR | NR | P*I classes : Aucune 0 Faible 1 Modérée 2 Forte 3 |
| Baris et col USA (154) | Myélome multiple | CT | Littérature | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fongicides | NR | Q / profession la plus longue | 3classes 0/1/2-4 | 3classes 0/1/2-4 | NR | P*I classes: Aucune Faible Modérée Forte |
| Allen et col USA (155) | NR | CP | Expertise | / | Pesticides Insecticides Herbicides | Cuisine, preparation alimentaire, agriculture | Q / profession la plus longue | 4 classes 0-4% 5-10% 11-50% 51-90% <90% | 5 classes 0/1/2/3/4 | NR | 3 classes P & I Négligeable; P Faible et I Faible à Moyenne; P Moyenne ou Forte et I Forte |
| Samanic et col USA (156) | Tumeur cérébrale | CT | Bio-métriologie cutanée Expertise Littérature | / | Insecticides Herbicides | ouvriers agricoles, employés au contrôle des nuisances, jardiniers, employés en serre, sylviculteurs, employés entretenant les golfs, employés dans des usines de production de pesticides | Q / CPro + Q spécifique | 5 classes 0% 1-33% 34-66% 67-89% >89% | 4 classes ≤1mg/h 1-10 mg/h 11-100 mg/h >100 mg/h | 4 classes <2 h/sem 2-10 h/sem 11-20 h/sem <20 h/sem | Somme de I*F*durée emploi |
| Rocheleau et col USA (157) | Hypospadias | CT | NR | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fongicides | agriculteurs, ouvriers agricoles | Q / profession en périconceptionnel et grossesse + Q spécifique | 4 classes 0-33%, 34-66%, 67-89%, <89% | 3 classes 1-10 mg/h 11-100mg/h <100 mg/h | 4 classes <2 h/sem 2-10 h/sem 11-20 h/sem <20 h/sem | I*F*heures travaillées par sem * jours travaillés |
| Kielb et col USA (158) | Anomalies musculo-squelettiques | CT | NR | / | Pesticide Insecticides Herbicides Fongicides | NR | Q / profession en périconceptionnel | 3 classes 1-33%, 34-66%, 67-89%, <89% | NR | NR | Exposé vs non exposé |
| Matrices créées par M Dosemeci (non publié) | | | | | | | | | | | |
| Ji et col Chine (159) | Cancer pancréas | du CT | NR | CEM, benzène, solvants | Pesticides | NR | Q / Cpro | NR | NR | NR | scores Cumulatifs P * I / D Acune, Faible, Moyenne, Forte |
| Adegoke et col Chine (160) | Leucémie | CT | NR | Benzène, solvants organiques, CEM | Pesticides | NR | Q / CPro | Exposé vs non exposé | | | |
| Krstev et col Pologne (161) | Cancer de l'estomac | de CT | NR | Poussières inorganiques et organiques, de métal, amiante, nitrosamines | Pesticides | NR | Q / CPro + Q spécifique | Exposé vs non exposé | | | |

Continuer page suivante

| Auteur Pays | Pathologie | Schéma d'étude | Sources de données | Expositions | Pesticides | Emplois | Sources de donnée pour les emplois | Paramètres d'exposition | | | Auteur Pays |
|---|--------------------------------------|----------------|--------------------------------|--|--|---|---|--|--|--------------|---|
| | | | | | | | | P | I | F | |
| Matrices créées par Baldi et al (non publié) | | | | | | | | | | | |
| Baldi et col France (162) | Maladies neuro-dégénératives | CP | Expertise Données déclaratives | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fongicides | viticulteur; arboriculteur; horticulteur; éleveur; jardinier; charpentier; Vétérinaire; menuisier ébéniste; pompier; ouvrier agricole | Q / CPro | 0 possible certaine | 0.5 <i>P=possible</i> 1 à 3 <i>P=certaine</i> | <i>si</i> NR | Somme de (1*durée par période calendaire) |
| Baldi et col France (163) | Maladie de Parkinson | CT | Expertise Données déclaratives | / | Pesticides | viticulteur; arboriculteur; horticulteur; éleveur; jardinier; charpentier; Vétérinaire; menuisier ébéniste; pompier; ouvrier agricole | Q / 1-6 professions | 0 possible certaine | 0.5 <i>P=possible</i> 1 à 3 <i>P=certaine</i> | <i>si</i> NR | Somme de (1*durée par période calendaire) |
| Chrystome et col,,France (164) | Atrophie multi-systématisée | CT | Expertise | / | Pesticides | NR | Q / 1-8 professions | 0 possible certaine | 0.5 <i>P=possible</i> 1 à 3 <i>P=certaine</i> | <i>si</i> NR | Somme de (1*durée par période calendaire) |
| Aloha JEM (non publié) | | | | | | | | | | | |
| Saberi et col Europe (165) | Leucémie | CP | NR | Solvants aromatiques, chlorés, formaldéhyde, métaux, produits d'origine animale, radiations ionisantes | Pesticides Insecticides Herbicides | NR | Q / professions à fort risque de cancer | Aucune/Faible/Forte | | | |
| De Jong et col Pays Bas (166) | Obstruction bronchique | CP | NR | Solvants, vapeurs, gaz, fumées | Pesticides Insecticides Herbicides | NR | Q / dernière profession exercée ou profession actuelle | Aucune/Faible/Forte | | | |
| De Jong et col Pays Bas (167) | Troubles de la fonction respiratoire | CP | NR | / | Pesticides | NR | Q / dernière profession exercée ou profession actuelle +3 professions principales | Aucune (=0)/Faible (=1)/Forte (=4) + E cumulée dans 3 principales professions: score*nombre d'années | | | |

P: probabilité; I: intensité; F: fréquence; CT: étude cas-témoin; CP: cohorte prospective; T: étude transversale; CR: cohorte rétrospective; Q: questionnaire; CPro: calendrier professionnel; NR: non renseigné dans la publication; OP: organophosphates; CEM champs électromagnétiques;

2.4 Développement d'une matrice emploi-exposition pour l'estimation des expositions professionnelles aux pesticides en population générale en France : PESTIPOP

2.4.1 Objectif

L'objectif de ce travail était de créer une matrice emploi-exposition (PESTIPOP pour PESTicides en POPulation générale) destinée à estimer des paramètres d'exposition professionnelle aux pesticides utilisables dans les études en population générale en France.

2.4.2 Méthodes

2.4.2.1 Schéma général de la matrice

La matrice PESTIPOP comporte deux axes : i) les emplois (croisement de la profession et du secteur d'activité) ; ii) les expositions aux pesticides, globalement et en quatre catégories (insecticides, herbicides, fongicides et autres).

Les emplois ont été définis comme une combinaison entre une profession et un secteur d'activité. En première intention, les professions étaient codées selon la classification des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS version 1994) avec des codes à quatre positions (173). La PCS 1994 contenait 455 professions. Les secteurs d'activité étaient codés selon la Nomenclature d'Activités Française (NAF version 1993) avec des codes à quatre positions (174). La NAF 1993 contenait 696 secteurs d'activité. La matrice a été dans un premier temps traduite dans les classifications PCS et NAF version 2003 (175,176) et le sera ultérieurement dans les classifications internationales suivantes : la classification Internationale type des professions 2008 (ISCO 08) et la classification internationale type des secteurs d'activité révision 4 (ISIC Rev-4).

Le terme pesticide incluait les produits phytopharmaceutiques (12), les produits biocides (14) et les médicaments à usage vétérinaire (16), définis suivant la réglementation européenne,

L'exposition était caractérisée par la proportion de sujets exposés (probabilité d'exposition P) et la fiabilité de l'estimation Φ (1 : faible, 2 : moyenne, 3 : haute).

2.4.2.2 Sources d'information et évaluation de l'exposition

La probabilité et la fiabilité ont été définies en prenant en compte trois sources d'information : i) une expertise *a priori* ; ii) les données déclaratives obtenues dans l'étude cas-témoins CERENAT ; iii) une expertise *a posteriori* basée sur les données de CERENAT.

2.4.2.2.1 Expertise *a priori*

L'expertise *a priori* a été réalisée initialement, basée sur un consensus obtenu par un groupe de six experts (quatre médecins du travail dont deux impliqués en médecine agricole ; un ingénieur agronome de la Chambre d'Agriculture ; un ingénieur en prévention des risques professionnels). L'expertise se basait sur les calendriers professionnels recueillis dans le cadre de plusieurs études épidémiologiques en population générale. Les professions avaient été codées selon la classification PCS.

Les experts avaient été interrogés indépendamment sur le niveau d'exposition aux pesticides de chaque profession codée dans la PCS (n=455), avec la possibilité d'attribuer les valeurs suivantes :

- 0 : Absence d'exposition
- 0,5 : Exposition possible (faible nombre de sujets faiblement exposés)
- 1 : Exposition probable faible (grand nombre de sujets faiblement exposés)
- 2 : Exposition probable modérée (grand nombre de sujets modérément exposés)
- 3 : Exposition probable forte (grand nombre de sujets fortement exposés)

Ce procédé a été mené en deux tours: la première fois, les experts ne connaissaient pas l'évaluation de l'exposition donnée par les autres ; la deuxième fois, ils étaient informés des différences et de l'argumentation du choix réalisé par les autres experts et devaient indiquer si ces informations modifiaient leur évaluation.

La confrontation des réponses des experts a ensuite permis d'obtenir pour chaque profession une estimation de l'exposition en choisissant la médiane des valeurs retenues par les six experts. Si la dispersion des valeurs entre les experts était trop importante (plus de trois valeurs différentes) ou si l'un des experts n'avait pas pu se prononcer, des informations supplémentaires dans les dossiers des sujets étaient recherchées afin de préciser l'expertise.

2.4.2.2.2 Données de l'étude CERENAT

Concernant les activités professionnelles et les expositions professionnelles aux pesticides, l'étude CERENAT disposait des données suivantes :

- calendrier professionnel détaillé

- questionnaires spécifiques détaillés posés en face à face :
 - travail sur une exploitation agricole, réalisation de traitement de cultures
 - contact avec des cultures traitées
 - contact avec des animaux d'élevage et traitements réalisés sur les animaux ou les locaux d'élevage
 - manipulation de pesticides dans des emplois hors du secteur agricole et précisions sur les tâches correspondantes (entretien des espaces verts, industrie du bois, contrôle des nuisances et hygiène publique)

2.4.2.2.3 Expertise *a posteriori* basée sur les données de CERENAT

Trois experts travaillant dans le domaine des expositions professionnelles aux pesticides depuis plus de dix ans et non impliqués dans l'expertise *a priori* ont étudié les expositions individuelles sur la base de l'ensemble des données de l'étude CERENAT (professions et secteurs d'activités recueillis dans le calendrier professionnel et réponses aux questionnaires spécifiques). Après avoir vérifié la cohérence des informations, les experts ont attribué un statut exposé/non exposé aux sujets. Pour les sujets exposés, ils ont déterminé quand c'était possible le secteur exposant (agricole, entretien des espaces verts, industrie du bois, hygiène publique) et dans chaque secteur si l'exposition était directe (réalisation de tâches de traitement : préparation, application, nettoyage ou réparation des équipements) ou indirecte (contact avec des cultures, végétaux, animaux, outils, surfaces traités).

Toutes les tâches et les circonstances d'exposition considérées dans cette expertise sont résumées en Figure 13 pour les activités agricoles et en Figure 14 pour les activités non agricoles.

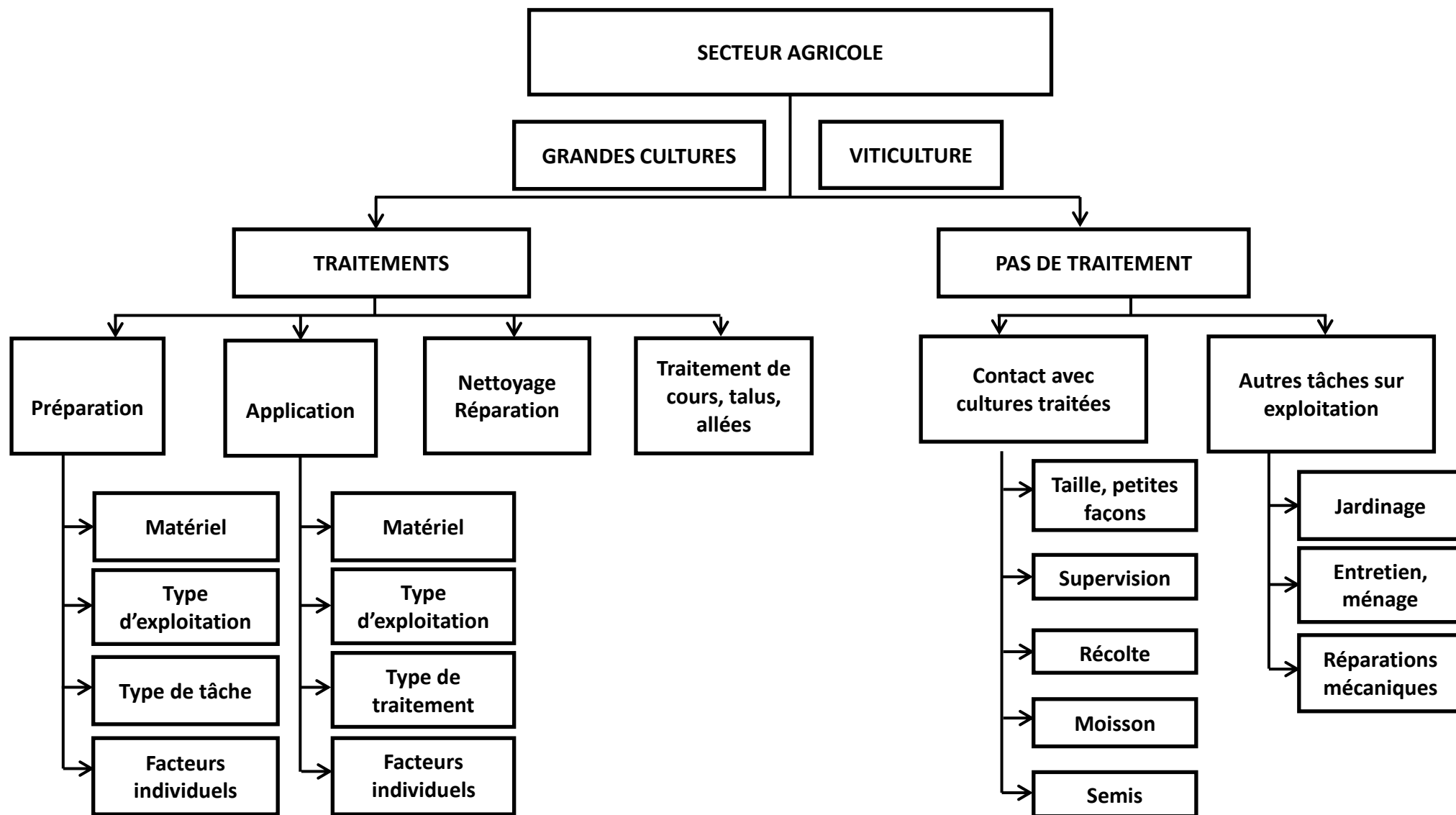


Figure 13 : Eléments pris en considération dans l'expertise *a posteriori* de l'exposition aux pesticides pour les activités agricoles

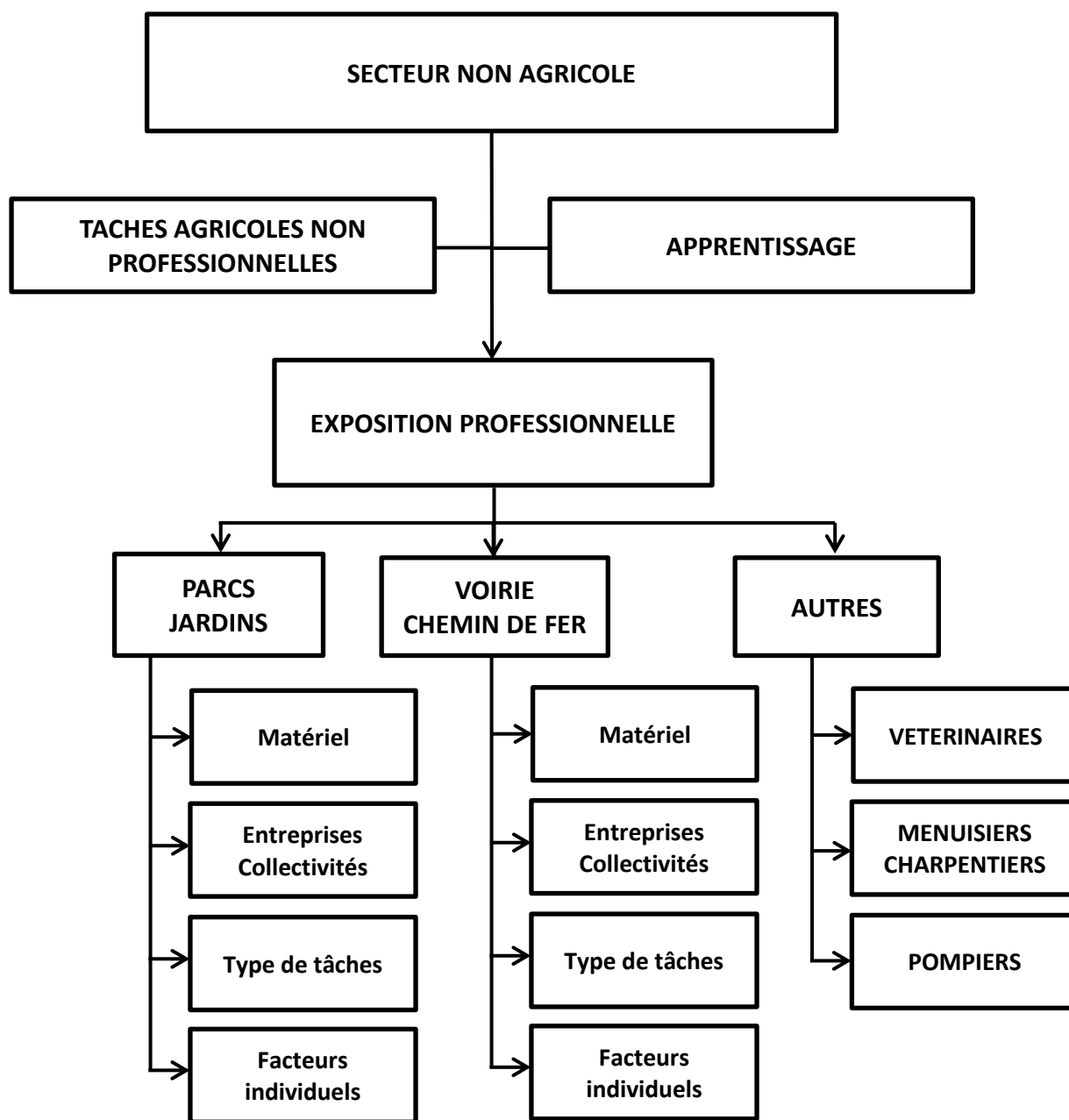


Figure 14 : Eléments pris en compte dans l'expertise *a posteriori* de l'exposition aux pesticides pour les activités non agricoles

2.4.2.3 Définition des paramètres d'estimation de l'exposition

Dans cette première version de PESTIPOP, le paramètre d'exposition considéré était la probabilité d'exposition, initialement définie comme la proportion d'individus exposés dans une catégorie d'emploi, couplée à un niveau de fiabilité (1 : faible ; 2 : moyenne ; 3 : forte).

Les expertises *a priori* et *a posteriori* ont été combinées pour obtenir la probabilité et sa fiabilité pour chaque profession et chaque secteur d'activité, selon l'arbre de décision présenté en Figure 15. Quand les deux expertises concluaient à une absence d'exposition, la profession était considérée comme non exposée, avec une fiabilité forte. Si l'expertise *a posteriori* concluait à une exposition, la probabilité attribuée à la profession était calculée comme le pourcentage de travailleurs exposés parmi tous les travailleurs observés dans cette profession dans l'étude cas-témoin et la fiabilité était définie par le nombre de travailleurs observés dans la profession dans l'étude cas-témoin (faible si 3 ou moins, moyenne si 4 à 9, forte si 10 ou plus). Si l'expertise *a posteriori* ne pouvait pas être réalisée (données manquantes), la probabilité était considérée comme nulle avec un faible niveau de fiabilité si l'expertise *a priori* concluait à l'absence d'exposition et était considérée comme indéterminée si l'expertise *a priori* concluait à une exposition possible ou probable.

Pour les professions et secteurs d'activité ayant une probabilité d'exposition non nulle, les couples profession et secteur d'activité correspondants étaient étudiés pour obtenir une probabilité d'exposition et une fiabilité par emploi (combinaison de la profession et du secteur d'activité).

Cette nouvelle probabilité d'exposition était classée en cinq catégories :

- 0 : absence d'exposition
- 1 : <25 %
- 2 : [25-50%[
- 3 : [50-75%[
- 4 : ≥75%

La fiabilité globale des emplois a été estimée en prenant la fiabilité la plus faible parmi celles de la profession et du secteur d'activité définies précédemment.

Pour chaque emploi ayant une probabilité d'exposition non nulle, un type d'exposition principal a été défini en distinguant les expositions directes et indirectes :

- Exposition en agriculture : directe par manipulation de produits agricoles/indirecte, par contact avec les végétaux, animaux, outils ou surfaces traités

- Exposition par entretien des espaces verts : directe par manipulation de produits d'entretien des espaces verts/indirecte par contact avec les végétaux, outils ou surfaces traités
- Exposition par traitement du bois : directe par manipulation de produits de traitement du bois/indirecte par contact avec les bois, outils ou surfaces traités
- Exposition par contrôle des nuisances, santé ou hygiène publique : directe par manipulation de produits utilisés dans le contrôle des nuisances/indirecte par contact avec les végétaux, animaux, outils ou surfaces traités

Pour les expositions agricoles et non agricoles (traitement du bois, entretien des espaces verts, contrôle des nuisances), les données provenaient des questionnaires spécifiques de l'étude CERENAT, particulièrement sur le caractère direct ou indirect de l'exposition aux pesticides. Quand plus de cinq individus dans un emploi donné rapportaient cette information, le pourcentage de sujets exposés de façon directe et indirecte a été mentionné dans la matrice.

Dans le cadre d'une exposition directe aux pesticides, le type de produit (insecticide, herbicide, fongicide...) et quand ils étaient disponibles, le nom du produit et sa cible étaient recueillis.

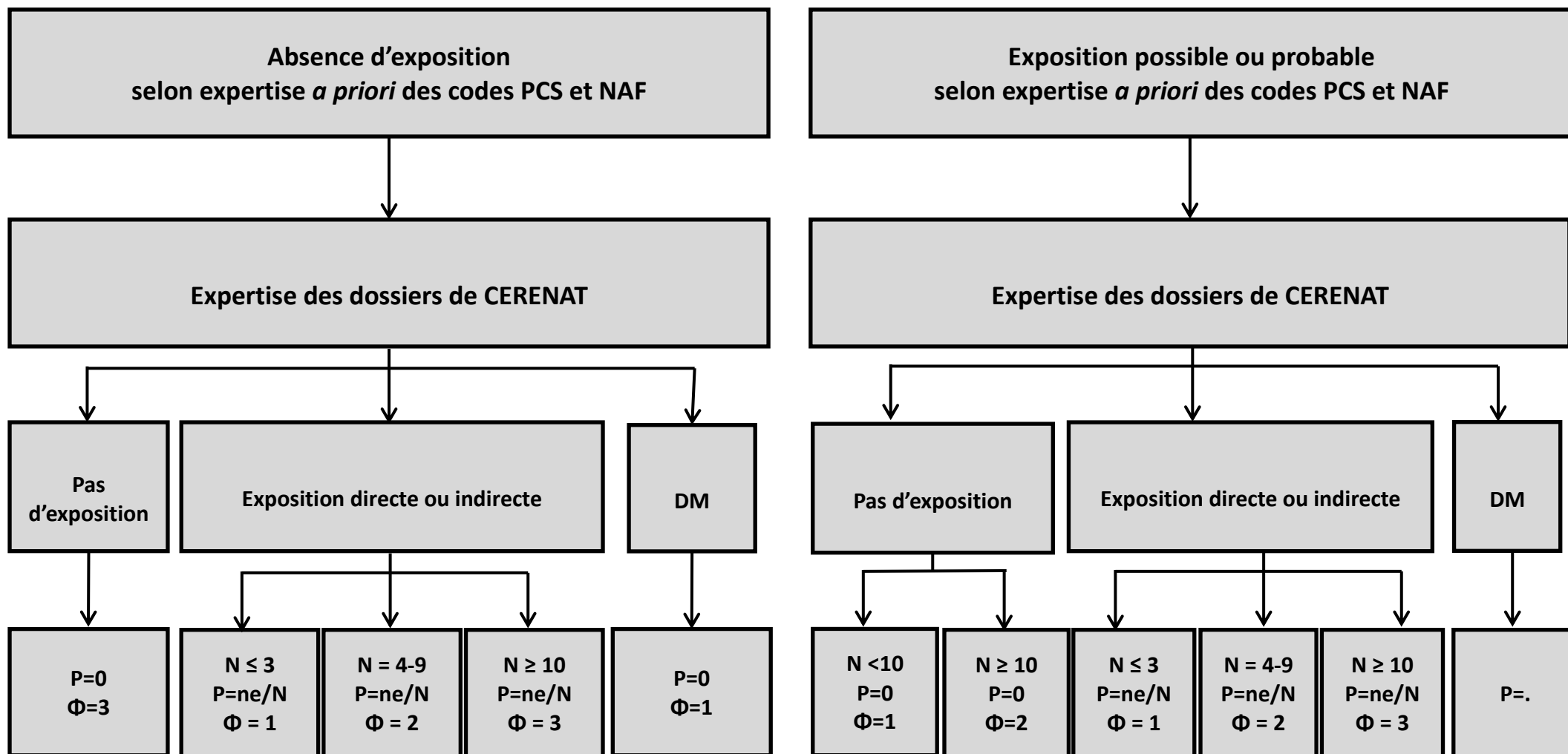


Figure 15 : Détermination de la probabilité d'exposition et de sa fiabilité pour chaque profession et chaque secteur d'activité des classifications NAF et PCS.

(P : probabilité ; Φ : fiabilité ; ne : nombre d'exposés ; N : effectif total ; DM : données manquantes)

2.4.3 Résultats

Parmi les 455 professions et les 696 secteurs d'activité présents dans les classifications utilisées, 431 (95%) professions et 677 (97%) secteurs d'activité ont été évalués pour déterminer l'exposition aux pesticides (Figure 16).

La combinaison des professions et des secteurs d'activité, telle que décrite dans l'étude CERENAT, a permis d'identifier 2 559 emplois dont l'exposition aux pesticides a pu être évaluée. Parmi ces emplois, 209 ont été considérés comme potentiellement exposant aux pesticides soit 8%. Parmi les 2 350 emplois non exposés, 38 (2%) provenaient du secteur agricole, contre 57 (27%) parmi les 209 emplois exposés (Tableau 6).

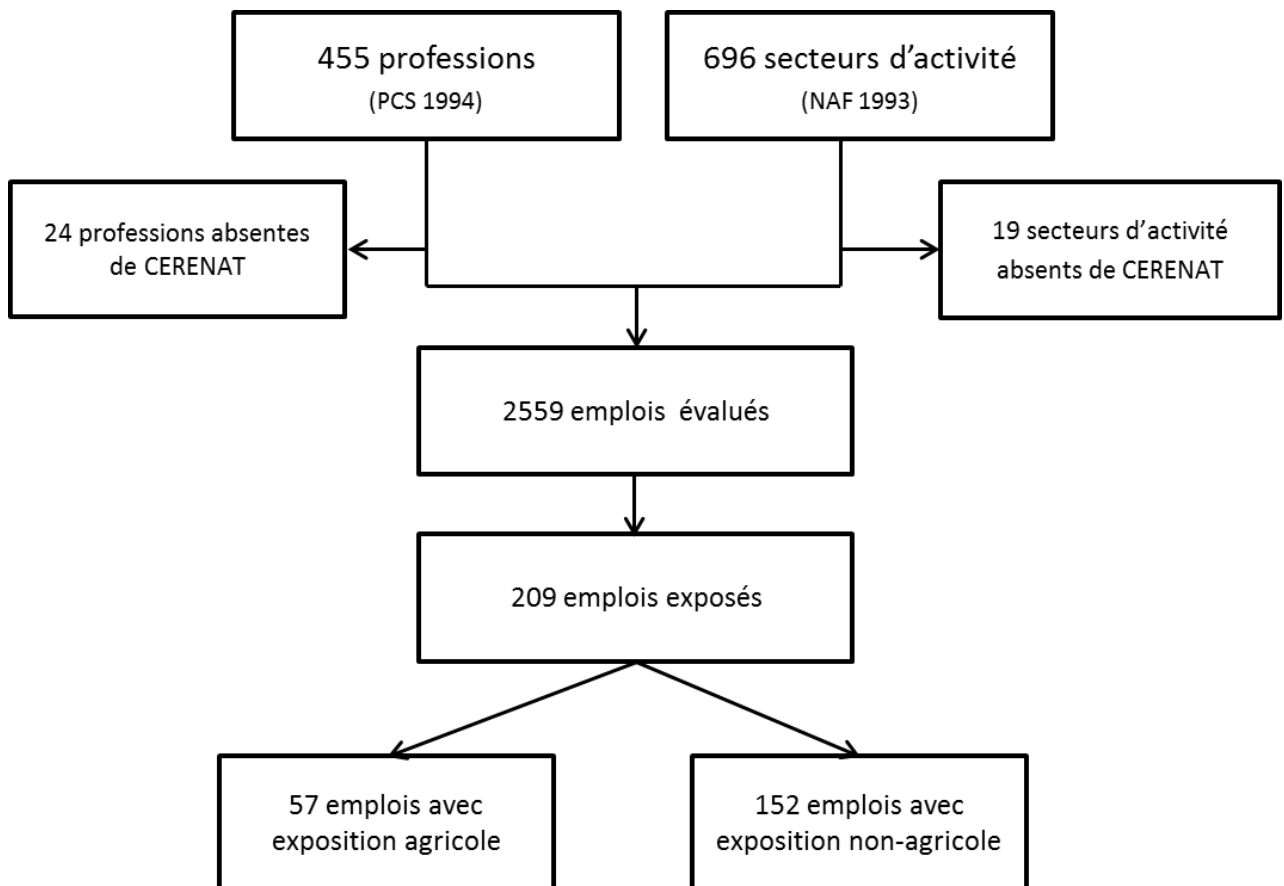


Figure 16 : Diagramme de flux concernant l'évaluation de l'exposition aux pesticides des professions et secteurs d'activité dans le cadre de la construction de la matrice PESTIPOP

Tableau 6 : Description de l'exposition aux pesticides des emplois de l'étude CERENAT, estimée par la matrice emploi-exposition PESTIPOP.

| | Emplois (n=2559) | | | |
|--|-------------------------|------|------------------------------|------|
| | Emplois exposés (n=209) | | Emplois non exposés (n=2350) | |
| | N | % | N | % |
| Secteur agricole | | | | |
| Non | 149 | 72,7 | 2312 | 98,4 |
| Oui | 57 | 27,3 | 38 | 1,6 |
| Fiabilité de l'estimation | | | | |
| $\phi = 3$ | 100 | 47,9 | 623 | 26,5 |
| $\phi = 2$ | 71 | 34,0 | 59 | 2,5 |
| $\phi = 1$ | 38 | 18,2 | 1668 | 71,0 |
| Emplois basées sur plus de 5 observations | | | | |
| Non | 170 | 81,3 | 2196 | 93,5 |
| Oui | 39 | 18,7 | 154 | 6,6 |

ϕ = fiabilité de l'estimation (1 : faible ; 2 : moyenne ; 3 : forte) ; N=effectif; %=pourcentage

Le Tableau 7 représente les caractéristiques des emplois exposés, selon les quatre principaux types d'exposition définis. Les emplois ayant une exposition agricole avaient une probabilité d'exposition élevée dans 91% des cas. La fiabilité de l'estimation était plus souvent élevée et moyenne ($\Phi=2$ ou 3) dans respectivement 28 (49%) et 15 (26%) des emplois. Les expositions directe et indirecte aux pesticides concernaient le même nombre d'emplois ($n=13$, 23%). La présence concomitante d'expositions non agricoles (bois, espaces verts, contrôle des nuisances) était marginale (respectivement 5%, 2% et 2%).

Les emplois exposés hors agriculture avaient une forte probabilité d'exposition dans 105 emplois (69%). La fiabilité de l'estimation était forte ($\Phi=3$) dans 72 (47%) emplois, moyenne ($\Phi=2$) dans 56 (37%) emplois et faible ($\Phi=1$) dans 24 (16%) emplois. L'exposition indirecte était un peu plus fréquente que l'exposition directe (11% contre 7%). Les expositions non agricoles concernaient le traitement du bois (103 emplois, 68%), l'entretien des espaces verts (33 emplois, 22%) et enfin l'hygiène publique/la désinsectisation (19 emplois, 13%). L'exposition aux groupes fonctionnels de pesticides avait pu être évaluée pour 59 emplois (39%) et concernait surtout les insecticides (41 emplois, 27%), suivis des fongicides (26 emplois, 17%) et des herbicides (21 emplois, 14%). Les emplois étaient exposés à 2 ou 3 groupes fonctionnels dans respectivement 15 et 4 % des cas. L'information sur les substances actives et les cibles étaient disponibles dans respectivement 10 (7%) et 12 (8%) des emplois.

Tableau 7 : Description de l'exposition aux pesticides chez les 209 emplois exposés dans la matrice emploi-exposition PESTIPOP.

| | Emplois exposés (n=209) | | | |
|--|--------------------------|-------|-----------------------------|------|
| | En agriculture (n=57) | | Hors agriculture (n=152) | |
| | N | % | N | % |
| Probabilité d'exposition (%) | | | | |
| <25 | 0 | 0,0 | 18 | 11,8 |
| [25-50[| 2 | 3,5 | 11 | 7,2 |
| [50-75[| 3 | 5,3 | 18 | 11,8 |
| ≥75 | 52 | 91,2 | 105 | 69,1 |
| Fiabilité de l'estimation de l'exposition | | | | |
| φ = 3 | 28 | 49,1 | 72 | 47,4 |
| φ = 2 | 15 | 26,3 | 56 | 36,8 |
| φ = 1 | 14 | 24,6 | 72 | 47,4 |
| Type d'exposition | | | | |
| Directe | 25 | 43,9 | 59 | 38,8 |
| Indirecte | 40 | 70,2 | 106 | 69,7 |
| Exposition agricole | | | | |
| Oui | 57 | 100,0 | 0 | 0,0 |
| Exposition par traitement du bois | | | | |
| Oui | 3 | 5,3 | 103 | 67,8 |
| Exposition par entretien des espaces verts | | | | |
| Oui | 1 | 1,8 | 33 | 21,7 |
| Exposition par contrôle des nuisances et hygiène publique | | | | |
| Yes | 1 | 1,8 | 19 | 12,5 |
| Groupes fonctionnels de pesticides | | | | |
| Total | 1 | 1,8 | 59 | 38,8 |
| Insecticides | 0 | 0,0 | 41 | 27,0 |
| Herbicides | 0 | 0,0 | 21 | 13,8 |
| Fongicides | 1 | 1,8 | 26 | 17,1 |
| Matières actives | | | | |
| Oui | 0 | 0,0 | 10 | 6,6 |
| Cible | | | | |
| Oui | 1 | 1,8 | 12 | 7,9 |

φ = fiabilité de l'estimation (1 : faible ; 2 : moyenne ; 3 : forte); N=effectif; %=pourcentage

Le Tableau 8 représente un extrait de la matrice emploi-exposition PESTIPOP, centré sur les emplois dans le secteur d'activité de la viticulture. Dix-sept emplois différents ont été identifiés, correspondant à 117 observations dans l'étude CERENAT. Neuf de ces emplois ont été classés exposés (98 observations) avec une probabilité de 100% et une fiabilité forte ($\Phi=3$) pour 7 d'entre eux. Un emploi, celui de jardinier, était également exposé aux pesticides dans l'entretien des espaces verts. Les huit autres emplois identifiés en viticulture, comprenant les professions de direction et d'encadrement, de secrétaire, d'employé de maison, ou de mécanicien ont été classés comme non exposés aux pesticides dans la matrice emploi-exposition.

Le Tableau 9 représente un autre extrait de la matrice emploi-exposition PESTIPOP, centré sur les emplois dans les secteurs d'activité de la construction de maisons individuelles et de bâtiments divers. Trente-trois emplois, correspondant à 60 observations dans l'étude CERENAT ont été identifiés dont une majorité (76% des emplois, 85% des observations) n'était pas exposée aux pesticides. Les 8 emplois considérés exposés (9 observations) l'étaient avec une probabilité forte ($\geq 50\%$) dans 6 cas et faible dans 2 cas. Les emplois les plus exposés étaient les artisans maçons et plâtriers, les dockers, les conducteurs de travaux, les charpentiers, les menuisiers et les ouvriers d'entretien général des bâtiments. Ces emplois étaient principalement exposés par les produits traitement du bois ou le contact avec du bois traité.

Tableau 8 : Extrait de la matrice emploi-exposition PESTIPOP sur l'exposition aux pesticides dans les emplois en viticulture

| Codes NAF/PCS | Libellés NAF/PCS | Nombre d'observations dans CERENAT | Probabilité (%) | Fiabilité | Exposition directe | Exposition indirecte | Informations complémentaires |
|---------------|--|------------------------------------|-----------------|-----------|--------------------|----------------------|--|
| 011G/1101 | Viticulture/ Agriculteurs sur petite exploitation d'agriculture générale | 2 | 100 | 2 | Oui | Non | Agriculture |
| 011G/1103 | Viticulture/Viticulteurs, arboriculteurs fruitiers sur petite exploitation | 12 | 100 | 3 | 50% | 50% | Agriculture |
| 011G/1202 | Viticulture/Maraîchers, horticulteurs sur moyenne exploitation | 1 | 100 | 1 | Non | Oui | Agriculture |
| 011G/1203 | Viticulture/Viticulteurs, arboriculteurs fruitiers sur moyenne exploitation | 17 | 100 | 3 | 76% | 24% | Agriculture |
| 011G/1206 | Viticulture/Agriculteurs sur moyenne exploitation sans orientation dominante | 1 | 100 | 3 | Oui | Non | Agriculture |
| 011G/1303 | Viticulture/Viticulteurs, arboriculteurs fruitiers sur grande exploitation | 12 | 100 | 3 | 92% | 100% | Agriculture |
| 011G/4801 | Viticulture/Personnel de direction et d'encadrement des exploitations agricoles ou forestières | 5 | 0 | 1 | | | |
| 011G/4852 | Viticulture/Agents de maîtrise 1er niveau en fabrication chimique ou agro-alimentaire | 1 | 0 | 1 | | | |
| 011G/5411 | Viticulture/Secrétaire | 4 | 0 | 1 | | | |
| 011G/5632 | Viticulture/Employés de maison et femmes de ménages chez des particuliers | 4 | 0 | 1 | | | |
| 011G/6292 | Viticulture/Ouvriers qualifiés de la menuiserie industrielle et de l'ameublement | 1 | 0 | 1 | | | |
| 011G/6301 | Viticulture/ Jardinier | 1 | 100 | 3 | Oui | Non | Agriculture, espaces verts, fongicides, herbicides, insecticides |
| 011G/6323 | Viticulture/Mécaniciens qualifiés d'automobiles (entretien, réparation) | 1 | 0 | 1 | | | |
| 011G/6414 | Viticulture/Conducteurs de voiture particulière (salariés) | 1 | 0 | 1 | | | |
| 011G/6754 | Viticulture/Ouvriers non qualifiés des industries agricoles et alimentaires | 2 | 0 | 1 | | | |
| 011G/6911 | Viticulture/Conducteurs d'engin agricole ou forestier | 1 | 100 | 3 | Oui | Non | Agriculture |
| 011G/6914 | Viticulture/Ouvriers de la viticulture ou de l'arboriculture fruitière | 51 | 100 | 3 | 41% | 59% | Agriculture |

Tableau 9 : Extrait de la matrice emploi-exposition PESTIPOP sur l'exposition aux pesticides dans les emplois dans deux secteurs de la construction

| Codes NAF/PCS | Libellés NAF/PCS | Nombre d'observations dans CERENAT | Probabilité (%) | Fiabilité | Exposition directe | Exposition indirecte | Informations complémentaires |
|---------------|--|------------------------------------|-----------------|-----------|--------------------|----------------------|------------------------------|
| 452A/2151 | Construction de maisons individuelles/Artisans maçons, plâtriers | 1 | 100 | 3 | Oui | Non | Bois |
| 452A/2154 | Construction de maisons individuelles/ Artisans de la peinture et des finitions du bâtiment | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452A/3723 | Construction de maisons individuelles/ Cadres de l'organisation ou du contrôle des services administratifs et financiers | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452A/3733 | Construction de maisons individuelles/ Cadres des ventes des grandes entreprises (hors commerce de détail) | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452A/3833 | Construction de maisons individuelles/ Ingénieurs et cadres de chantier du BTP | 3 | 0 | 1 | | | |
| 452A/4732 | Construction de maisons individuelles/ Dessinateurs d'études en bâtiment, travaux publics | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452A/4831 | Construction de maisons individuelles/ Conducteurs de travaux non cadres en bâtiment, travaux publics | 2 | 0 | 3 | | | |
| 452A/5421 | Construction de maisons individuelles/ Employés des services comptables ou financiers | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452A/6341 | Construction de maisons individuelles/ Maçons qualifiés | 7 | 14 | 3 | 100% | 0% | Bois, I, F, xylophène |
| 452A/6513 | Construction de maisons individuelles/ Dockers | 1 | 100 | 2 | Non | Oui | Bois |
| 452A/6841 | Construction de maisons individuelles/ Ouvriers non qualifiés du gros œuvre du bâtiment | 2 | 0 | 1 | | | |
| 452B/2331 | Construction de bâtiments divers/ Chefs d'entreprise du BTP de 10 à 49 salariés | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/3126 | Construction de bâtiments divers/ Ingénieurs conseils libéraux en études techniques | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/3312 | Construction de bâtiments divers/ Ingénieurs de l'Etat et des collectivités locales | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/3710 | Construction de bâtiments divers/ Cadres d'état-major administratifs, financiers, commerciaux des grandes entreprises | 3 | 0 | 3 | | | |
| 452B/3724 | Construction de bâtiments divers/ Cadres de gestion courante des services financiers ou comptables des grandes entreprises | 1 | 0 | 1 | | | |

A continuer page suivante

| Codes NAF/PCS | Libellés NAF/PCS | Nombre d'observations dans CERENAT | Probabilité (%) | Fiabilité | Exposition directe | Exposition indirecte | Informations complémentaires |
|---------------|--|------------------------------------|-----------------|-----------|--------------------|----------------------|------------------------------|
| 452B/3727 | Construction de bâtiments divers/ Cadres administratifs ou financiers des PME | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/3731 | Construction de bâtiments divers/ Cadres de l'exploitation des magasins de vente | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/3823 | Construction de bâtiments divers/ Ingénieurs et cadres d'études, méthodes, contrôles en BTP | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/3841 | Construction de bâtiments divers/ Ingénieurs et cadres entretien, travaux neufs | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/4732 | Construction de bâtiments divers/ Dessinateurs d'études en bâtiment, travaux publics | 4 | 0 | 1 | | | |
| 452B/4822 | Construction de bâtiments divers/ Agents de maîtrise 1er niveau en fabrication mécanique | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/4831 | Construction de bâtiments divers/Conducteurs de travaux non cadres en bâtiment, travaux publics | 2 | 50 | 3 | Oui | Non | Bois, I, F |
| 452B/5411 | Construction de bâtiments divers/ Secrétaires | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/5412 | Construction de bâtiments divers/ Dactylos, sténodactylos (sans secrétariat), opératrices sur machines de bureau | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/6235 | Construction de bâtiments divers/ Traceurs qualifiés | 2 | 0 | 3 | | | |
| 452B/6331 | Construction de bâtiments divers/Charpentiers en bois qualifiés | 1 | 100 | 3 | Non | Oui | Bois |
| 452B/6332 | Construction de bâtiments divers/Menusiers qualifiés du bâtiment | 3 | 67 | 3 | Oui | Oui | Bois, I, F, xylophène |
| 452B/6341 | Construction de bâtiments divers/Maçons qualifiés | 8 | 13 | 3 | 0% | 25% | Bois |
| 452B/6347 | Construction de bâtiments divers/Ouvriers qualifiés d'entretien général des bâtiments | 1 | 100 | 3 | Oui | Non | Bois, I, F |
| 452B/6411 | Construction de bâtiments divers/ Conducteurs routiers et grands routiers (salariés) | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/6723 | Construction de bâtiments divers/ Ouvriers non qualifiés de montage, de contrôle, etc..... en mécanique | 1 | 0 | 1 | | | |
| 452B/6741 | Construction de bâtiments divers/ Ouvriers non qualifiés des travaux publics et du travail du béton | 1 | 0 | 1 | | | |

I : insecticide ; F : fongicide

2.4.4 Discussion

Nous avons développé une matrice emploi-exposition pour estimer l'exposition professionnelle aux pesticides en population générale dans le but de l'utiliser dans des études épidémiologiques, notamment dans les études cas-témoins, qui incluent, au sein de la population générale, une grande diversité de parcours professionnels. En effet, dans ce type d'études, les emplois agricoles ne représentent pas la seule situation d'exposition professionnelle aux pesticides. La matrice a été construite en combinant une expertise *a priori*, une expertise *a posteriori* et des données déclaratives provenant de l'étude cas-témoins multicentrique en population générale CERENAT sur les tumeurs cérébrales.

L'estimation de la probabilité d'exposition a été réalisée pour 2559 emplois et 209 d'entre eux (8%) ont été considérés comme exposés. Parmi les emplois exposés, 57 (27%) étaient en agriculture et 152 (73%) hors agriculture. Les probabilités d'exposition les plus élevées étaient attribuées en agriculture. Les autres emplois avec une probabilité élevée d'exposition étaient dans le traitement et la conservation du bois, suivi par l'entretien des espaces verts. La probabilité dans ces emplois était cependant plus faible qu'en agriculture. L'exposition indirecte était globalement plus fréquente que l'exposition directe. Les informations disponibles sur les groupes fonctionnels de pesticides concernaient principalement les insecticides.

Certains codes de la classification PCS 1994 pour les professions (23 (5%)) et de la classification NAF 1993 pour les secteurs d'activité (19 (3%)) étaient absents de l'étude CERENAT et leur exposition aux pesticides n'a pas pu être évaluée à cette étape. Selon les données d'une enquête de l'INSEE sur la répartition des travailleurs français parmi les professions et les secteurs d'activité, les codes manquants correspondaient à 3 639 emplois et représentaient une faible proportion (1,5%) des travailleurs français (177). Les combinaisons de professions et de secteurs présents dans CERENAT nous ont permis d'évaluer 2 559 emplois différents. Certaines combinaisons, présentes dans la population active française, n'ont probablement pas été représentées dans CERENAT, compte tenu de l'âge des participants à cette étude, et de leurs départements de résidence (Gironde, Manche, Calvados et Hérault). Cependant, le panel des emplois évalués peut être considéré comme large et globalement représentatif.

La fiabilité de l'estimation de la probabilité par la matrice PESTIPOP était faible dans 71% des emplois non exposés. Ce résultat peut être expliqué par les effectifs faibles ou nuls des participants de l'étude CERENAT dans les emplois concernés et cela pourrait être amélioré par l'utilisation d'un échantillon de participants plus large provenant d'autres études cas-témoins. Au contraire, la fiabilité était

moyenne ou forte dans près de 80% des emplois exposés aux pesticides, particulièrement dans le secteur agricole, ce qui est une force.

Les quatre questionnaires spécifiques de CERENAT donnaient des informations détaillées sur les tâches mais trois de ces questionnaires détaillés concernaient des activités agricoles. Le quatrième questionnaire, qui concernait les expositions hors agriculture, fournissait moins de détails. De ce fait, il n'a pas été possible à cette étape d'évaluer l'intensité et la fréquence d'exposition aux pesticides pour les emplois non agricoles, ni de déterminer les pesticides utilisés. Au vu de la diversité des types de pesticides et des situations d'exposition, les matrices emploi-exposition sont limitées par l'insuffisance de données publiées sur les expositions et par la difficulté pour un expert d'être familier avec toutes les professions impliquant une utilisation des pesticides. C'est pourquoi la matrice emploi-exposition PESTIPOP ne comprend que de larges catégories de pesticides et des paramètres d'exposition simples. Elle offre a contrario l'opportunité d'identifier une large gamme d'emplois exposés aux pesticides dans la communauté, notamment au-delà du secteur agricole.

Il existe des limites dans l'utilisation des matrices emploi-exposition dans les études épidémiologiques quand elles sont utilisées dans d'autres pays et pour d'autres populations que ceux pour lesquels la matrice a été créée, à cause de différences de structure économique, genre ou âge (46). La matrice emploi-exposition PESTIPOP se base sur la population des sujets participant à l'étude cas-témoin CERENAT, âgés en moyenne de 58 ans et constitués de 56% de femmes. La moyenne d'âge des participants pourrait ne pas être représentative de celle de la population générale des travailleurs et pourrait induire un biais dans l'estimation de l'exposition. Le fait d'avoir une proportion importante de femmes parmi les participants est une force car l'exposition professionnelle au sein d'un même emploi peut être différente entre un homme et une femme et un certain nombre de matrices génériques sur les pesticides publiées étaient basées sur des populations masculines (46,99,100).

Les différences entre pays en termes de climat, habitudes agricoles et type de terrain peuvent aussi entraîner un biais de classification de l'exposition. Ces difficultés ont été pointées pour l'exposition à l'amiante (106) mais cela peut aussi être vrai pour l'exposition aux pesticides. Malgré ces limites, les matrices génériques sont largement utilisées dans des pays différents de celui d'origine au prix de certaines adaptations (46).

Une autre difficulté est de tenir compte de la variation temporelle de l'exposition professionnelle qui n'est pas toujours considérée lors de la création des matrices emploi-exposition (46). La matrice emploi-exposition PESTIPOP est basée sur les données de l'étude CERENAT, collectées entre 2004 et 2006 et concernant des professions et des secteurs d'activité depuis 1929. Les expertises *a priori* et *a*

posteriori basées sur les calendriers professionnels et les questionnaires spécifiques ont bien pris en compte l'évolution des expositions depuis les plus anciens emplois jusqu'à 2006, quand cela était possible. Aussi, même s'il n'existe actuellement pas de paramètre temporel dans la matrice, PESTIPOP pourrait être un outil utile pour étudier les effets à long terme des pesticides sur la santé.

L'utilisation d'une matrice emploi-exposition est une alternative intéressante aux données déclaratives et devrait réduire le biais de mémorisation. Mais les matrices génériques ne peuvent pas prendre en compte la variabilité des expositions au sein des professions et peuvent entraîner une erreur de classification. Mais comme l'estimation de l'exposition ne dépend pas du statut individuel (malade/non malade), quand le recueil de données sur les professions est comparable dans les deux groupes, ce biais de classification serait non différentiel et tendrait à sous-estimer la relation.

La matrice emploi-exposition PESTIPOP est actuellement utilisée de manière exploratoire dans une étude de cohorte prospective française, l'étude ELFE (69), pour estimer l'exposition professionnelle aux pesticides des parents pendant la grossesse et étudier l'association entre ces expositions et les issues de grossesse (voir chapitre 3.5).

Les étapes suivantes dans le développement de la matrice emploi-exposition PESTIPOP vont consister à améliorer les estimations de l'exposition en incorporant des données provenant d'autres études épidémiologiques, pour avoir un échantillon de participants plus larges et améliorer les estimations données par la matrice, particulièrement pour prendre en compte les différences entre les genres, ce qui n'est pas actuellement possible en raison d'un manque d'effectifs. Une version de la matrice transcodée en classifications internationales des professions et des secteurs d'activité sera également mise à disposition pour faciliter son utilisation dans d'autres pays.

2.5 Matrice culture-exposition pour l'estimation de l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs : PESTIMAT

Le développement de la matrice PESTIMAT, spécifique au milieu agricole a fait l'objet d'un article publié dans le *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* en 2015. Ma contribution spécifique à cette publication a consisté en l'élaboration de la table relative aux dithiocarbamates sur la culture vigne, illustration principale de la méthode décrite dans cet article.

2.5.1 Objectif

L'objectif de cette matrice était de reconstituer les paramètres d'exposition aux pesticides en France depuis 1950 en agriculture.

2.5.2 Méthodes

2.5.2.1 Design de la matrice

La matrice culture-exposition PESTIMAT est composée de trois axes. Le premier axe de la matrice correspond aux cultures. Les cultures prises en compte dans la version actuelle de la matrice sont les vignes, le blé, l'orge, le maïs et les pommiers. La version finale inclura les pommes de terre, le colza, le tabac, les betteraves, les pois fourragers, le tournesol et les prairies. Le deuxième axe comprend tous les pesticides sous la forme de matières actives, ayant pu être utilisés sur une culture donnée et le dernier axe correspond à la dimension temporelle à l'échelle annuelle de 1950 à 2010. Les cellules résultant du croisement de ces axes fournit les paramètres d'exposition suivants pour une substance active et une culture sur une année donnée : i) la probabilité P correspondant à la proportion d'agriculteurs ayant utilisé la matière active (en %) ; ii) la fréquence F définie par le nombre de traitements par an ; iii) l'intensité I définie par le taux d'application de la matière active sur la culture (en kg/ha).

2.5.2.2 Sources d'information et données recueillies

Cinq régions françaises représentant 25% de la surface agricole utilisable du pays, ont été sélectionnées pour la construction de la matrice, d'après les caractéristiques de leurs activités agricoles et leur localisation géographique : Midi-Pyrénées (deuxième plus grande surface de terres arables), Languedoc-Roussillon et Aquitaine (régions ayant la plus grande surface de cultures permanentes) et Basse-Normandie et Limousin (régions à agriculture mixte). Pour une culture donnée, les paramètres d'exposition ont été estimés sur la base d'informations disponibles pour deux régions au moins et ensuite généralisés.

2.5.2.2.1 Données d'enregistrement des pesticides

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), en lien avec le ministère de l'agriculture, a en charge l'enregistrement des pesticides et a fourni des dates sur la mise sur le marché ou sur le retrait des matières actives par culture. Les données étant incomplètes, la même information a été recueillie auprès de l'Association de Coordination Technique en Agriculture qui publie annuellement depuis 1961 les Index Phytosanitaires dans lesquels tous les produits commerciaux utilisés sont listés, avec des informations détaillées sur les matières actives comme la formulation, la concentration, les taux d'application par hectare recommandés et des conseils agronomiques.

2.5.2.2.2 Recommandations sur l'utilisation des pesticides

Le ministère de l'agriculture fournit une assistance technique aux agriculteurs français depuis des décennies sous la forme de bulletins publiant à la fois les alertes (principalement les attaques de moisissures et d'insectes) et des notes techniques concernant les pesticides contenant des informations agronomiques et des recommandations sur l'utilisation des pesticides à l'intention des agriculteurs français. Tous les bulletins (environ 20 par an) durant la période 1950-2010 ont été collectés dans les cinq régions et les informations sur les recommandations concernant les matières actives (type, taux d'application par hectare, fréquence d'utilisation) ont été recueillies.

2.5.2.2.3 Données sur l'utilisation des pesticides

Des calendriers de traitement tenus par les agriculteurs, dans lesquels sont mentionnés les jours de traitement, le nom des produits utilisés, et les taux par hectare ont été utilisés comme source d'information. Ils provenaient d'agriculteurs participant à des études épidémiologiques ou inscrits dans des structures agricoles ou encore identifiés à partir d'annuaires téléphoniques. Un total de 1157 calendriers annuels a été recueilli, concernant le plus souvent les années postérieures à 1980. Pour les années 1950-1979, ils ont été complétés par des interviews en face à face sur l'utilisation des pesticides, grâce auxquelles 1810 calendriers annuels ont été recueillis. Des données supplémentaires sur le nom des matières actives et les surfaces traitées ont été recueillies via un panel d'agriculteurs questionnés de façon annuelle depuis 1990 par l'Union des Industries de la Protection des Plantes.

2.5.2.3 Définition des paramètres d'exposition

- **Probabilité d'exposition P**

La proportion d'agriculteurs ayant utilisé une matière active donnée sur une année donnée était déterminée à partir des interviews guidées pour la période 1950-1979 et des calendriers de

traitements à partir de 1980, ainsi que les données du panel à partir de 1990. Quand aucune utilisation n'était reportée pour la matière active alors qu'elle était enregistrée selon les données de l'ANSES, la probabilité était fixée à 0,5%.

- **Fréquence d'exposition F**

Quand la probabilité P dépassait 0,5% sur au moins une année, la fréquence d'exposition (nombre de traitements par an) était estimée par la fréquence recommandée dans les bulletins du ministère de l'agriculture en combinant le nombre habituel de traitements par an et le nombre d'alertes sur la même année.

- **Intensité d'exposition I**

Le taux d'application d'une matière active par hectare (kg/ha) utilisé pour estimer l'intensité d'exposition provenait des recommandations des index phytosanitaires.

2.5.3 Résultats

Cinq cent cinquante-quatre matières actives utilisées entre 1950 et 2010 utilisées sur la vigne, le blé et l'orge, le maïs et les pommiers ont été incluses dans la version actuelle de PESTIMAT, correspondant à 170 fongicides (31%), 156 herbicides (28%) et 228 insecticides (41%). Environ 14% des matières actives étaient utilisables sur les quatre cultures tandis qu'une large proportion était spécifique au blé et à l'orge (n=99, 2%), au maïs (n=42, 8%), aux pommiers (n=47, 9%) et à la vigne (n=53, 1%).

2.5.3.1 Variation temporelle

En 1950, 30 matières actives étaient autorisées sur les cultures incluses dans la matrice, contre 100 en 1960 et 300 dans les années 2000. Depuis les années 2000, une diminution a été observée, principalement sur les insecticides. Le nombre de matières actives était de 200 dans les années les plus récentes : 76 fongicides (38%), 46 insecticides (23%) et 77 herbicides (39%) en 2010.

2.5.3.2 Variations selon les cultures

Le nombre total de matières actives sur la période 1950-2010 était comparable pour la vigne (n=280), le blé et l'orge (n=293) et les pommiers (n=267) mais plus bas pour le maïs (n=196). La proportion de chaque classe de pesticides variait selon la culture et la période de temps. Pour les vignes et les pommiers, le nombre d'insecticides était souvent plus élevé que le nombre de fongicides tandis que les herbicides étaient moins représentés. Avec la diminution d'utilisation

générale des insecticides depuis les années 2000, les fongicides ont dépassé les insecticides sur la vigne sur les années récentes. Concernant le blé et l'orge et le maïs, les herbicides étaient les plus représentés.

2.5.3.3 Familles chimiques

Environ 10 insecticides ont été utilisés dans les années 1950 sur les cultures incluses dans la matrice, principalement des organochlorés. Le nombre d'organophosphorés a augmenté à partir de 1960 pour atteindre 50 en 1990, puis a diminué aux dépens des pyréthrinoïdes.

Les premiers fongicides utilisés étaient inorganiques. Les autres familles sont apparues progressivement comme les phtalimides et les dithiocarbamates dans les années 1950.

Après les herbicides inorganiques et les dinitrophénols apparus dès 1940, les phénoxyherbicides ont été introduit au milieu des années 1950, suivis par les triazines et les phénylurées. Les sulfonilurées sont apparues dans les années 1980.

2.5.3.4 Paramètres d'exposition

A titre d'exemple, les paramètres donnés par la matrice pour les fongicides dithiocarbamates en vignes sont présentés en Figure 17. Parmi les 12 matières actives appartenant à la famille des dithiocarbamates enregistrés en France entre 1950 et 2010, 10 ont pu être utilisées sur la vigne. La plupart sont apparues à la fin des années 1950 (cuprèbe, métiram-zinc, zinèbe, zirame) ou au début des années 1960 (mancozèbe, manèbe, propinèbe, thirame) tandis que deux autres ont été enregistrées plus tardivement (mancopper, ferbame). Toutes étaient encore utilisées en 2000, excepté deux : le cuprèbe retiré en 1963 et le ferbame retiré en 1997. Deux matières actives (mancopper et ferbame) étaient enregistrées mais n'ont pas été utilisées dans l'échantillon d'agriculteurs et leur probabilité d'utilisation a été estimée à 0,5%. La probabilité d'utilisation dépassait 25% pour quatre matières actives : mancozèbe de 1965 à 2009, manèbe et zinèbe de 1970 à 1979, et métiram-zinc à partir de 1999. Les plus hautes probabilités (>80%) ont été observées pour le mancozèbe dans les années 1990. Le taux d'application par hectare allait de 1 à 3,8 kg/ha et la fréquence d'utilisation de 1 à 4 traitements par an.

Pour une application dans des études épidémiologiques, un score d'exposition pourrait être calculé pour une matière active donnée sur une culture donnée une année donnée par le produit de la probabilité, de la fréquence et de l'intensité données par la matrice. Les scores par année pourraient ensuite être sommés pour obtenir un score cumulé sur la durée rapportée d'utilisation.

2.5.4 Discussion

Nous avons développé une matrice culture-exposition pour estimer l'exposition professionnelle aux pesticides en agriculture en France, dans le but de l'utiliser dans des études épidémiologiques portant sur les effets à long terme des pesticides sur la santé des agriculteurs.

La matrice a été construite en utilisant plusieurs sources de données allant de l'enregistrement réglementaire des pesticides à des données d'utilisation de terrain. Le but de cette combinaison était de compenser les inexactitudes ou manques de chaque source par les données présentes dans les autres. Les informations présentes dans les différentes sources étaient complémentaires et utiles dans la construction de la matrice. Leur diversité *a priori* réduit le biais de sélection lié aux données d'utilisation de pesticides recueillies directement chez des volontaires, même si ceux-ci venaient d'études épidémiologiques s'efforçant d'avoir un échantillon représentatif de l'agriculture française. Le vaste volume des données obtenues par ces différentes sources a permis de construire une matrice à une échelle annuelle, au niveau de la matière active et qui estime les paramètres d'exposition séparément pour plusieurs cultures, alors que les matrices précédentes se concentraient généralement sur une culture spécifique ou une famille spécifique de pesticides ou étaient construites sur une unité de temps plus étendue.

L'utilisation d'une matrice culture-exposition est une alternative à l'utilisation des données déclaratives et devrait limiter le biais de mémorisation. Lors du recueil de données sur l'utilisation agricole de pesticides, l'ampleur du biais de mémorisation augmenterait avec le temps et serait différent selon les produits chimiques utilisés (133). De plus, des troubles cognitifs, pouvant affecter la mémoire font partie des effets à long terme suspectés des pesticides sur la santé. Par ailleurs, le nom des pesticides serait le plus souvent connu des personnes en charge des commandes de produits sur l'exploitation mais pas des ouvriers agricoles en charge des traitements ou ceux étant au contact des cultures traitées. L'information nécessaire pour utiliser la matrice dans des études épidémiologiques est l'historique des cultures, plus facile à recueillir que l'information sur les pesticides. En construisant une matrice, une équipe italienne a retrouvé que tous les sujets de leur étude pouvaient se rappeler les cultures qu'ils avaient menées sur l'exploitation et que 73% d'entre eux pouvaient donner les surfaces des cultures sur l'ensemble de leur carrière (133) alors que le souvenir des matières actives était plus limité : seulement 15% des sujets seulement pouvaient indiquer les produits utilisés. Toutefois, les matrices sont aussi sujettes au biais de classification qui pourrait entraîner une sous-estimation des odds ratios dans les études épidémiologiques.

Il n'est pas possible de valider les estimations de la matrice par de la métrologie ou de la biométrie car ces mesures ne pourraient refléter que l'exposition actuelle des agriculteurs aux pesticides. L'évaluation de la matrice PESTIMAT sera l'étape suivante en organisant une conférence de consensus avec un panel d'experts n'ayant pas pris part à la construction de la matrice et ayant une bonne connaissance des pratiques présentes et passées sur l'utilisation des pesticides en agriculture.

Dans la matrice PESTIMAT, la probabilité, la fréquence et l'intensité d'utilisation ont été estimées pour un large éventail de matières actives. Les probabilités diffèrent d'une période à une autre selon les groupes de pesticides et d'une matière active à l'autre au sein d'un même groupe. La fréquence d'exposition est un paramètre important car le traitement par pesticides est discontinu et ne dépasse en général pas 30 jours par an, 10 jours par an pour un pesticide donné. Il est important de considérer la fréquence pour évaluer le nombre de jours d'exposition, à la fois pour les tâches de traitement et celles de réentrée. Dans la matrice, l'intensité est représentée par le taux d'application. Ce paramètre ne devrait pas être utilisé seul mais en association avec des données individuelles comme le type d'équipement, les caractéristiques des cultures ou les tâches réalisées (24,42).

Les paramètres d'exposition quantitatifs estimés par la matrice PESTIMAT devraient rendre possible le calcul de scores d'exposition dans des études épidémiologiques. Les prochaines étapes vont consister en la validation de la matrice par un panel d'experts ainsi que l'ajout de nouvelles cultures comme les prairies, le tabac et l'élevage.

2.6 Développement d'une méthode d'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides avec un système d'information géographique

2.6.1 Etat des connaissances

2.6.1.1 Méthodes

Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée dans la base de données Medline en utilisant l'algorithme de recherche suivant : (pesticides OR farming OR crops OR agriculture OR agrochemicals) AND ("geographic information system" OR "geographical information system" OR "geographic information systems" OR "geographical information systems") AND (epidemiology OR epidemiologic methods OR health) AND environmental exposure AND (english[language] OR french[language]).

La stratégie de recherche avait pour but d'identifier toutes les méthodes d'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides utilisant des systèmes d'information géographiques dans des études épidémiologiques et étudiant l'exposition aux pesticides par contamination de l'environnement que ce soit lors d'une utilisation agricole ou autre.

Une sélection des publications en trois étapes a été réalisée, d'abord sur les titres, puis sur les résumés et enfin sur les textes complets, dans le but d'exclure les publications hors-sujet ou celles portant sur des expositions non pertinentes.

Nous avons également recherché les publications non identifiées dans la recherche par algorithme en prenant en compte les références des publications sélectionnées.

Les publications sélectionnées ont été classées en deux groupes : (i) celles portant sur la méthodologie d'utilisation des SIG pour estimer l'exposition environnementale aux pesticides ; (ii) celles rapportant les études épidémiologiques dans lesquelles les SIG ont été utilisés.

2.6.1.2 Résultats

Le résultat de la sélection des publications est présenté en Figure 18.

Au final, 35 publications ont été sélectionnées, parmi lesquelles 14 portaient sur la méthodologie des SIG dans l'estimation de l'exposition aux pesticides et 21 portaient sur l'application de ces méthodes.

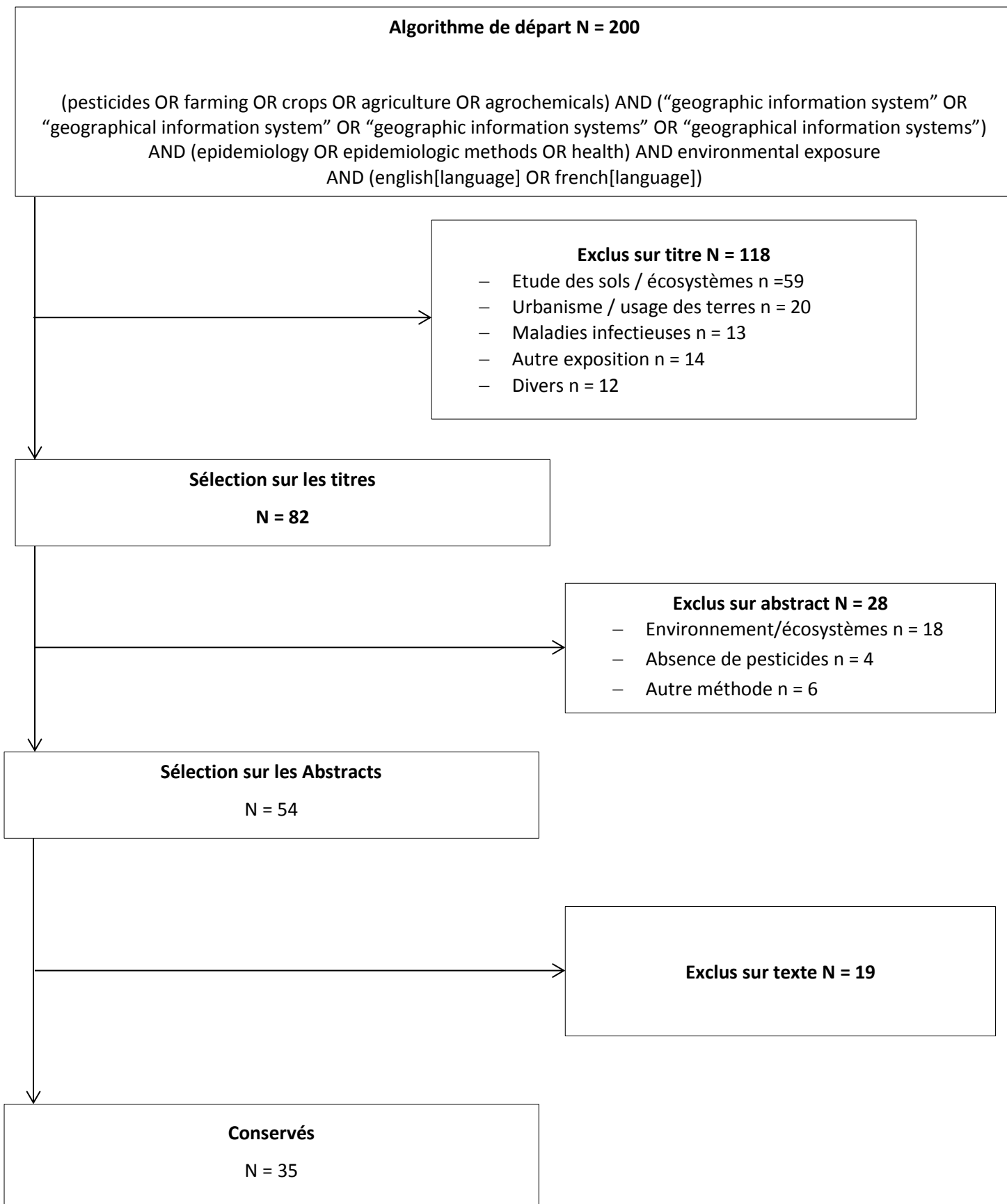


Figure 18 : Diagramme de flux des publications sélectionnées dans la revue de la littérature « Systèmes d’information géographique et exposition environnementale aux pesticides »

2.6.1.2.1 Publications méthodologiques

Parmi les 14 publications méthodologiques sur l'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides à l'aide d'un SIG, 12 provenaient des Etats-Unis (178–189), une de France (190), et la dernière de Belgique (191) (Tableau 10). Toutes ces publications se basaient sur des données agricoles.

2.6.1.2.1.1 Données utilisées dans les publications

De manière générale, la mise en œuvre des méthodes de SIG nécessitait des données de trois types: les adresses des sujets de l'étude, les données sur les pesticides et les données sur les cultures proches du domicile

- *Données sur les adresses*

Les adresses des domiciles provenaient de données déclaratives le plus souvent (181,183–185,190,191) ou de registres de naissance (182,188,189). La précision des adresses était rarement disponible. Ward et col rapportaient 33% d'adresses géocodées au code postal (181) tandis que Avruskin et col rapportaient 40% des adresses géocodées à l'intersection la plus proche et 5% à la commune (187). Cornelis et col rapportaient 5% des adresses géocodées au niveau de la commune, les autres étant localisées au milieu de la rue (précision 100 mètres) ou au numéro de rue (précision 5 mètres) (191).

Certaines publications localisaient les domiciles des individus par géocodage de chaque adresse (181–183,185,187,190,191), complété ou non par vérification sur des photos aériennes ou des registres de recensement existants (187). D'autres localisaient les domiciles par géocodage de parcelles ou de quartiers basé sur une cartographie existante (178–180,183). Deux publications ont fait réaliser le géocodage par des sociétés spécialisées dans le géocodage (181,182). Deux publications ont localisé les adresses par mesure directe des coordonnées GPS au domicile des sujets (184,186) et l'une d'elles a complété ces mesures à l'aide de photos aériennes et de registres d'adresses (186).

- *Données sur les pesticides*

Trois publications employaient la même méthode (178–180) basée sur des données spécifiques à l'état de Californie, où, depuis 1972, le recueil d'informations précises sur l'utilisation agricole de pesticides est obligatoire dans les « Pesticide Use Reporting » (PUR) (192). Nous nommerons cette méthode *SIG PUR*. Ces registres sont considérés comme exhaustifs et contiennent des informations sur : la quantité appliquée de matière active, la surface traitée, le type de culture, la date et le lieu pour chaque application de pesticides. Quatre autres publications utilisaient une méthode comparable, à partir des données disponibles dans d'autres états nord-américains : en Caroline du

nord (188,189), au Nebraska (181) et dans le Massachusetts (183). Les autres publications utilisaient des données déclaratives sur l'utilisation de pesticides, recueillies auprès des agriculteurs (182) ou des participants (184,185). Une étude utilisait des données agrégées à la commune sur la quantité de pesticides appliqués par culture et par grand groupe fonctionnel (191). La publication française utilisait des données de mesures de pesticides dans les poussières réalisées au domicile de sujets volontaires proches de cultures lors de périodes d'activité agricole intensive (190). Aucune donnée sur l'utilisation de pesticides n'était utilisée dans deux publications (186,187).

2.6.1.2.1.2 Estimation de l'exposition

L'estimation de l'exposition était basée sur la proximité géographique des cultures par rapport au domicile des personnes. Pour cela, la majorité des publications utilisait des données cartographiques d'occupation des sols, basées sur des photographies aériennes ou satellites (178–183,186–191) parfois complétées par des données supplémentaires sur les cultures comme les cycles et les traitements (181,186,188), des données de recensements agricoles (190). Certaines étaient couplées à des données déclaratives recueillies auprès des participants sur la proximité d'exploitations agricoles du lieu de résidence (exemple : à quelle distance se situe l'exploitation agricole la plus proche ?) (185,187). Ces cartes d'occupation des sols étaient le plus souvent réalisées à un temps donné (181,182,186), étaient mises à jour de façon annuelle dans le *SIG PUR* (178–180) ou comprenaient plusieurs versions espacées d'une dizaine d'années (183,188,189).

La distance simple entre le domicile et la culture agricole a été utilisée pour estimer l'exposition aux pesticides dans certaines études (181,183–185). Cependant, l'évaluation de l'exposition via un SIG se basait le plus souvent sur la création d'une zone-tampon autour du domicile des sujets (178–182,184,186–190). Le rayon de cette zone-tampon était le plus souvent compris entre 500 et 1000 mètres mais les extrêmes allaient de 100 à 1600 mètres.

Les paramètres d'exposition prenant en compte seulement les données sur les cultures et calculés à partir des zones-tampon étaient : la présence d'une culture dans la zone-tampon (181,187) ; le nombre de cultures dans la zone tampon (184) ; la surface de culture dans la zone-tampon (181,182,186,188) ; un index d'exposition agricole sans précision complémentaire (190).

Les paramètres prenant en compte les données d'utilisation des pesticides et également basés sur les zones-tampons étaient plus complexes. Dans le *SIG PUR*, deux paramètres, appelés densités d'utilisation de pesticides, étaient calculés : un à partir de la dose de pesticides appliquée par unité de surface sur la culture (déterminé par les données d'occupation des sols) ; l'autre à partir de la quantité annuelle totale de pesticides appliqués par culture et par section d'un mile carré sans prise en compte de l'occupation des sols (178–180). Une autre publication a également utilisé comme

paramètre d'exposition la quantité annuelle totale de pesticides utilisée dans la zone tampon (188,189).

Deux autres publications ont utilisé des modélisations mathématiques, prenant en compte la dispersion des pesticides après application et donnant une intensité d'exposition en g/m^2 (183). Cette modélisation prenait en compte les conditions météorologiques, les caractéristiques topographiques du lieu de traitement et la méthode d'application des pesticides. La publication belge a calculé un indicateur d'exposition aux pesticides en kg de matière active-année en utilisant un modèle basé sur l'occupation des sols et des paramètres par défaut de météorologie (vitesse du vent et stabilité atmosphérique) sans justification du choix des valeurs de ces paramètres (191).

Ces paramètres d'exposition ont parfois été comparés à d'autres méthodes d'estimation ou entre eux. Dans le *SIG PUR*, une surestimation de l'exposition avec le paramètre ne prenant en compte que les données sur l'application de pesticides, sans tenir compte de l'occupation des sols est rapportée (178–180). D'autres publications ont comparé leurs paramètres avec des données déclaratives et concluaient à une supériorité de l'estimation par SIG (184,185). Une dernière publication a comparé l'estimation de l'exposition par SIG avec des métrologies ambiantes réalisées dans les domiciles des sujets et retrouvait une bonne concordance entre les deux (186).

Tableau 10 : Publications méthodologiques sur l'utilisation des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides

| Auteur, Pays | Données Adresses | Géocodage | Données pesticides | Données culture | Pesticides | Evaluation de l'exposition | Paramètres d'exposition | Validation |
|--|--|--|---|--|--|--|---|---|
| Gunier et col Rull et col Nuckols et col SIG PUR USA (178–180) | Aucune | Cartes de parcelles et quartier | Pesticide Use Reports de Californie depuis 1972: quantité appliquée de matière active, surface traitée, culture, date et lieu de chaque application | Carte d'occupation des sols basée sur photos aériennes / 4 ans entre 1974 et 2004 découpée selon les sections PLSS: terrain quadrillé en unités d'1 mile ² | 73 pesticides dont methomyl, parathion, paraquat, endosulfan, maneb, simazine, trifluraline, dicofol, propargite, bromure de méthyle et metam sodium | Zones tampon de 500 ou 1000 m Paramètre 1 : somme de (taux d'application par section*surface de culture dans la zone tampon) pour toute section dans la zone tampon Paramètre 2: somme de ((surface de la section incluse dans la zone tampon / surface totale de la culture dans la section) *quantité totale annuelle de pesticide appliquée) pour toutes sections dans la zone tampon Divisés par la surface de la zone tampon | Densité d'utilisation de pesticide (2 paramètres) | Surestimation de l'exposition par le Paramètre 2 (basé sur le PUR sans l'occupation des sols) |
| Ward et col USA (181) | Déclaratif Adresse au moment de l'étude | Données de recensement ou postales, comparaison manuelle avec carte routière | Registres sur les surfaces agricoles traitées, les taux d'application de pesticides par culture | Données satellites d'occupation agricole des sols en 1984, validées par données nationales agricoles | Herbicides, insecticides, triazines, carbamates, acétanilides,... | Zone tampon de 500 mètres Probabilité d'utilisation: rapport de surface traitée sur nombre moyen d'applications par saison Probabilité de traitement: probabilité d'utilisation divisée par surface totale par culture Proportion de sujets habitant à moins de 500 mètres d'une culture | Présence d'une culture à moins de 500 Surface de culture dans la zone tampon Distance entre domicile et centre de la culture % de surface de culture dans la zone tampon | Validation de la classification des types de culture définis par satellite par les données gouvernementales (85% correct) NR |
| Xiang et col USA (182) | Registre de naissances Adresse à naissance | Données cartographiques de recensement | Données déclaratives sur utilisation des pesticides | Photographies satellites de cultures 1991-93 | Insecticides, herbicides, fongicides, autres | Proportion de surface traitée par culture avec un pesticide défini, nombre d'applications par saison et taux moyen d'application estimé par les agriculteurs questionnés Zones tampon de 300 et 500 mètres autour des domiciles Estimation du pourcentage de surface de culture dans ces zones tampon | | |
| Brody et col USA (183) | Déclaratif Calendrier résidentiel sur 40 ans | Carte des Parcelles résidentielles Géocodage au centre de la parcelle | Rapports sur l'utilisation des pesticides: année méthode, cible, lieu, matière active, formulation, météo | Photographies aériennes Données d'occupation des sols en 1951, 71, 84 et 90 | DDT, carbaryl, arséniate de plomb, malathion, methoxychlore | Distance culture-domicile: 400 mètres pour applications aériennes, 40 mètres pour application au sol Prise en compte des obstacles entre la culture et le domicile et des données météorologiques Calcul de l'intensité d'exposition par modélisation de la dispersion des substances | Intensité d'exposition en g/m ² | Sensibilité de la modélisation évaluée |
| Royster et col USA (184) | Déclaratif Adresse au moment de l'étude | Mesure des coordonnées GPS au domicile | Données déclaratives sur l'utilisation de pesticides | Données déclaratives sur proximité du domicile de terrains agricoles | Organophosphates | Zone tampon de 1600, 800 et 400 mètres autour des domiciles Distance entre le point le plus proche de la culture la plus proche et le domicile dans chaque zone tampon Nombre de cultures dans chaque zone tampon | Distance Nombre de cultures | Comparaison déclaratif : meilleure estimation géographique |
| Rull et col USA (185) | Déclaratif Adresses sur période péri-conception | Carte routière, données de recensement | Données déclaratives: application de pesticides | Données d'occupation des sols Données déclaratives: cultures proches du domicile (400 m), type de culture | Pesticides | Géocodage des adresses Cultures concernées: vergers, vignes, champs Distance entre domicile et culture (400, 500, 800 mètres) | Distance culture domicile | Surestimation par données déclaratives |

A continuer page suivante

| Auteur, Pays | Données Adresses | Géocodage | Données pesticides | Données culture | Pesticides | Evaluation de l'exposition | Paramètres d'exposition | Validation |
|---|---|--|--|---|--|--|--|---|
| Ward et col USA (186) | Déclaratif Adresse au moment de l'étude | Mesures GPS au domicile et contrôle par photos aériennes et registres d'adresses | NR | Photos satellites printemps/été sur 3 ans Cartes d'occupation sols avec cultures les plus fréquentes chaque année. Validation par données gouvernementales | Herbicides : acetochlor, alachlor, atrazine, cyanazine, bentazon, fluzifop-p-butyl, metolachlor... | Zone tampon principale de 750 mètres autour des domiciles, autres de 100, 250, 500 mètres Moyenne des surfaces de culture sur les 3 ans Somme des surfaces de cultures présentes dans la zone tampon | Surface de cultures dans la zone tampon | Météorologie poussières intérieures d'herbicides associée à la surface de culture dans la zone tampon |
| Avruskin et col USA (187) | Déclaratif Calendrier résidentiel | Cartes routières ou placement manuel : intersection plus proche ou centroïde de la commune | NR | Données déclaratives sur la proximité d'exploitations agricoles Données d'occupation des sols en 1978 et 2001. | NR | Proximité d'une exploitation agricole du domicile (oui/non) Domicile = exploitation agricole (oui/non) Si non au deux, distance de l'exploitation la plus proche (<400 ; 400-1600 ; 1600-8000 ; >8000 mètres) Zones tampon de 400, 1600 et 8000 mètres Par culture | Présence de cultures | NR |
| Cornelis et col Belgique (191) | Déclaratif Calendrier résidentiel | Numéro de voie ou milieu de rue ou centre de la commune | Base de données nationale par exploitation, avec quantité de pesticides appliqués par classe | Cartes d'occupation des sols, dérivées de photos aériennes | Insecticides, herbicides, fongicides | Surface des cultures rapportée à la commune de l'exploitation. Pondération par % surface de la culture vraiment présente dans la commune Modélisation mathématique des indicateurs | Indicateur d'exposition à la culture en km ² *année Indicateur d'exposition aux pesticides en kg de matière active/km ² *année | NR |
| Warren et col Warren et col USA (188,189) | Registres de naissance Adresse à naissance | NR | Nom matière active, % surface traitée, nombre d'applications/an, quantité par application, unité de surface, quantité totale | Photos satellites pour 2002 et 2008-2010 Données de Caroline du Sud : évolution des traitements par culture, cycles de cultures | Cultures: maïs, soja, arachides, coton, pommes, pastèques | Zone tampon de 500 mètres autour domicile Calcul de la surface de culture dans la zone tampon Calcul de la quantité de pesticides appliquée basée sur les données d'utilisation de pesticides | 1. Surface totale de culture dans la zone tampon 2. Quantité totale de pesticide basée sur les données d'application 3. Quantité totale de pesticide basée sur les données d'application et les dates de plantation et de récolte des cultures | Les 3 paramètres donnent des résultats proches |
| Béranger et col France (190) | Déclaratif | Carte d'adresses, numéro ou intersection la plus proche | Concentration de pesticides dans des domiciles de sujets volontaires | Photos aériennes et satellites Données de recensements agricoles : proportion de culture par commune, type de culture pour 1970, 79, 88, 2000, 2010 | NR | Zones tampon de 500 ou 1000 m autour du domicile Prise en compte du vent, de barrières topographiques, végétales et des concentrations en pesticides des domiciles | Intensité d'exposition aux cultures | NR |

2.6.1.2.2 Applications

Nous avons distingué deux types de publications décrivant l'application de méthodes basées sur les SIG dans l'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides: celles utilisant des méthodes SIG publiées (n=17) et celles pour lesquelles aucune référence méthodologique n'existe (n=4) appelées nommées ici *SIG Ad Hoc*. Ces 21 publications sont présentées dans le Tableau 11.

2.6.1.2.2.1 Applications de méthodes SIG connues

L'essentiel des publications (N=16), toutes réalisées aux Etats-Unis, se sont basées sur la méthode du *SIG PUR*, et consistaient, pour 13 d'entre elles, en des études cas-témoin. Les pathologies étudiées étaient en majorité la maladie de Parkinson (N=9) (193–201), mais également des cancers (N=6) (202–207) ou des issues de grossesse (N=1) (208). Les adresses étaient, dans la plupart des publications, localisées individuellement par un géocodage précis sauf dans deux d'entre elles dont l'une considérait les adresses à l'échelle du quartier (204) et l'autre à celle des codes postaux (207). Les sources de données concernant les adresses étaient déclaratives sauf dans une publication se basant sur des registres d'assurance maladie (207). Les méthodes de géocodage étaient peu renseignées. Une publication a réalisé des mesures GPS au domicile (208), deux autres ont localisé les adresses à l'aide de cartes existantes et d'annuaires (194,205). Seulement une publication a donné des informations sur la précision du géocodage. Costello et col ont considéré que 88% du temps d'habitation des sujets étaient dans des adresses précises c'est-à-dire géocodées au numéro, à la voie ou à l'intersection la plus proche (194).

Les données sur l'utilisation des pesticides provenaient toujours des « Pesticide Use Reports » et les données sur les cultures provenaient de cartes d'occupation des sols dans la plupart des cas. Ces publications estimaient toutes l'exposition à des matières actives, allant jusqu'à 850 matières actives différentes (204). Les paramètres d'exposition utilisés étaient le taux d'application moyen de pesticides correspondant à la quantité de appliquée par hectare (193–198,205,206), la densité d'utilisation de pesticides (202–204), la proportion de sujets exposés (205) et le fait d'avoir été exposé ou non (200).

Une publication est basée sur la méthode décrite dans l'article de Cornelis et al (191). Il s'agit d'une étude de cohorte espagnole portant sur les troubles du développement de l'enfant (209). Les données concernant les cultures provenaient de registres du ministère de l'agriculture et de cartes d'occupation des sols. L'exposition aux herbicides était estimée par un indicateur d'exposition à la culture en km²-année prenant en compte le type de culture, la surface de culture proche du domicile et dans la commune, la surface de la commune, la surface agricole totale dans la commune et un facteur de dispersion des pesticides avec des valeurs prédéfinies.

2.6.1.2.2.2 *Autres applications*

Quatre autres publications, trois américaines (210–212) et une allemande (213) utilisaient des méthodologies de mesure de l'exposition développées au sein même de leur étude (méthodes ad hoc). Il s'agissait d'études cas-témoin portant sur des cancers. Les adresses avaient été géolocalisées individuellement par géocodage, dont les méthodes étaient peu renseignées. Une publication a localisé les adresses à l'aide de cartes existantes et d'annuaires (210). Seulement deux publications ont donné des informations sur la précision du géocodage. Brody et col ont géocodé 90% des adresses au toit du bâtiment et 10% au centre de la parcelle (210). Enfin, Hoffmann et col ont géocodé 42% des adresses au numéro, 2% à moins de 10 numéros de distance et 27% au milieu de la rue (soit 1 km de distance) (213).

Les données relatives aux pesticides provenaient de registres d'utilisation (210), de recommandations agricoles (213) et de mesures de polluants dans l'eau potable (211), alors que la quatrième étude n'estimait pas d'exposition à des pesticides précis mais à des cultures (212). Dans trois publications, des photographies aériennes ou satellites étaient utilisées pour identifier les cultures (210–212) et une autre publication utilisait des registres locaux dans ce but (213). L'exposition était estimée au niveau de la matière active (210,211) ou de la fonction du pesticide (213). Les paramètres d'estimation de l'exposition obtenus étaient variés : intensité d'exposition en g/m^2 (210) ; présence d'une culture proche du domicile et présence de pesticides dans l'eau potable (211) ; surface de culture dans une zone-tampon autour du domicile (212) ; distance entre la culture et le domicile (213).

Tableau 11 : Applications des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides

| Auteur Pays | Schéma | Pathologie | Adresses | Précision du géocodage | Données pesticides | Données culture | Pesticides | Paramètres d'exposition |
|---------------------------------|--------|----------------------|---|--|----------------------|---|--|--|
| SIG PUR | | | | | | | | |
| Reynolds et col, USA (202) | E | Cancers de l'enfant | Données agrégées par quartier, adresse habitée au diagnostic | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | OC, OP, carbamates dithiocarbamates propargite, methylbromide, trifluraline, simazine, metam sodium, dicofol, chlorothalonil | Densité d'utilisation de pesticides |
| Reynolds et col USA (203) | C | cancer du sein | Adresse à l'inclusion | NR | Pesticide use report | NR | Insecticides, herbicides, fongicides, diuron, simazine, oryzalin, propargite, bromure de méthyle | Densité d'utilisation de pesticides |
| Reynolds et col USA (204) | E | cancer du sein | Données agrégées par quartier, adresse habitée au diagnostic | NR | Pesticide use report | NR | 850 pesticides | Densité d'utilisation de pesticides |
| Marusek et col USA (205) | CT | Cancer de prostate | Calendrier résidentiel Cartes et annuaires, intersection la plus proche si pas exact | 7% non géocodées | Pesticide use report | Occupation des sols | OC, Bromure de méthyle | Proportion moyenne de sujets exposés Taux d'application moyen de pesticides |
| Ritz et col USA (193) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel adresses complètes, intersections ou repères | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | OC Aldrine, benzene hexachloride, chlordane, dicofol, dieldrin, dienochlor, endosulfan, heptachlor, lindane, methoxychlor, toxaphene | Taux d'application moyen de pesticides |
| Costello et col USA (194) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel Carte d'adresses | Adresses précises 88% temps d'habitation | Pesticide use report | Occupation des sols réévaluée tous les 7-10 ans | manèbe, paraquat | Taux d'application moyen de pesticides |
| Ritz et col USA (195) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel | NR | Pesticide use report | Occupation des sols réévaluée tous les 7-10 ans | manèbe, paraquat | Taux d'application moyen de pesticides |
| Manthripragada et col USA (196) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | OP, diazinon, chlorpyrifos, parathion | Taux d'application moyen de pesticides |
| Cockburn et col USA (206) | CT | Cancer de prostate | Calendrier résidentiel | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | Bromure de méthyle, organochlorés, captane, simazine, manèbe, paraquat dichloride | Taux d'application moyen de pesticides |
| Wang et col USA (197) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel Carte d'adresses | NR | Pesticide use report | Occupation des sols réévaluée tous les 7-10 ans | zirame, manèbe, paraquat | Taux d'application moyen de pesticides |
| Lee et col USA (214) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | Paraquat | Taux d'application moyen de pesticides |

A continuer page suivante

| Auteur Pays | Schéma | Pathologie | Adresses | Précision du géocodage | Données pesticides | Données culture | Pesticides | Paramètres d'exposition |
|--|--------|----------------------------------|---|---|--|---|--|---|
| SIG PUR | | | | | | | | |
| Gemmil et col USA (208) | C | Issues de grossesse | Mesures GPS au domicile | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | Bromure de méthyle | Taux d'application de pesticides |
| Wang et col USA (199) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | 36 OP | Taux d'application annuel de pesticides |
| Bronstein et col USA (200) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | OP, OC, dithiocarbamates, pesticides rapportés dans le PUR, pesticides inhibant le complexe mitochondrial I | Exposition oui/non à un groupe de pesticides |
| Narayan et col USA (201) | CT | Maladie de Parkinson | Calendrier résidentiel | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | 36 OP, OC, dithiocarbamates, paraquat | Taux d'application annuel de pesticides |
| VoPham et col USA (207) | CT | Cancer du foie | Registres d'assurance maladie, Code postal au diagnostic | NR | Pesticide use report | Occupation des sols | matières actives appartenant aux familles des OP, OC, carbamates | Taux d'application annuel de pesticides |
| Cornelis | | | | | | | | |
| González- Alzaga et col Espagne (209) | C | Troubles du développement | Calendrier résidentiel depuis la grossesse | NR | NR | Surfaces agricoles Cartes d'occupation des sols | Herbicides | Indicateur d'exposition à la culture en km ² *année |
| SIG Ad Hoc | | | | | | | | |
| Brody et col USA (210) | CT | Cancer du sein | Calendrier résidentiel + carte de parcelles+ registre d'adresses+ annuaires Localisation au centre du toit ou de la parcelle ou milieu de la rue | 83% adresse exacte dont 90% au toit et 10% à la parcelle | Registres historiques d'utilisation des pesticides: lieu, date, matière active, taux d'application | Photos satellites de 1951, 71, 84 et 90 | Matières actives | Score cumulé d'intensité : somme des intensités en g/m ² d'expo à une adresse * durée |
| O'Leary et col USA (211) | CTn | Cancer du sein | Adresse à l'inclusion Méthode de géocodage non précisée | NR | Mesures de polluants dans puits d'eau potable | Photos aériennes 1947- 57 | OC, 2,4D, BHC, chlordane, dieldrine, heptachlore epoxide, heptachlore, dichloropropane, aldicarb, metoxychlor, endosulfan | Exposé si : -culture adjacente ou avant à la place du domicile -pesticides présents dans le puit desservant le domicile Distance entre culture et domicile |
| Hoffmann et col Allemagne (213) | CT | Leucémie ou lymphome malin | Calendrier résidentiel à partir de 1956 Méthode de géocodage non précisée | 42 % au numéro, 27% milieu rue, 18% quartier, 11% non retrouvé | Recommandations agricoles sur l'application de pesticides par culture | Registre de quartier tous les 5 ans avec type de culture, surface | Herbicides | Distance entre culture et domicile |
| Carozza et col USA (212) | CT | Cancers de l'enfant | Adresses à la naissance via registres de naissance Méthode de géocodage non précisée | NR | NR | Photos aériennes | NR | Field Mass Index: surface culture dans zone / distance domicile-culture ² |

E: écologique; C: cohorte; CT: cas-témoin; CTn: cas-témoin nichée

2.6.2 Objectif

L'objectif de notre réflexion était de tester différentes méthodes d'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides en population générale à l'aide de systèmes d'information géographiques, en se basant sur les lieux de résidence des sujets et la proximité de cultures agricoles.

2.6.3 Méthode

2.6.3.1 Données utilisées pour construire les indicateurs d'exposition

Toutes les données géographiques utilisées dans ce travail ont été préparées et analysées avec le logiciel QGIS sous la projection Lambert-93, adaptée au territoire de la France métropolitaine et basée sur le méridien de Greenwich.

2.6.3.1.1 CORINE Land Cover

2.6.3.1.1.1 Descriptif des données

La base de données CORINE Land Cover (CLC) est produite dans le cadre du programme européen CORINE de coordination de l'information sur l'environnement (215) piloté par l'Agence Européenne pour l'Environnement. Le but de ce programme est de fournir des données sur l'occupation biophysique des sols (et non de leur utilisation) à l'aide d'une cartographie précise de l'ensemble du territoire de l'Union Européenne, de connaître l'état de l'environnement. Cet inventaire de l'occupation des sols fournit une information géographique de référence pour 38 pays européens dont le territoire de la France Métropolitaine. L'échelle de travail est de 1/100 000 et la surface de la plus petite unité cartographiée est de 25 hectares. La base est obtenue par photo-interprétation humaine d'images satellites de précision 20 mètres (taille des pixels de 20 mètres).

Cette base de données était disponible en projection Lambert II étendue. La carte CORINE Land Cover a été obtenue gratuitement par téléchargement (216).

CORINE Land Cover comprend plusieurs versions :

- CLC 1990 : basée sur des photographies satellites acquises entre 1984 et 1987
- CLC 2000 : basée sur des photographies satellites de 2000 et la BD CARTO de l'IGN
- CLC 2006 : basée sur des photographies satellites de 2006 et de données auxiliaires (BD ORTHO de l'IGN, Google Earth, Géoportail)
- CLC 2012 : basée sur des photographies satellites de 2012 dont des photographies de haute résolution.

Une base de données “changements” recense les différences entre 1990 et 2000, entre 2000 et 2006 et entre 2006 et 2012. La nomenclature de CORINE Land Cover est hiérarchisée en trois niveaux et permet de couvrir l’ensemble du territoire. Elle comprend 5 postes au niveau 1, 15 au niveau 2 et 44 au niveau 3. Pour respecter le critère de la superficie minimale des unités cartographiées de 25 hectares, certains modes d’occupation des sols ont dû être regroupés.

Les cinq postes du niveau 1 de la nomenclature sont les suivants : 1-Territoires artificialisés, 2-Territoires agricoles, 3-Forêts et milieux semi-naturels, 4-Zones humides, 5-Surfaces en eau

Le poste « Territoires agricoles » est lui-même divisé en 4 postes de niveau 2 et 11 de niveau 3 :

– 21 Terres arables

- 211 Terres arables hors périmètre d’irrigation : Céréales, légumineuses de plein champ, cultures fourragères, plantes sarclées et jachères. Y compris les cultures florales, forestières (pépinières) et légumières (maraîchage) de plein champ, sous serre et sous plastique, ainsi que les plantes médicinales, aromatiques et condimentaires. Non compris les prairies.
- 212 Périmètres irrigués en permanence : Cultures irriguées en permanence ou périodiquement, grâce à une infrastructure permanente (canal d’irrigation). Une grande partie de ces cultures ne pourrait pas être cultivée sans l’apport artificiel d’eau. Non compris les surfaces irriguées occasionnellement.
- 213 Rizières : Surfaces aménagées pour la culture du riz. Terrains plats avec canaux d’irrigation. Surfaces régulièrement recouvertes d’eau.

– 22 Cultures permanentes

- 221 Vignobles : Surfaces plantées de vignes.
- 222 Vergers et petits fruits : Parcelles plantées d’arbres fruitiers ou d’arbustes fruitiers : cultures pures ou mélange d’espèces fruitières, arbres fruitiers en association avec des surfaces toujours en herbe. Y compris les châtaigneraies et les noiseraies.
- 223 Oliveraies : Surfaces plantées d’oliviers, y compris oliviers et vignes sur la même parcelle.

– 23 Prairies

- 231 Prairies : Surfaces enherbées denses de composition floristique composées principalement de graminacées, non incluses dans un assolement. Principalement

pâturées, mais dont le fourrage peut être récolté mécaniquement. Y compris des zones avec haies (bocages).

– 24 Zones agricoles hétérogènes

- 241 Cultures annuelles associées aux cultures permanentes : Cultures temporaires (terres arables ou prairies) en association avec des cultures permanentes sur les mêmes parcelles.
- 242 Systèmes culturaux et parcellaires complexes : Juxtaposition de petites parcelles de cultures annuelles diversifiées, de prairies et / ou de cultures permanentes complexes.
- 243 Surfaces essentiellement agricoles, interrompues par des espaces naturels importants : Surfaces essentiellement agricoles, interrompues par de la végétation naturelle.
- 244 Territoires agroforestiers : Cultures annuelles ou pâturages sous couvert arboré composé d'espèces forestières.

2.6.3.1.1.2 Choix des cultures

Les cultures choisies étaient :

- les terres arables hors périmètre d'irrigation, considéré comme une approximation des cultures de céréales
- les vignes
- les vergers et petits fruits.

Les autres catégories d'occupation des sols agricoles étaient trop imprécises pour être utilisées.

A partir des cartes CLC1990 et CLC2000, chaque culture d'intérêt a été sélectionnée et extraite pour créer une nouvelle carte ne contenant que cette culture. Au final, six cartes de culture ont été utilisées dans la suite de ce travail.

2.6.3.1.2 Recensements agricoles

2.6.3.1.2.1 Descriptif des données

Les recensements agricoles sont des enquêtes menées par le ministère en charge de l'Agriculture et sont réalisés régulièrement, environ tous les 10 ans depuis 1955 (217). Les données des enquêtes les plus récentes sont disponibles gratuitement sur le site du Ministère de l'agriculture et de la pêche auprès du service central des enquêtes et études statistiques (218). Elles fournissent un portrait instantané du secteur agricole en France. Au dernier recensement de 2010, l'ensemble des

exploitations agricoles situées en France métropolitaine, dans les départements d'outre-mer et dans les collectivités d'outre-mer de Saint-Martin et Saint-Barthélemy ont été interrogées dès lors qu'elles remplissaient trois critères :

- avoir une activité agricole
- avoir une gestion courante indépendante
- atteindre ou dépasser un certain seuil en superficie (1 hectare en superficie agricole utilisée (SAU) ou 20 ares en superficie de culture spécialisée), en production ou en nombre d'animaux

Les principales données recueillies, disponibles au niveau de la commune, du canton, du département et du pays portent sur :

- les cultures et superficies cultivées
- l'élevage et le cheptel
- les fertilisants et modes de protection des cultures : effluents de l'exploitation (lisier, purin), engrais, traitements phytosanitaires et leurs modes d'utilisation
- l'équipement des exploitations
- la diversification des activités (tourisme vert...)
- la commercialisation des produits (vente directe, AOC...)
- l'emploi (saliariat, emploi familial...) et le niveau de formation de l'exploitant
- la gestion de l'exploitation

Les derniers recensements agricoles ont été réalisés en 1970, 1979, 1988, 2000 et 2010. Les données choisies pour identifier les cultures agricoles dans ce travail de thèse sont les superficies agricoles utilisées (SAU) par commune (niveau le plus fin) et par culture.

Les cultures étudiées dans les recensements agricoles sont nombreuses :

- céréales, regroupant les blés, l'orge, l'avoine, le triticale, le seigle, les maïs, le sorgho, le riz et d'autres cultures de printemps et d'hiver
- oléagineux, protéagineux, plantes à fibre : colza, tournesol, soja, lin, pois, féverole, lupin, lin textile, chanvre...
- autres plantes industrielles : betterave industrielle, houblon, tabac, plantes aromatiques ou médicinales, chicorée...
- cultures fourragères ou surfaces en herbe
- légumes secs ou frais, fraises, melons
- pommes de terre

- fleurs ou plantes ornementales
- vignes
- vergers, regroupant les fruits à noyaux, à pépins, à coques et les agrumes pour les recensements 1988, 2000 et 2010, fruits à noyaux et agrumes seulement pour les recensements antérieurs
- jachère

2.6.3.1.2.2 Choix des cultures

Les cultures des recensements agricoles ont été choisies pour être aussi comparables que possible avec les données de CORINE Land Cover. Les céréales, les vignes et les vergers ont ainsi été retenus.

2.6.3.2 Construction des indicateurs d'exposition environnementale aux pesticides

2.6.3.2.1 Indicateurs basé sur les données de CORINE Land Cover

Deux types d'indicateurs par culture ont été réalisés à partir des données de CORINE Land Cover.

Le premier se basait sur une zone tampon autour du point cible pour lequel on voulait estimer l'exposition et les surfaces de cultures incluses dans cette zone tampon, le deuxième utilisait la distance simple entre le point cible et la culture.

- **Indicateur surface de culture**

Tout d'abord, une zone-tampon a été dessinée autour du point cible à l'aide du logiciel QGIS.

Deux rayons différents ont été choisis pour ces zones tampon, selon les données de la littérature : 500 et 1000 mètres. Deux cartes, selon ces distances, ont été créées pour la suite de l'analyse spatiale, représentant les zones-tampons comme des cercles.

La carte culture CLC a ensuite été superposées à la carte zone-tampon, les surfaces de culture incluses dans les zones-tampon ont été sélectionnées et conservées tandis que les surfaces de culture hors des zones-tampon ont été découpées.

La surface de culture dans la zone-tampon a été calculée de même que la surface totale de la zone-tampon.

La carte contenant ces paramètres de surface a été exportée de QGIS sous un format « .dbf » permettant de l'ouvrir sous Microsoft Excel et de l'importer sous le logiciel SAS pour continuer les analyses.

Le rapport « $\frac{\text{surface de culture dans la zone-tampon}}{\text{surface totale de la zone-tampon}}$ » a été calculé pour chaque culture.

- **Indicateur distance domicile-culture**

Pour chaque culture, une distance a été calculée entre le point cible et le point le plus proche de la culture la plus proche. Ce calcul a été réalisé sous QGIS.

2.6.3.2 Indicateurs basés sur les données des recensements agricoles

Les données des recensements agricoles contenaient les superficies agricoles utilisées au total et par culture au niveau de la commune. Ces données n'étaient pas cartographiques mais alphanumériques.

Le rapport « $\frac{\text{SAU de culture dans la commune}}{\text{SAU totale de la commune}}$ » a été calculé pour chaque culture.

Pour les vergers, comme les informations sur les fruits à pépins et à coques n'étaient disponibles qu'à partir de 1988, deux indicateurs ont été créés : un avec tous les vergers disponibles et un sans les fruits à pépins et à coques.

2.6.4 Discussion

Les indicateurs que nous avons choisi d'utiliser étaient de deux types : les indicateurs basés sur la surface agricole proche du point cible et ceux basés sur la distance entre la culture et le point cible. Deux sources de données géographiques ont été utilisées : une sous forme de carte d'occupation des sols, CORINE Land Cover (215) et une sous forme de données agrégées sur l'activité agricole au niveau de la commune, les recensements agricoles (217).

La base de données CORIN Land Cover n'a pas été construite pour être utilisée en épidémiologie environnementale et les catégories d'occupations des sols n'étaient pas toujours précises. La surface spatiale la plus petite recensée était de 25 hectares, alors que 40% des exploitations agricoles en 2010 faisaient moins de 6 hectares (219). En utilisant cette source de données, nous avons probablement sous-estimé l'exposition aux cultures.

Les recensements agricoles n'ont pas non plus été créés pour estimer l'exposition aux pesticides et ne donnaient les surfaces agricoles utilisables qu'au niveau de la commune et pas au niveau d'une exploitation spécifique. Trois cultures ont été désignées pour le calcul des indicateurs géographiques d'exposition aux pesticides : les céréales, les vignes et les vergers. Nous n'avons pas pu utiliser plus de cultures en raison d'un manque de précision dans les catégories d'occupation agricole de la base de données CORINE Land Cover. Nous aurions pu étudier l'exposition à d'autres cultures avec les

données des recensements agricoles mais nous avons choisi de ne prendre en compte que les cultures disponibles dans les deux sources de données, pour permettre une comparaison entre les indicateurs obtenus avec ces deux sources. De plus, en France, les céréales et la vigne représentent environ 40% de la surface agricole utile (avec le colza) et utilisent plus de 80% des quantités de pesticides (19).

Les données des recensements agricoles contenaient toutes les exploitations agricoles, quelle que soit leur taille mais étaient agrégées à la commune, ce qui peut entraîner un biais de classification de l'exposition.

La définition de la vigne et des vergers était satisfaisante dans les deux sources de données et celle des céréales l'était également dans les recensements agricoles. Dans CORINE Land Cover, nous avons choisi un proxy pour la culture de céréales, la catégorie des terres arables hors périmètre d'irrigation. Cette catégorie comprenait plus de cultures que les céréales mais était celle qui s'en rapprochait le plus.

La période temporelle couverte par la base de données de CORINE Land Cover allait de 1990 à 2012, avec des mises à jour toutes les 10 ans. Nous avons considéré que les données contenues dans chaque version de la base de données étaient valable 5 ans avant et 5 ans après en faisant l'hypothèse que les cultures n'étaient pas modifiées de façon significative sur cette période. Nous avons eu le même raisonnement pour les données des recensements agricoles, disponibles de 1970 à 2010, avec une mise à jour tous les 10 ans également.

Les données de CORINE Land Cover ont permis de définir deux indicateurs basés sur des zones-tampons de 500 et 1000 mètres autour des points cibles et définis par le rapport de la surface de culture dans la zone-tampon sur la surface totale de la zone et un indicateur basé sur la distance entre le point cible et le point le plus proche de la culture. Les données des recensements agricoles ont permis de définir un indicateur calculé par le rapport de la surface de culture dans la commune sur la surface agricole utile totale de la commune. Les indicateurs basés sur les surfaces de cultures peuvent être considérés comme la probabilité d'être à la proximité d'une culture et donc d'être exposé. Ce type d'indicateur a été utilisé dans d'autres études épidémiologiques (181,182,186). La distance simple a également été utilisée (184,185). Cet indicateur estimerait mieux l'exposition que les données déclaratives (184,185) mais serait moins précise que l'indicateur basé sur la surface (181). La taille des zones-tampons variait entre 100 et 8000 mètres dans la littérature (186,187) mais les tailles choisies dans ce travail, en particulier celle de 500 mètres étaient les plus fréquemment utilisées (178–182,188–190). Nous avons utilisé ces indicateurs de surface ou de distance seuls, sans les coupler avec des données d'utilisation des pesticides en raison de l'absence de disponibilité de

ces données en France contrairement à d'autres pays comme les Etats-Unis, en particulier en Californie avec les Pesticide Use Reports qui sont réglementaires (178–180). Mais l'estimation de l'exposition basée sur la surface des cultures uniquement serait concordante avec les concentrations de pesticides retrouvées dans les poussières intérieures des lieux de résidence des sujets (186) et la comparaison entre ces indicateurs et ceux prenant aussi en compte les données d'utilisation des pesticides aurait retrouvé des résultats proches (188,189).

2.7 Développement d'une méthode d'estimation de l'exposition environnementale aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence avec un système d'information géographique

2.7.1 Etat des connaissances

2.7.1.1 Méthode

Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée dans la base de données Medline en utilisant l'algorithme de recherche suivant : (electromagnetic fields OR magnetic fields OR electric fields OR extremely low frequency OR electric lines OR power lines OR high-voltage lines OR railway lines OR railroad lines OR train lines) AND ("geographic information system" OR "geographical information system" OR "geographic information systems" OR "geographical information systems") AND (english[language] OR french[language]).

La stratégie de recherche avait pour but d'identifier toutes les méthodes d'estimation de l'exposition environnementale aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence EBF utilisant des systèmes d'information géographiques dans des études épidémiologiques, basées sur des données sur les lignes de transport et de distribution de l'électricité et des lignes d'alimentation des chemins de fer ou tramways.

Une sélection des publications en trois étapes a été réalisée, d'abord sur les titres, puis sur les résumés et enfin sur les textes complets, dans le but d'exclure les publications hors-sujet ou celles portant sur des expositions non pertinentes.

Nous avons également recherché les publications non incluses dans la recherche par algorithme en prenant en compte les références des publications sélectionnées.

Les publications sélectionnées ont été classées en deux groupes : (i) les publications portant sur la méthodologie d'utilisation des SIG pour estimer l'exposition environnementale aux champs EBF; (ii) les publications rapportant les études épidémiologiques dans lesquelles les SIG ont été utilisés.

2.7.1.2 Résultats

Le résultat de la sélection des publications est présenté en Figure 19.

Au final, 22 publications ont été sélectionnées, parmi lesquelles 5 portaient sur la méthodologie des SIG dans l'estimation de l'exposition aux champs EBF et 16 portaient sur l'application de méthodes SIG.

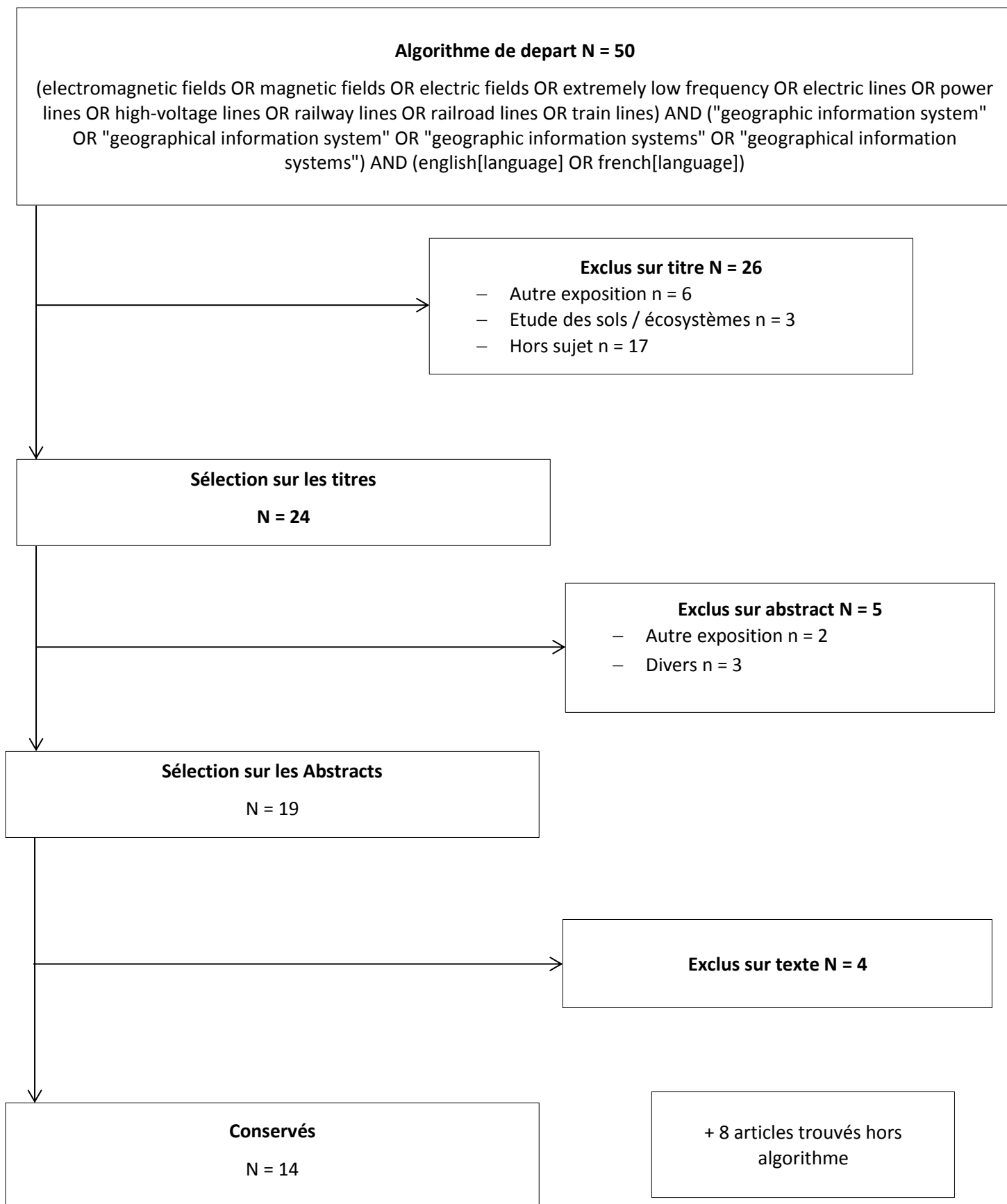


Figure 19 : Diagramme de flux des publications sélectionnées dans la revue de la littérature « Systèmes d'information géographique et exposition aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence »

2.7.1.2.1 Publications méthodologiques

Parmi les cinq publications méthodologiques portant sur l'utilisation des SIG présentées dans le Tableau 12 pour estimer l'exposition environnementale aux champs EBF, deux provenaient des Etats-Unis (220,221), un de Finlande (222), un de Norvège (223) et un d'Italie (224). Les deux publications les plus anciennes ont étudié les domiciles identifiés sur des cartes par leur proximité avec les lignes électriques étudiées (220,222) tandis que les autres ne précisaient pas les caractéristiques des domiciles étudiés (221,223,224). Dans trois publications, les sources de données permettant d'identifier les adresses étaient des registres existants, de population (220), de bâtiments ou de résidences (222,223). Une autre publication se basait sur des données de recensement et des photos aériennes pour identifier les adresses (221). Concernant la localisation géographique des adresses, les coordonnées des adresses étaient le plus souvent incluses directement dans ces sources de données sans nécessiter d'étape de géocodage (220,222,223). Deux publications ont utilisé des adresses individuelles (222,223) tandis que deux autres ont étudié des données agrégées au quartier ou au bloc d'immeubles (220,221). Une publication ne précisait pas la source de données des adresses ni la méthode de géocodage utilisée (224). Quatre publications ont utilisé des cartes localisant le trajet des lignes électriques, provenant directement des compagnies de distribution d'électricité (220,221) ou de registres nationaux (222,223). Une publication a complété avec des photographies aériennes et des données historiques sur le courant parcourant les lignes (222). Les lignes électriques prises en compte avaient différents voltage selon les pays.

Pour évaluer l'exposition aux champs électromagnétiques émis par les lignes électriques, une étude a utilisé une zone tampon de 100 mètres autour de la ligne électrique, correspondant à un seuil approximatif de 0,2 μT et calculé la proportion du bloc d'immeuble comprise dans la zone tampon (220). Une autre publication a utilisé la distance entre le bloc d'immeubles et la ligne électrique la plus proche en la catégorisant (221). Les trois autres publications ont estimé la dose en μT à laquelle étaient exposés les domiciles, soit en calculant le flux de densité magnétique par des algorithmes mathématiques prenant en compte un certain nombre de caractéristiques des lignes électriques et la localisation géographique des lignes et des domiciles (222,224) ou en définissant une distance seuil au-delà de laquelle les domiciles étaient exposés à une certaine dose selon le voltage des lignes électriques (223). Cette publication a comparé ses estimations avec des mesures de terrain et retrouvait une concordance moyenne. Comparé aux mesures, l'estimation par SIG sous-estimait l'exposition aux champs électromagnétiques. Les autres publications n'ont pas comparé leurs estimations par SIG avec d'autres méthodes.

Tableau 12 : Publications méthodologiques sur l'utilisation des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux champs magnétiques extrêmement basses fréquences.

| Auteur Pays | Données Adresses | Méthodes de géocodage | Données lignes électriques | Voltage des lignes | Evaluation de l'exposition | Paramètres d'exposition | Validation |
|----------------------------------|--|---|--|---------------------|--|---|--|
| Wartenberg et col USA (220) | Registre de recensement de la population Adresses près de la ligne électrique étudiée | Données cartographiques agrégées au niveau du quartier (block) présentes dans le registre | Cartes de lignes électriques de la compagnie de distribution d'électricité locale | Une ligne de 230 kV | Zone tampon de 100 m autour de la ligne : correspondrait à un seuil de 0.2 μ T Calcul de la surface totale de chaque block, de celle comprise dans la zone tampon et proportion du block dans la zone tampon | Proportion de surface du block dans la zone tampon | NR |
| Valjus et col Finlande (222) | Registre national de batiments et résidences individuelles Adresses près des lignes électriques étudiées | Coordonnées géographiques et structure présentes dans le registre | Photos aériennes et cartes nationales contenant 90% des lignes électriques Base de données historique sur les courants des lignes | 110, 220 et 400 kV | Pour bâtiments <500 m d'une ligne Distance la plus courte entre Batiment et ligne Calcul Flux de densité magnétique (FDM en μ T) par algorithme basé sur voltage, puissance, localisation des conducteurs Combinaison des effets si plusieurs lignes dans la zone étudiée | Dose en μ T | NR |
| Blaasaas et col Norvège (223) | Norwegian Mapping Authorities: Adresses résidentielles | Coordonnées géographiques des adresses présentes dans la source de données | Norwegian water resources and energy directorate : coordonnées géographiques de toutes les lignes électriques | 22 à 420 kV | Distance entre domicile et ligne électrique la plus proche déterminant une dose d'exposition selon le voltage d'après les résultats d'un rapport d'un institut de recherche sur les énergies | Dose en μ T : 3 catégories selon voltage de la ligne et distance par rapport au domicile : Cat 1 : <0.1 μ T ; cat 2 : 0.1-0.2 μ T ; cat 3 : >0.2 μ T | Concordance moyenne avec mesures de terrain (Kweighted = 0.58) |
| Andreuccetti et col Italie (224) | NR | NR | NR | Tous | Calcul Flux de densité magnétique par algorithme donnant des courbes isoniveau le long de chaque ligne Prise en compte des émissions des lignes autour | Dose en μ T | NR |
| Wartenberg et col USA (221) | Recensement, photos aériennes | Données agrégées au quartier | Cartes de lignes électriques de compagnies de distribution d'électricité | 345 kV ou plus | Distance entre quartier et ligne électrique catégorisée (0-150 m/150-300m/300-600m/>600m) | Distance | NR |

kV: kilovolt; μ T: microtésla; NR: non renseigné

2.7.1.2.2 Applications

Parmi les 16 publications utilisant les SIG pour estimer l'exposition aux champs EBF présentées dans le Tableau 13, aucune n'utilisait de méthodologie pour laquelle il existait une référence.

Nous avons identifié deux groupes différents parmi ces applications : celles utilisant des méthodes SIG utilisées dans des études uniques (213,225–232) et les applications utilisant une méthode SIG retrouvée dans plusieurs publications. Parmi elles, les méthodes développées par Olsen et col au Danemark (233–235), par Malagoli et col en Italie (236,237) et par Kheifets et col aux Etats-Unis (238,239).

Les effets de santé étudiés étaient principalement des cancers, principalement dans des études cas-témoins. Les données sur les adresses provenaient en majorité de registres de population ou de maladies (225,227–229,232–239), plus rarement de données déclaratives comme les calendriers (213,240). Les adresses utilisées pour estimer l'exposition étaient le plus souvent définies par la pathologie étudiée (grossesse, naissance, diagnostic) (229,232–239) ou celles retrouvées à proximité de lignes électriques (225,227). Un certain nombre de publications localisait les adresses uniquement à l'aide de carte préexistantes (225–227,229,231,240). D'autres ont utilisé des mesures GPS de terrain et des images satellites ou photographies aériennes en plus de cartographies existantes (236,237) et ont contrôlé la localisation des adresses par une entreprise spécialisée (232). Deux publications ont utilisé un logiciel de géocodage gratuit et des mesures GPS de terrain (238,239).

Les données cartographiques sur les lignes électriques provenaient le plus souvent de compagnies de distribution de l'électricité (225,226,231,232,234,235,238,239) parfois complétés par des images aériennes ou d'autres données cartographiques (232,238,239) ou de registres nationaux (227,229). Deux publications ont pris en compte les lignes électriques anciennes (233–235). Le voltage des lignes étudiées variait selon les pays et était le plus souvent compris entre 50 et 400 kV.

Deux paramètres d'exposition principaux ont été estimés. Le premier était la distance entre la ligne électrique la plus proche et le domicile (213,226,228,229,231,232,235,239). Le deuxième paramètre était la dose en μT obtenue par calcul du flux de densité magnétique, à partir d'algorithmes mathématiques, prenant en compte des informations sur les lignes électriques comme le voltage, la direction du flux du courant, la charge ou les phases et la distance entre le domicile et la ligne. Certains modèles estimaient l'exposition à partir d'une seule ligne (234,238) ou de plusieurs lignes (225,238). Un autre paramètre a été défini dans une publication comme le rapport durée d'exposition sur distance (228).

Un seuil d'exposition unique a été défini dans plusieurs publications, par la distance : 100 mètres (228,240), 200 mètres (238), 250 mètres (228), 500 mètres (225) ou par la dose : 0,05 μT (227,239), 0,3 μT (231) et 1 μT (233). Une publication a défini des seuils d'exposition en μT variant selon le voltage des lignes (234).

Tableau 13 : Applications des systèmes d'information géographique dans l'estimation de l'exposition environnementale aux champs électromagnétiques EBF

| Auteur | Pays | Schéma | Pathologie | Données adresses | Méthode de géocodage | Données lignes électriques | Voltage des lignes | Evaluation de l'exposition | Paramètres d'exposition |
|--------------------------------------|------|--------|------------------------|---|---|--|---|--|--|
| Olsen | | | | | | | | | |
| Olsen et col Danemark (233) | CT | | Cancers de l'enfant | Registre de cancers et de population danois Calendrier résidentiel de la conception au diagnostic | Manuelle, correspondance avec cartes des lignes électriques | Cartes de lignes électriques présentes et passées | 50-400 kV | Flux de densité magnétique basé sur distance entre ligne et domicile, type de ligne, de pylone, le flux de courant, l'agencement des phases et la date de construction | Dose en μT Exposé si $> 1 \mu\text{T}$ |
| Pedersen et col Danemark (234) | CT | | Leucémie de l'enfant | Registre de cancers et de population Adresses à la naissance | <i>Danish Address Database</i> coordonnées de toutes les adresses en 2008 | Cartes des lignes électriques provenant des sept compagnies de distribution danoises | 220-400 kV et 50-400 kV Aériennes et souterraines | Distance entre domicile et ligne électrique la plus proche Flux de densité magnétique selon Olsen 1993 + mesures pour un échantillon de 6 adresses près des lignes et 6 adresses plus éloignées | Distance selon voltage, non exposé si: Lignes aériennes $> 150\text{m}$ (220-400 kV) ; $>75\text{m}$ (132-150 kV) ; $>35\text{m}$ (50-60 kV) Lignes souterraines $>20\text{m}$ (220-400 kV) ; $>5\text{m}$ (132-150 kV) ; $>2,5\text{m}$ (50-60 kV) Dose en μT |
| Pedersen et col Danemark (235) | CT | | Leucémie de l'enfant | Registre de cancers et de population Adresses à la naissance | <i>Danish Address Database</i> coordonnées de toutes les adresses en 2008 | Cartes historiques des lignes électriques des compagnies de distribution danoises | 132, 150, 220, 400 kV | Distance entre domicile et ligne électrique la plus proche | Distance : $<199\text{m}$; 200-599 m; $\geq 600\text{m}$ |
| Malagoli | | | | | | | | | |
| Malagoli et col Italie (236) | CT | | Cancers de l'enfant | Registres de cancers et de population Adresses depuis la naissance | Cartes municipales, mesures GPS de terrain | NR | 132 et 380 kV | Calcul du flux de densité magnétique à partir de deux modélisations, une en 2D, une en 3D, définissant la distance nécessaire pour atteindre les seuils de 0.1, 0.2 et 0.4 μT | Dose en μT |
| Malagoli et col Italie (237) | CT | | Anomalies congénitales | Registre de population régional Adresse au premier trimestre de grossesse | Coordonnées satellites du registre de population, mesures GPS de terrain | NR | 132 et 380 kV | Calcul du flux de densité magnétique à partir d'une modélisation définissant la distance nécessaire pour atteindre les seuils de 0.1, 0.2 et 0.4 μT | Dose en μT |
| Kheifets | | | | | | | | | |
| Kheifets et col USA (238) | CT | | Cancers de l'enfant | Registre de cancers et de naissances; certificat naissance avant 1997 Adresse à la naissance et au diagnostic | Géocodeur open source : au niveau de la parcelle pour comté de Los Angeles et de la rue pour le reste + images satellites ou aériennes si besoin Mesures GPS sur échantillon | Cartes de lignes électriques des plus grandes compagnies de transport d'électricité Images aériennes Mesures sur échantillon | Lignes à moins de 2000 m des domiciles $> 100\text{kV}$ et $> 60\text{kV}$ pour deux compagnies | Distance entre domicile et ligne électrique la plus proche Niveau de champs magnétiques basé sur deux modèles : un pour ligne isolée, un pour lignes multiples, basé sur la phase, la charge, la direction du flux du courant | Dose en μT : 0 si distance $>200\text{m}$ |
| Vergara et col USA (239) | CT | | Cancers de l'enfant | Registre de cancers et de naissances; certificat naissance avant 1997 Adresse à la naissance et au diagnostic | Géocodeur open source : au niveau de la parcelle pour comté de Los Angeles et de la rue pour le reste + images satellites ou aériennes si besoin Mesures GPS sur échantillon | Cartes de lignes électriques des plus grandes compagnies de transport d'électricité Images aériennes | $> 100\text{kV}$ $> 60\text{kV}$ pour deux compagnies | Distance entre domicile et ligne électrique la plus proche Niveau de champs magnétiques basé sur un modèle basé sur la phase, la charge, la direction du flux du courant, la hauteur du conducteur | Non exposé (dose estimée à 0,05 μT) si : $>80\text{m}$ (100-200 kV) $>150\text{m}$ (200-345 kV) $>200\text{m}$ (500 kV) |

A continuer page suivante

| Auteur Pays | Schéma | Pathologie | Données adresses | Méthode de géocodage | Données lignes électriques | Voltage des lignes | Evaluation de l'exposition | Paramètres d'exposition |
|---------------------------------------|--------|-----------------------|--|--|--|---|--|---|
| Autres | | | | | | | | |
| Verkasalo et col Finlande (225) | Co | Cancers de l'enfant | Registre de population Adresse à moins de 500 m des lignes | Registre cartographique des bâtiments et constructions individuelles | Cartes des principales compagnies électriques | 110, 220, 400 kV | Pour bâtiments <500 m d'une ligne Flux de densité magnétique (FDM en μT) basé sur voltage, puissance, conducteurs Combinaison des effets de plusieurs lignes | Dose en μT Exposition cumulative en $\mu\text{T years}$ |
| Aldrich et col USA (226) | CT | Tumeurs du SNC | NR | Par SIG + cartes routières Si échec, utilisation cartes topographiques et codes postaux | Cartes provenant des compagnies de distribution locales | 44, 100, 230 et 500 kV | Distance entre domicile et ligne électrique | Distance |
| Kliukiene et col Norvège (227) | CT | Cancer du sein | Données de Statistics Norway: adresse à moins de 100m d'une ligne | Norwegian mapping authority : coordonnées géographiques des adresses résidentielles | Norwegian Water Resources and Energy Directorate : coordonnées géographiques | 33, 45, 50-66, 110-132, 220-300 et 420 kV | Zone tampon autour des lignes dont le rayon correspond à un seuil de 0.05 μT Calcul basé sur : hauteur des pylônes, distance de phase, ordre des phases, charge moyenne annuelle sur la ligne | Dose moyenne en μT pondérée sur le temps |
| Baumgardt-Elms et col Allemagne (228) | CT | Cancer des testicules | Hamburg Central Registry of residents : calendriers résidentiels | NR | NR | 110 et 380 kV aériennes | Distance la plus courte entre domicile et Ligne électrique : seuil de 100 m Score : somme (durée/distance) dans zone 250 m autour des lignes | Exposition oui/non Score durée/distance |
| Draper et col UK (229) | CT | Cancers de l'enfant | Registre de cancers et de naissances Adresse à la naissance | Code postal provenant des registres de naissance Cartographie d'adresses | National Grid Transco : position des pylônes du réseau électrique | 132, 275 et 400 kV | Distance entre domicile et ligne électrique | Distance |
| Hoffmann et col Allemagne (213) | CT | Leucémie LMNH | Calendrier résidentiel déclaratif | NR | Carte des lignes électriques et de chemin de fer | Lignes électriques de 110, 220 et 380 kV | Distance entre domicile et ligne électrique | Distance |
| Baldi et col France (240) | CT | Tumeurs du SNC | Calendrier résidentiel déclaratif | Cartes répertoriant toutes les adresses de France, cartes municipales et cadastrales, photos aériennes | NR | 63, 90, 400 et 225 kV, aériennes et souterraines | Distance entre domicile et ligne électrique: seuil de 100 m | Distance |
| Habermann et col Brésil (231) | T | NR | Adresse au moment de l'étude | Carte de recensement municipale contenant la localisation des domiciles | Cartes des lignes électriques provenant des compagnies de distribution locales | 88, 138, 230, 345, 440 kV | Couloirs d'exposition $\geq 0.3\mu\text{T}$ 1. distance (littérature) 2. distance (algorithme prenant en compte la charge moyenne annuelle, le voltage et la phase) | Exposition oui/non |
| Sermage-Faure et col France (232) | CT | Leucémie de l'enfant | Registre de cancer Base INSEE sur les foyers Adresse au diagnostic | logiciel SIG +cartes des rues et adresses. Contrôle par cabinet de géomarketing, Google Maps, IGN et cadastre français | Cartes du Réseau de Transport d'électricité et de l'IGN | 63, 90, 150, 225 et 400 kV Haut / Très haut voltage seuil 225 V | Distance entre domicile et ligne électrique la plus proche | Distance (<50; 50-99; 100-199; 200-599; ≥ 600 m) pour toutes les lignes et par groupe selon le voltage |

CT: cas-témoin, Co: cohorte; T: transversale; kV: kilovolt; μT : microtesla; NR: non renseigné

2.7.1.2.3 Récapitulatif sur les seuils d'exposition

Parmi l'ensemble des publications, méthodologiques ou applications, cinq ont défini des seuils d'exposition en fonction de la distance entre la ligne électrique aérienne et le domicile, le voltage et la dose en μT (220,223,227,231,238). Ces seuils, présentés dans le Tableau 14 ont été calculés par des modèles prenant en compte des caractéristiques des lignes électriques comme la hauteur des pylônes, la charge moyenne de la ligne ou la phase, seuls (227) ou associés à des métrologies (238) ou étaient basés sur des données de la littérature (231). Les seuils correspondant à une dose en μT allaient de 0,05 à 2,1 μT . Les distances correspondantes ne dépassaient pas 300 mètres.

Tableau 14 : Seuils d'exposition définis dans la littérature selon le voltage des lignes et la distance entre les domiciles et les lignes électriques aériennes.

| Auteur | Seuil en μT | Voltage (kV) | Distance (m) |
|-------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| Wartenberg (220) | 0,2 | 230 | 100 |
| | 0,5 | 230 | 50 |
| | 2,1 | 230 | 25 |
| Blaasaas (223) | 0,2 | 22 | 9 |
| | 0,2 | 45-66 | 13 |
| | 0,2 | 110-132 | 37 |
| | 0,2 | >220 | 51 |
| Kliukiene (227) | 0,05 | 33 | 40 |
| | 0,05 | 45 | 100 |
| | 0,05 | 50-66 | 150 |
| | 0,05 | 110-132 | 200 |
| | 0,05 | 220-300 | 225 |
| | 0,05 | 420 | 300 |
| Habermann (231) | 0,3 | 88 | 60 |
| | 0,3 | 138 | 100 |
| | 0,3 | 230 | 150 |
| | 0,3 | 345 | 200 |
| | 0,3 | 440 | 250 |
| Kheifets (238) | | 100-200 | 80 |
| | | 200-345 | 150 |
| | | 500 | 200 |

μT : microtesla; kV: kilovolt; m: mètre

2.7.2 Objectif

L'objectif de notre réflexion était de tester différentes méthodes d'estimation de l'exposition environnementale aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence en population générale à l'aide de systèmes d'information géographiques, en se basant sur les lieux de résidence des sujets et la proximité de lignes électriques.

2.7.3 Méthode

2.7.3.1 Données utilisées pour construire les indicateurs d'exposition

Toutes les données géographiques utilisées dans ce travail ont été préparées et analysées avec le logiciel QGIS sous la projection Lambert-93, adaptée au territoire de la France métropolitaine et basée sur le méridien de Greenwich.

Les données utilisées proviennent du Réseau de Transport d'Electricité RTE (241) qui a la charge de l'équilibre entre la production et la consommation d'électricité. RTE achemine l'électricité en tout point du territoire, depuis ses lieux de production jusqu'aux sites industriels qui sont directement raccordés au réseau et jusqu'aux réseaux de distribution qui font le lien avec les consommateurs finaux. RTE dispose de bases de données numériques contenant des informations géographiques sur l'emplacement des constituants du réseau haut et très haut voltage. Ces données ont été mises à notre disposition gratuitement, dans le cadre de la recherche.

Ces données concernent le réseau électrique dont RTE est concessionnaire et/ou assure la maintenance en 2013. Ce réseau est aérien ou souterrain et concerne uniquement la France métropolitaine hors Corse. Les données portent sur les lignes électriques, les postes de transformation et les supports (pylônes, poteaux, portiques). La précision moyenne des données est de 10 mètres et elles sont livrées en projection Lambert 93.

Les lignes électriques sont représentées par un tracé linéaire. La tension d'exploitation maximale ou voltage des lignes est : hors tension ; <45 kV ; 45 kV ; 63 kV ; 90 kV ; 150 kV ; 225 kV ; 400 kV ; courant continu.

2.7.3.2 Construction des indicateurs d'exposition environnementale aux champs EBF

2.7.3.2.1 Prise en compte des caractéristiques des lignes électriques

En raison d'une absence de données dans la littérature sur le courant continu et les lignes hors tension, nous avons choisi de ne pas prendre en compte les lignes concernées par ces voltages.

Nous avons choisi de ne pas distinguer les lignes aériennes et souterraines dans la création des indicateurs d'exposition. Nous avons regroupé les lignes dont le voltage était inférieur ou égal à 63 kV en un seul groupe et avons pris en compte dans la construction des indicateurs ce groupe ainsi que les voltages plus élevés, séparément ou regroupés en lignes à haut voltage (≤ 63 , 90 et 150 kV) et les lignes à très haut voltage (225 et 400 kV) (232).

2.7.3.2.2 Indicateur basé sur des couloirs d'exposition

Les données de la littérature nous ont permis de définir des zones tampons ou « couloirs d'exposition » autour des lignes électriques, de taille différente selon le voltage, basées sur les données de la littérature et en particulier ceux décrits dans le Tableau 14 :

| Voltage | Distance |
|----------------|-----------------|
| ≤ 63 kV | 60 m |
| 90 kV | 80 m |
| 150 kV | 100 m |
| 225 kV | 150 m |
| 400 kV | 200 m |

Ces couloirs d'exposition détermineraient selon la littérature un seuil d'exposition d'environ 0,3 μ T.

La carte contenant ces zones tampons a ensuite été superposée aux cartes contenant les points cibles pour lesquels nous voulions estimer l'exposition aux champs EBF. Pour chaque point cible, nous avons calculé le nombre de couloirs d'exposition dans lesquels il était positionné par analyse spatiale correspondant au nombre de lignes électriques suffisamment proche du point cible pour qu'il ait une exposition potentiellement supérieure à 0,3 μ T (indicateur « couloir »).

2.7.3.2.3 Indicateurs basés sur la distance

Plusieurs indicateurs basés sur la distance ont été créés selon la méthode de Sermage-Faure et col (232). Trois indicateurs ont utilisé la distance entre le point cible et la ligne la plus proche classée en trois catégories (<50m ; 50-199m ; ≥ 200 m) : un prenant en compte toutes les lignes (« distance 3 »), puis uniquement les lignes haut voltage (« HV distance 3 ») et enfin les lignes très haut voltage (« THV distance 3 »). Deux indicateurs ont utilisé la distance entre le point cible et la ligne la plus proche classée en cinq catégories (<50m ; 50-99m ; 100-199m ; 200-599 m ; ≥ 600 m) : un avec les lignes haut voltage (« HV distance 5 ») et un avec les lignes très haut voltage (« THV distance 5 »).

2.7.4 Discussion

Nous avons pu disposer d'une source de données sur la position géographique des lignes électriques, datant de 2013, provenant du Réseau de Transport d'électricité (RTE), la compagnie assurant la distribution d'électricité en France (241). Malgré de nombreuses recherches et demandes, aucune version antérieure à 2013 n'a pu être obtenue. Toutes les lignes électriques du réseau de distribution d'énergie étaient incluses dans cette base de données pour la France métropolitaine ainsi que leur voltage et leur localisation aérienne ou souterraine.

Nous n'avons pas différencié les lignes aériennes des lignes souterraines dans la construction des indicateurs d'exposition. Dans la littérature, la disposition des lignes n'était que rarement définie. Une publication considérait que l'exposition aux champs électromagnétiques émis par les lignes souterraines était beaucoup plus faible que celle liée aux lignes aériennes (234), ce qui pourrait indiquer une possible surestimation de l'exposition par nos indicateurs. Cependant, sachant que 86% des lignes électriques contenues dans la base de données RTE étaient aériennes, l'impact sur l'estimation de l'exposition devrait être limité.

Les lignes électriques d'alimentation des chemins de fer, des tramways et des métros n'ont pas été prises en compte dans la construction de ces indicateurs d'exposition aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence. Il n'existe quasiment aucune donnée sur ces expositions dans la littérature. Le fait de ne pas les avoir prises en compte pourrait entraîner une sous-estimation de l'exposition.

Les indicateurs que nous avons choisi d'utiliser étaient de deux types : l'un basé sur des couloirs d'exposition autour des lignes électriques et l'autre sur la distance entre la ligne électrique et le point cible.

Les couloirs d'exposition, correspondant à un seuil d'exposition estimé à $0,3\mu\text{T}$, représentés par des zones-tampon autour des lignes électriques dont le rayon dépendait du voltage des lignes, ont été définis selon les données venant de publications ayant utilisé des indicateurs similaires (220,223,227,231,238). Il permettait de prendre en compte l'exposition à plusieurs lignes électriques simultanément. L'indicateur basé sur la distance, ne prenait pas en compte l'exposition à plusieurs lignes électriques mais concernait seulement la plus proche, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation de l'exposition. De plus, cet indicateur ne prenait pas en compte de façon précise le voltage des lignes électriques même si l'exposition à deux groupes (haute tension et très haute tension) a été estimée séparément.

D'autres méthodes ont été utilisées dans la littérature pour estimer l'exposition aux champs électromagnétiques émis par les lignes électrique et en particulier la modélisation du flux de densité magnétique. Ces calculs nécessitaient de nombreuses caractéristiques comme la puissance de la ligne, la charge annuelle, la localisation des conducteurs, la phase (225,233,238). Ces données n'étaient pas disponibles dans la base de données RTE.

Très peu de publications ont validé leurs indicateurs d'exposition. Une seule étude a retrouvé une concordance moyenne entre des mesures réalisées sur le terrain et la distance entre le domicile des sujets et les lignes selon le voltage (223).

3 APPLICATION DES METHODES D'ESTIMATION DE L'EXPOSITION

3.1 Tumeurs cérébrales

3.1.1 Les différents types de tumeurs

Les tumeurs du Système Nerveux Central (SNC) constituent un ensemble complexe et hétérogène d'entités anatomopathologiques bénignes, malignes ou d'évolution imprévisible. La classification des tumeurs cérébrales proposée par l'OMS, s'effectue selon des critères histologiques tenant compte de la morphologie et du grade de malignité (242).

- **Les tumeurs neuroépithéliales**

Elles représentent les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et se développent le plus souvent à partir des cellules gliales donnant des gliomes. Les tumeurs gliales sont à 80% constituées de tumeurs astrocytaires, avec quatre grades de sévérité, du grade I de bon pronostic au grade IV de grande malignité et d'évolution rapide. Ce dernier, correspondant au glioblastome est la tumeur cérébrale la plus fréquente de l'adulte, survenant principalement chez l'homme de 40 à 70 ans.

- **Les tumeurs des méninges**

Ce sont majoritairement des méningiomes. Trois grades de sévérité existent. Ces tumeurs touchent plus souvent les femmes de plus de 50 ans et sont le plus souvent bénignes (grade I).

- **Les tumeurs des nerfs crâniens**

Ce sont les neurinomes, qui se développent à partir des nerfs crâniens. La plus fréquente est le neurinome de l'acoustique touchant la VIII^{ème} paire crânienne et touche principalement la femme entre 30 et 40 ans.

3.1.2 Incidence des tumeurs cérébrales

Les données d'incidence des tumeurs du SNC au niveau mondial se basent majoritairement sur les données des registres de cancer. La comparaison de l'incidence entre différentes études épidémiologiques n'est pas facile car la définition de ces tumeurs est variable et inclut ou non les tumeurs bénignes. De plus, les méthodes de calcul des taux d'incidence ne sont pas homogènes.

Au milieu des années 2000, l'incidence standardisée des tumeurs cérébrales basée sur les enregistrements des registres de cancers au niveau mondial est estimée à 15-20 pour 100 000 par an (243-245). En France, les taux d'incidence ont augmenté sur la période 2000-2007 de +2,3% par an

(245). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette augmentation : une modification de l'enregistrement des tumeurs, une amélioration des techniques diagnostiques et thérapeutiques, ou l'évolution temporelle de facteurs de risque comme les expositions environnementales.

3.1.3 Etiologie des tumeurs cérébrales

Actuellement, seuls les radiations ionisantes et certains syndromes génétiques sont des facteurs étiologiques avérés des tumeurs cérébrales (246). Plusieurs hypothèses ont été émises, sur les facteurs individuels d'une part (susceptibilité génétique, facteurs hormonaux, traumatismes crâniens...) et sur les facteurs environnementaux d'autre part (champs électromagnétiques, pesticides, composés nitrosés, métaux lourds, certains virus...).

3.1.3.1 Tumeurs cérébrales et exposition aux pesticides

3.1.3.1.1 Exposition professionnelle aux pesticides

Le rôle de l'exposition professionnelle aux pesticides a été suggéré dès les années 1980 par des cohortes historiques aux Etats-Unis et dans les pays scandinaves montrant une augmentation du risque de tumeur cérébrale chez les agriculteurs, cohérente entre les diverses études (247–249).

Trois méta-analyses ont été publiées entre 1992 et 1998 (250–252). La méta-analyse de Blair et coll (248) porte sur 16 études de 1963 à 1990 et rapporte une augmentation modérée du risque de tumeur cérébrale chez les agriculteurs (RR=1,05 IC95% [0,99-1,12]) de même que celle d'Acquavella et coll réalisée à partir de 27 études (RR=1,06 IC95% [1,02-1,11]) (251).

La troisième méta-analyse (252) portait sur 33 études et retrouvait une augmentation du risque de 30% en milieu agricole (RR=1,3 IC95% [1,09-1,56]).

Un certain nombre d'études de cohorte historiques s'est intéressé de plus près aux utilisations spécifiques de pesticides ou précisant les expositions agricoles. Une étude sur des applicateurs de pesticides italiens a mis en évidence une augmentation du risque de tumeur cérébrale (253). Une autre cohorte d'agriculteurs canadiens a mis en évidence une augmentation modérée du risque chez les utilisateurs d'insecticides (254). Une cohorte chez des gérants de terrains de golf a retrouvé un doublement de la mortalité par tumeurs cérébrales dans cette population (255). Une cohorte suédoise basée sur le recensement national a retrouvé une augmentation du risque de méningiome chez les hommes exposés conjointement aux pesticides et aux champs électromagnétiques (256).

Aux Etats-Unis, une grande cohorte prospective, l'*Agricultural Health Study*, a étudié le lien entre tumeurs cérébrales et l'utilisation de 5 pesticides spécifiques. Une forte augmentation du risque a

été observée avec le chlorpyrifos, insecticide très utilisé aux Etats-Unis, pour les expositions les plus hautes (RR=4,03 IC95% [1,18-13,79]) (257). Aucune association n'a été retrouvée avec l'alachlore (257), l'atrazine (258), le malathion (259) et le métolachlore (260).

Compte-tenu du faible nombre de cas de tumeurs cérébrales survenant dans les cohortes, des études cas-témoins ont été mises en place. Les premières études cas-témoin, avant les années 2000 ont retrouvé des résultats contradictoires. Durant les années 2000, des études ayant une méthodologie plus solide concernant la mesure de l'exposition ont été réalisées. L'*Upper Midwest Study* sur les gliomes a retrouvé une augmentation du risque chez les agriculteurs ne se lavant pas les mains ou le visage (OR=3,08 IC95% [1,78-5,34]) ou ne changeant pas de vêtements (OR=2.84 IC95% [1,04-7,78]) juste après les applications (261). Une autre étude menée dans le Nebraska sur les gliomes en population générale a retrouvé une forte augmentation du risque pour les hommes ayant longtemps résidé ou travaillé dans une exploitation agricole (262). Une étude cas-témoins menée en Gironde a retrouvé une augmentation du risque de tumeur cérébrale et de gliome parmi les sujets les plus exposés (263). Une autre étude américaine en population générale concluait à une augmentation du risque de méningiome chez les femmes exposées aux herbicides (156).

3.1.3.1.2 Exposition environnementale aux pesticides

Les études ayant exploré le rôle de l'exposition environnementale aux pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales sont moins nombreuses et sont pour la plupart des études écologiques, basées sur le lieu de résidence des sujets. L'exposition environnementale y était définie comme le fait d'habiter dans une exploitation agricole ou à proximité (264,265), dans une zone à forte activité agricole (266) ou près d'une usine produisant des pesticides (267). Certaines études ont retrouvé une augmentation du risque de tumeur cérébrale pour des personnes ayant vécu dans une ferme plus de 5 ans (264), ou pour des personnes résidant près de cultures de canneberge (265). Une étude californienne, disposant de données précises sur les pesticides à une échelle géographique fine, a mis en évidence une association entre l'utilisation d'atrazine dans la zone de résidence et l'incidence des tumeurs cérébrales (268). Une étude brésilienne plus récente montre une surmortalité par tumeur cérébrale dans les zones les plus exposées aux pesticides agricoles sur la base de données de vente de pesticides (269). A l'inverse, une étude québécoise ne retrouvait pas d'augmentation de la mortalité par tumeur cérébrale dans les zones les plus utilisatrices de pesticides sur la base des données de vente des pesticides également (266). De façon similaire, une étude au voisinage d'une usine de production de pesticides ne retrouvait pas d'augmentation du risque de tumeur cérébrale (267). Une revue plus récente de la littérature sur l'exposition professionnelle des parents et la survenue de tumeurs cérébrale chez les enfants a conclu à une augmentation significative du risque, particulièrement pour les gliomes (270). Une autre méta-analyse portant sur cancers de l'enfant et

exposition résidentielle aux pesticides a retrouvé une augmentation du risque de tumeurs cérébrales non significative chez les enfants exposés à leur domicile, en particulier pour les herbicides (271).

3.1.3.1.3 En conclusion

Le nombre d'études portant sur le lien entre tumeurs cérébrales et pesticides reste limité si on ne prend pas en compte les cohortes historiques et les études cas-témoin professionnelles générales qui n'explorent pas de façon satisfaisante l'exposition aux pesticides. Compte-tenu de la faible incidence des tumeurs cérébrales, les études de cohorte existantes sont limitées en termes de puissance et n'ont pas mis en évidence de lien avec les tumeurs cérébrales. Les études cas-témoins plus récentes (années 2000) retrouvent des résultats contradictoires, lié au fait qu'elles ne portent pas sur les mêmes types de tumeurs et sur les mêmes expositions. L'expertise collective de l'INSERM a conclu à un niveau de présomption faible (19).

3.1.3.2 Tumeurs cérébrales et exposition aux champs électromagnétiques

3.1.3.2.1 Champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence

3.1.3.2.1.1 Exposition environnementale aux champs EBF

Les données épidémiologiques sur les cancers de l'adulte portent peu sur l'exposition environnementale aux champs EBF.

Elle a été surtout étudiée chez l'enfant, particulièrement en rapport avec les leucémies. Un certain nombre d'études réalisées dans les années 1980 et 1990 ont obtenu des résultats convergents et concluaient à une augmentation du risque de leucémie en rapport avec une exposition résidentielle aux champs EBF (49,272,273).

Concernant l'exposition environnementale aux champs EBF et les tumeurs cérébrales, une évaluation publiée par le CIRC en 2002 retrouvait peu de publications sur les expositions résidentielles et ces publications avaient des limites méthodologiques importantes (274). Aucune n'incluait de prise en compte de l'exposition à long terme ou de mesures individuelles de l'exposition. Cette revue concluait à l'absence de lien avec les cancers de l'adulte, dont faisaient partie les tumeurs du système nerveux central.

Une autre synthèse de la littérature publiée en 2009 retrouvait les mêmes conclusions (275).

Depuis 2009, une étude cas-témoins française a retrouvé une augmentation du risque de méningiome chez les sujets habitant à moins de 100 mètres d'une ligne électrique (OR 2,99 IC95% [0,86-10,40]) (240). Une autre étude cas-témoins anglaise a retrouvé un excès de risque chez les

sujets habitant très près des lignes électriques (moins de 50 mètres) par rapport à ceux qui habitaient à distance (plus de 600 mètres) (OR 1,22 IC95% [0,88-1,69]) (276).

3.1.3.2.1.2 Exposition professionnelle aux champs EBF

Des études réalisées dans les années 1980 et 1990 ont suggéré l'existence d'un lien entre tumeurs cérébrales et des emplois avec une exposition aux champs EBF présumée importante (274). L'interprétation de ces études était difficile, en raison de limites méthodologiques et l'absence de mesure adaptée de l'exposition. Une revue de la littérature de 2007 par l'OMS n'a pas remis en cause ces conclusions (277). Une mise à jour plus récente d'une méta-analyse de 1995 a retrouvé un excès de risque de tumeur cérébrale lié aux expositions professionnelles aux champs EBF (OR 1.14 IC95% [1.07-1.22]) mais concluait que ce caractère causal de cette relation était loin d'être établi car les estimations les plus récentes étaient plus basses que celles des études antérieures alors que l'exposition professionnelle n'avait pas diminué et que la qualité des études avait augmenté (278,279). Aucune relation dose-effet n'avait été mise en évidence. Une revue de la littérature de 2009 s'est intéressée aux champs électriques en plus des champs magnétiques mais ne concluait pas en faveur d'un lien entre champs électriques et magnétiques d'origine professionnelle et tumeur cérébrale (280). Une étude cas-témoins française a retrouvé un excès de risque de méningiome significatif (OR 3,02 IC95% [1,10-8,25]) et un excès de risque de gliome non significatif et plus limité chez les sujets exposés professionnellement aux EBF (OR 1,20 IC95% [0,66-2,17]) (240). L'exposition avait été estimée par expertise. Une étude cas-témoins européenne, portant sur un nombre important de cas (1939 gliomes et 1822 méningiomes) et estimant l'exposition avec une matrice-emploi exposition, n'a pas retrouvé d'association entre les tumeurs cérébrales et l'exposition professionnelle aux champs EBF mais une association a été retrouvée entre une exposition cumulée importante (>90^{ème} percentile) entre 1 et 4 ans avant le diagnostic et la survenue de gliome (OR 1.67 IC95% [1.36-2.07]) (281). L'association était moins importante avec les méningiomes (OR 1.23 IC95% [0.97-1.57]). Une étude de cohorte néerlandaise récente, estimant l'exposition aux champs EBF avec la même matrice emploi-exposition que l'étude cas-témoin précédente, n'a pas retrouvé d'association entre l'exposition professionnelle aux champs EBF et les tumeurs cérébrales (282).

3.1.3.2.2 Radiofréquences

3.1.3.2.2.1 Exposition aux radiofréquences émises par les téléphones portables

La grande majorité des publications étudiant le lien entre radiofréquences et tumeurs cérébrales a porté sur l'utilisation des téléphones portables.

Un groupe d'études cas-témoin réalisées dans les années 1990 par une équipe suédoise, l'équipe de Hardell, retrouvait un excès de tumeurs, en particulier les gliomes, lié à l'usage du téléphone

portable mais ces études présentaient un certain nombre de limites méthodologiques ne permettant pas d'affirmer cette relation (283,284).

Les résultats de l'étude cas-témoins Interphone, initiée dans 13 pays européens en 1999 n'ont pas permis de conclure à une augmentation du risque de tumeur cérébrale chez les utilisateurs réguliers de téléphone portable (72,285). Seule une utilisation intensive (temps cumulé important sur une courte période) du téléphone portable semblait augmenter le risque de gliome homolatéral, particulièrement au niveau temporel alors qu'une utilisation importante sur une longue période semblait augmenter le risque de neurinome homolatéral.

Une étude cas-témoins plus récente a également retrouvé une association entre l'utilisation importante de téléphone portable (nombre d'heures cumulées et nombre cumulé d'appels) et les gliomes. Cette association était également présente entre le nombre cumulé d'appels et les méningiomes (286).

Plusieurs revues de la littérature ont été réalisées. La plupart portaient sur les mêmes études. Deux revues menées par Ahlbom et coll datant de 2004 et 2009 ne suggéraient pas d'association entre les tumeurs cérébrales et l'utilisation du téléphone portable mais des incertitudes persistaient devant l'absence de concordance des résultats, particulièrement entre les résultats de l'équipe de Hardell et les autres (287,288). Une méta-analyse menée par l'équipe de Hardell retrouvait une augmentation du risque de gliome et de neurinome pour des expositions supérieures à 10 ans (289). Une autre méta-analyse de 2009 retrouvait des résultats concordants (290).

3.1.3.2.2 Exposition environnementale aux radiofréquences

L'exposition chronique aux radiofréquences émises par les antennes relais a été associée à des clusters de cancers sans que la preuve ait été faite dans la littérature scientifique (60). Une publication coréenne de 2003 a étudié la relation entre l'incidence des cancers et le fait de résider dans un rayon de 2 km autour de radiotransmetteurs de haute et basse puissance (291). Il s'agissait d'une étude écologique. L'incidence des tumeurs cérébrales était augmentée dans une zone exposée à des transmetteurs haute puissance, uniquement chez les femmes.

3.1.3.2.3 Exposition professionnelle aux radiofréquences

Une publication polonaise de 1996 a étudié la relation entre la survenue de cancer et l'exposition aux radiofréquences chez des militaires sur une période de 15 ans (292). L'estimation de l'exposition était basée sur des mesures réalisées à proximité des postes de travail considérés comme exposés. Cette étude retrouvait une augmentation significative de l'incidence des tumeurs cérébrales chez les sujets exposés professionnellement aux radiofréquences (Ratio observé/attendu 1,91 IC95% [1,08-3,47]).

Plus récemment, une étude cas-témoin allemande utilisant une matrice emploi-exposition a retrouvé un excès de risque non significatif chez les sujets fortement exposés et les gliomes (OR 1,21 IC95% [0,69-2,13]) et les méningiomes (OR 1,34 IC95% [0,64-2,81]) et le risque augmentait quand l'exposition durait plus de 10 ans (293). Les sujets étaient considérés comme fortement exposés si leur exposition professionnelle dépassait les valeurs limites définies par l'ICNIRP pour le public.

Une autre étude cas-témoins française a également retrouvé un excès de risque de gliome non significatif chez les sujets exposés professionnellement aux radiofréquences (OR 1,44 IC95% [0,50-4,13]) (240). L'exposition professionnelle aux radiofréquences avait été estimée par expertise.

3.2 Etude CERENAT

L'étude CERENAT est une étude cas-témoins multicentrique en population générale, débutée en 2004, ayant pour but d'étudier le rôle des facteurs environnementaux et professionnels dans la survenue des tumeurs primitives du système nerveux central chez l'adulte. Cette étude a été mise en place dans quatre départements français : la Gironde, le Calvados, la Manche et l'Hérault.

3.2.1 Méthodes

3.2.1.1 Population

Pour être inclus, les cas devaient :

- être âgés de plus de 16 ans
- résider dans un des quatre départements de l'étude
- être atteints d'une tumeur du système nerveux central, bénigne ou maligne
- avoir été diagnostiqué entre le 1^{er} juin 2004 et le 31 mai 2006

L'identification des cas a été réalisée grâce à la collaboration d'un réseau de praticiens impliqués dans la prise en charge de patients atteints de tumeurs du système nerveux central. Cette identification s'est faite d'une part par les registres de cancer populationnels, avec un objectif d'exhaustivité pour les départements disposant d'un registre (Gironde, Hérault). Le diagnostic était établi sur prélèvement histologique pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie ou d'une biopsie, ou par expertise clinique ou radiologique dans le cas contraire.

Les tumeurs du système nerveux central incluses dans l'étude, codées selon la Classification Internationale des Maladies Oncologiques, version 3 (CIM-O-3) étaient les tumeurs ayant un des codes topographiques suivants :

- C70.0-C70.9 : Méninges
- C71.0-C71.9 : Encéphale
- C72.0-C72.9 : Moelle épinière, nerfs crâniens et autres régions du SNC

Les critères d'exclusion étaient :

- récurrence de tumeur cérébrale
- métastases de cancer primitif d'autre localisation
- tumeurs hypophysaires
- tumeurs d'origine génétique (Li-Fraumeni...)
- infection par le VIH stade SIDA

Deux témoins ont été inclus pour chaque cas, tirés au sort sur les listes électorales des lieux de résidence sur la période 2005-2008. Ils ont été appariés individuellement aux cas sur l'âge (plus ou moins deux ans), le sexe et le département de résidence. Ils ne devaient pas avoir d'antécédent de tumeur du SNC bénigne ou maligne.

3.2.1.2 Recueil des données

Les données étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé, par des enquêteurs formés, en face-à-face, lors de l'hospitalisation ou à domicile. Pour les patients dans un état clinique sévère ou décédés, un proche était invité à compléter un questionnaire simplifié, posé également aux deux témoins appariés à ces cas (Tableau 15).

Tableau 15: Données recueillies selon le type de questionnaire. CERENAT, 2004-2006, France.

| | Questionnaire Non Proches | Questionnaire Proches |
|--|------------------------------|--------------------------|
| Calendrier résidentiel | Oui | Oui |
| Calendrier professionnel | Oui | Oui |
| Données socio-économiques | Oui | Oui |
| Expositions domestiques | | |
| Insecticides/appareils électriques | Oui | Simplifié |
| Expositions professionnelles | | |
| Animaux d'élevage et pesticides | Oui | Simplifié |
| Champs électromagnétiques | Oui | Oui |
| Produits chimiques | Oui | Non |
| Utilisation du téléphone portable (O/N) | Oui | Oui |
| Antécédents personnels médicaux | Oui | Simplifié |
| Antécédents gynécologiques | Oui | Non |
| Antécédents familiaux | Oui | Simplifié |
| Prise en charge médicale (hors tumeur cérébrale) | | |
| Imagerie | Oui | Simplifié |
| Médicaments | Oui | Non |
| Habitudes de vie | | |
| Tabagisme | Oui | Simplifié |
| Consommation d'alcool | Oui | Non |
| Alimentation | Oui | Non |
| Questionnaires spécifiques | | |
| Exposition directe aux pesticides | Oui | Non |
| Exposition indirecte aux pesticides | Oui | Non |
| Elevage | Oui | Non |
| Champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence | Oui | Non |
| Rayonnements ionisants | Oui | Non |
| Téléphone portable | Oui | Non |

3.2.1.3 Analyse des données

Les données socio-économiques et sur les habitudes de vie ont été catégorisées pour décrire la population. Ont été considérés :

- le niveau d'études : école primaire ou inférieure et secondaire / lycée et université
- la consommation d'alcool (à partir d'une classification de l'OMS) : absence de consommation/ consommation modérée (≤ 3 verres/jour chez les hommes et ≤ 2 verres/jour chez les femmes) / consommation excessive (> 3 verres/jour chez les hommes et > 2 verres/jour chez les femmes)
- la consommation de tabac actuelle et passée : Non-fumeur / < 10 paquets-années (PA) / 10-19 PA / ≥ 20 PA
- la situation familiale : marié ou concubin / célibataire, divorcé ou veuf

Certaines données ont été retenues comme des facteurs de confusion potentiels dans les analyses. Différentes tâches et équipements ont été identifiés à travers les calendriers professionnels et les questionnaires spécifiques et ont permis de définir des expositions professionnelles à certains facteurs :

- exposition professionnelle aux pesticides : directe lors de tâches de traitement agricoles, des espaces verts, bois ou dans le secteur de l'hygiène publique ou indirecte par contact avec des végétaux ou surfaces traitées
- exposition professionnelle aux champs électromagnétiques extrêmement basses fréquences
 - utilisation de matériel de soudure, de machines à rectifier, de fours à induction ou à micro-ondes
 - utilisation de machines industrielles dans le secteur du bois, du textile, du plastique, de la papeterie, de la céramique, de la construction, de l'industrie agroalimentaire, sidérurgique ou électronique
- exposition professionnelle aux radiofréquences : travail à proximité d'un détecteur de métal, démagnétiseur, portique antivol ou appareil de transmission
- Utilisation d'un téléphone portable : non / durée cumulée d'appels < 896 h / durée cumulée d'appels ≥ 896 h (286).

3.2.2 Résultats

3.2.2.1 Population incluse

Parmi les sujets éligibles, 95% des cas et 61% des témoins ont pu être contactés. Au total, 596 cas (73%) et 1 192 témoins (45%) ont été inclus dans l'étude CERENAT. Les principales raisons de non-participation étaient le refus, un état de santé trop dégradé ou le décès sans proche identifié pour répondre. Les cas non inclus étaient plus âgés que les cas inclus (62 ans vs 58 ans), avaient plus souvent un gliome (53% vs 44%) et moins souvent un méningiome (28% vs 35%).

Parmi les 596 cas inclus, 44% avaient un gliome, 35% un méningiome, 11% un neurinome et 10% une autre tumeur du SNC. Parmi les gliomes, 17% étaient de bas grade et 83% de haut grade.

Pour l'ensemble des tumeurs, 95% des diagnostics avaient été réalisés sur un examen anatomopathologique. Les localisations médullaires représentaient 9% (n=50).

3.2.2.2 Descriptif de la population

La population de l'étude CERENAT était âgée en moyenne de 58 ans, les femmes représentaient 56% des sujets et 16% des questionnaires complétés étaient remplis par un proche (Tableau 16). Le niveau d'études était significativement plus faible ($p < 0.001$) et la consommation d'alcool plus élevée ($p < 0.001$) chez les cas. Près de la moitié de la population n'avait jamais fumé, sans différence entre les cas et les témoins et la majorité des sujets était marié ou en concubinage. Près de la moitié des sujets rapportaient un usage régulier du téléphone portable, et les utilisateurs importants étaient plus présents chez les cas que chez les témoins ($p = 0.003$). L'exposition professionnelle indirecte aux pesticides concernait plus les cas alors que l'exposition directe était plus fréquente chez les témoins ($p < 0.001$).

Tableau 16: Descriptif de la population de l'étude CERENAT. 2004-2006, France.

| | N* | Total (n=1788) | | Cas (n=596) | | Témoins (n=1192) | | p- value |
|--|------|-------------------|-------|----------------|------|---------------------|------|-------------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Age (moyenne, écart-type) | 1788 | 57,5 | 14,6 | 57,5 | 14,7 | 57,5 | 14,6 | |
| Sexe | 1788 | | | | | | | |
| Homme | | 780 | 43,6 | 260 | 43,6 | 520 | 43,6 | |
| Femme | | 1008 | 56,4 | 336 | 56,4 | 672 | 56,4 | |
| Questionnaire simplifié | 1788 | 285 | 15,9 | 95 | 15,9 | 190 | 15,9 | |
| Niveau d'études | 1785 | | | | | | | <0,001 |
| Primaire ou inférieur/collège | | 993 | 55,6 | 374 | 63,0 | 619 | 52,0 | |
| Lycée/université | | 792 | 44,4 | 220 | 37,0 | 572 | 48,0 | |
| Consommation de tabac (PA) | 1774 | | | | | | | 0,268 |
| 0 | | 871 | 49,1 | 285 | 48,2 | 586 | 49,5 | |
|]0-10[| | 360 | 20,3 | 116 | 19,6 | 244 | 20,6 | |
|]10-20[| | 209 | 11,8 | 64 | 10,8 | 145 | 12,3 | |
| ≥20 | | 334 | 18,8 | 126 | 21,3 | 208 | 17,6 | |
| Consommation d'alcool | 1503 | | | | | | | <0,001 |
| Nulle | | 583 | 38,8 | 255 | 50,9 | 328 | 32,7 | |
| Modérée | | 755 | 50,2 | 205 | 40,9 | 550 | 54,9 | |
| Excessive | | 165 | 11,0 | 41 | 8,2 | 124 | 12,4 | |
| Situation familiale | 1788 | | | | | | | 0,207 |
| Célibataire/divorcé/veuf | | 462 | 25,8 | 143 | 24,0 | 319 | 26,8 | |
| Marié/concubinage | | 1326 | 74,2 | 453 | 76,0 | 873 | 73,2 | |
| Utilisation du téléphone portable | 1699 | | | | | | | 0,003 |
| Non | | 874 | 51,4 | 297 | 53,1 | 577 | 50,6 | |
| Durée cumulée <896h | | 717 | 42,2 | 213 | 38,1 | 504 | 44,2 | |
| Durée cumulée ≥896h | | 108 | 6,4 | 49 | 8,8 | 59 | 5,2 | |
| Exposition professionnelle aux pesticides | 1788 | | | | | | | <0,001 |
| Non | | 967 | 54,1 | 349 | 58,6 | 618 | 51,9 | |
| Indirecte | | 174 | 9,7 | 68 | 11,4 | 106 | 8,9 | |
| Directe | | 647 | 36,19 | 179 | 30,0 | 468 | 39,3 | |

3.2.3 Géocodage des adresses des sujets de CERENAT

3.2.3.1 Données nécessaires

3.2.3.1.1 Adresses contenues dans les calendriers résidentiels

Toutes les adresses des domiciles dans lesquels les sujets de CERENAT avaient vécu au moins un an ont été recueillies dans les calendriers résidentiels. Elles ont été saisies dans le cadre de ce travail dans un formulaire sous Microsoft Access. Les données saisies comprenaient :

- une clé primaire (numéro identifiant unique pour chaque adresse)
- un numéro d'identification du sujet permettant de faire la liaison avec les autres données de l'étude CERENAT
- les dates d'arrivée et de départ du domicile
- le numéro de la voie
- le type de voie
- le nom de la voie
- un complément d'adresse si besoin
- le code postal
- le code INSEE
- le nom de la ville

3.2.3.1.2 Dates d'arrivées et de départ des domiciles

Les dates d'arrivée et de départ ont été saisies sous forme d'années. La date d'arrivée dans un domicile ne devait pas être égale à la date de départ du domicile précédent mais supérieure d'un an pour éviter le calcul de durées égales à zéro.

Pour les dates manquantes, une imputation a été réalisée chaque fois que possible, comme indiqué dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Méthode d'imputation des dates d'arrivée et de départ des domiciles.

| Donnée manquante | Donnée imputée |
|---|---|
| Année d'arrivée dans le 1 ^{er} domicile (D ₁) | Année de naissance |
| Année de départ du dernier domicile | Année de diagnostic du cas |
| Année d'arrivée au domicile D _n | Année de départ du domicile D _{n-1} +1 |
| Année de départ du domicile D _n | Année d'arrivée au domicile D _{n+1} -1 |
| Année de départ du domicile D _n et Année d'arrivée au domicile D _{n+1} | - Année de départ du domicile D _n (Année d'arrivée au D _n + Année de départ D _{n+1})/2 |
| | - Année d'arrivée au domicile D _{n-1} ((Année d'arrivée au D _n + Année de départ D _{n+1})/2)+1 |

Dans les autres cas de figure, particulièrement quand il existait plus de deux dates manquantes adjacentes, aucune imputation n'a été réalisée.

3.2.3.1.3 Base de données Point Adresses de l'IGN

PointAdresse est une base de données Vecteur bidimensionnelle couvrant l'ensemble du territoire métropolitain (294). Elle est constituée uniquement des adresses géolocalisées sous forme de points situés de part et d'autre de l'axe de la voie (98% des adresses) ou à défaut au centre de la commune (2% des adresses). Ces points sont positionnés à partir d'un fichier d'adresses littérales (alphanumériques, sans localisation géographique) et d'une base de données sur les parcelles (BD PARCELLAIRE DE L'IGN) (82%). Si les adresses proviennent d'une autre source (La Poste...), leur position est calculée par interpolation le long des tronçons de routes (18%).

Cette base de données était disponible en projection Lambert-93 sur le territoire métropolitain. PointAdresse a été obtenue gratuitement dans le cadre de l'enseignement et de la recherche après inscription et téléchargée (294).

3.2.3.1.4 Base de données BD TOPO de l'IGN

La BD TOPO V2.1 contient une description vectorielle en 3D des éléments du territoire et de ses infrastructures (295). Elle permet de couvrir de manière cohérente l'ensemble des entités géographiques et administratives du territoire national.

Cette base de données contient un certain nombre de thèmes, à savoir : le réseau routier, les voies ferrées, le transport d'énergie (principalement électrique), l'hydrographie, le bâti, la végétation, l'orographie (descriptif des reliefs), l'administratif (communes), les zones d'activité

Le thème d'intérêt pour le géocodage des adresses est celui du bâti, qui contient lui-même plusieurs classes :

- bâti indifférencié : bâtiments d'habitation, d'enseignement, de plus de 20 m²
- bâti remarquable : bâtiments de plus de 20 m² possédant une fonction autre qu'industrielle. Il s'agit des bâtiments administratifs, religieux, sportifs et relatifs aux transports
- bâti industriel : bâtiment de plus de 20 m² à caractère industriel, commercial ou agricole
- construction légère : structure légère non attachée au sol par l'intermédiaire de fondations (cabane, grange...)
- cimetière
- piste d'aérodrome
- réservoir : réservoir d'eau, de matière industrielle, de plus de 10 mètres de diamètre
- terrain de sport
- construction linéaire : barrage, mur anti-bruit...
- construction ponctuelle : de faible emprise et de grande hauteur (antenne, éolienne...)
- construction surfacique : ouvrage de grande surface lié au franchissement d'un obstacle par une voie de communication (barrage, écluse, pont...)

La classe d'intérêt pour géocoder les adresses était celle du bâti remarquable, qui contenait le bâtiment Mairie défini comme « édifice où se trouvent les services de l'administration municipale » et le bâtiment église défini comme « édifice religieux catholique de forme caractéristique ».

Cette base de données était disponible en projection Lambert-93 sur le territoire métropolitain.

La BDTOPO a été obtenue gratuitement dans le cadre de l'enseignement et de la recherche après inscription et téléchargée (295).

3.2.3.2 Méthode de géocodage

Parmi les 11 763 adresses saisies, 774 soit 7% étaient hors France métropolitaine et n'ont pas été géocodées pour des raisons de faisabilité. Le géocodage des 10 989 adresses situées en France métropolitaine a été réalisé en quatre étapes :

3.2.3.2.1 Première étape : géocodage par liaison avec la base de données Point Adresses de l'IGN

Le formulaire de saisie des adresses réalisé sous Access était relié à la base de données PointAdresse V2.1 de l'IGN (294). Pour chaque adresse saisie, quand elle existait dans PointAdresse, un identifiant permettant le lien avec la base lui était assigné. A la fin de la saisie, toutes les adresses retrouvées

dans PointAdresse (n=7322) ont été importées dans le logiciel SIG QGIS V14.3 et automatiquement géolocalisées par jointure attributaire avec la base PointAdresse sur l'identifiant commun.

3.2.3.2 Deuxième étape : géocodage par géocodeur en ligne

Les adresses n'ayant pas pu être géocodées lors de la première étape ont été géocodées par un géocodeur en ligne basé sur les données de Google Maps (296). Les adresses étaient collées sous un format défini comportant numéro, type et nom de voie, code postal, nom de ville et pays sur le site et un autre fichier excel était produit, avec, pour chaque adresse, les coordonnées latitude et longitude en degrés décimaux sous la projection WGS84, un code de précision du géocodage (numéro de voie ; voie ; commune), l'adresse réelle géocodée (en cas d'approximation ou si l'adresse saisie était inconnue) et un code erreur. Ces informations ont permis de voir que cet outil fonctionnait correctement pour les adresses ayant un numéro ou un nom de voie mais de manière plus aléatoire pour celles ne disposant que du nom de la commune. Grâce aux coordonnées latitude-longitude obtenus, des points ont été créés sous QGIS pour représenter les adresses sur une carte et permettre des analyses géographiques. La carte obtenue a été reprojctée en projection Lambert-93.

3.2.3.3 Troisième étape : Géocodage par la position du bâtiment Mairie dans la BD TOPO de l'IGN

Les adresses n'ayant pas pu être géocodées par les étapes précédentes étaient des adresses ne comportant que le nom de la commune ou des adresses anciennes ayant probablement disparu. L'emplacement des bâtiments Mairie de la BD TOPO a été utilisé pour géocoder ces adresses (295). Il n'existait qu'un bâtiment mairie par commune. Le choix de géocoder ces adresses sur l'emplacement de la mairie reposait sur l'hypothèse que la zone de la mairie dans les communes est souvent densément peuplée et fréquemment « centrale » et que la probabilité qu'un sujet ait habité près de cet emplacement dans la commune est importante.

Sous le logiciel QGIS, une jointure attributaire a été réalisée entre le fichier des adresses et la BD TOPO par le code INSEE des communes présent dans les deux bases de données et chaque adresse a été positionnée au centroïde du bâtiment mairie correspondant à la commune de l'adresse.

3.2.3.4 Quatrième étape : géocodage par la position du bâtiment Eglise dans la BD TOPO de l'IGN

Suivant la même méthodologie que pour la troisième étape, les adresses restantes ont été géocodées à l'aide des bâtiments Eglise de la BD TOPO.

La différence notable avec l'étape précédente est qu'il peut exister plusieurs églises par commune. Après avoir réalisé la jointure entre le fichier des adresses restantes et la BD TOPO sous QGIS, les

adresses pour lesquelles la commune contenait plusieurs églises ont été identifiées. Le choix s'est porté sur l'église qui était la plus entourée de bâtiments dans la BD TOPO dans l'hypothèse qu'elle se situait dans une zone plus peuplée.

3.2.3.2.5 Fin du géocodage

Les quatre fichiers créés suite aux quatre étapes de géocodage provenaient de sources différentes et avaient des contenus différents. Ils n'ont par conséquent pas pu être fusionnés en un seul fichier contenant les points représentant toutes les adresses sous QGIS.

Toutes les analyses spatiales présentées dans la suite de ce rapport auront été réalisées sur chaque fichier séparément.

3.3 Application des indicateurs spatiaux d'exposition aux pesticides

3.3.1 Méthode

3.3.1.1 Population d'étude

Elle était constituée des sujets de CERENAT. Seuls les sujets n'ayant pas de calendrier résidentiel ont été exclus. Pour chaque cas exclu, les deux témoins ont été exclus. En revanche, lorsqu'un témoin devait être exclu, la paire cas-témoin restante était conservée.

3.3.1.2 Calcul des indicateurs d'exposition

3.3.1.2.1 Périodes et durée d'exposition

3.3.1.2.1.1 CORINE Land Cover

La version la plus ancienne de CORINE Land Cover datant de 1990, nous avons décidé de ne pas estimer l'exposition des domiciles habités avant 1985 en posant l'hypothèse que les cultures n'avaient pas suffisamment été modifiées en 5 ans pour modifier de façon importante l'exposition aux pesticides en résultant (216).

Selon cette hypothèse, la base CLC 1990 a été utilisée pour les domiciles habités entre 1985 et 1995 et la base CLC 2000 a été utilisée pour les domiciles habités entre 1996 et 2006 (fin de l'étude CERENAT). Au vu de la période d'étude, les bases CLC 2006 et 2012 n'ont pas été utilisées.

La durée d'exposition a été calculée pour chaque période comme « date de départ – date d'arrivée +1 ». Comme les dates d'arrivée et de départ pouvaient être identiques, nous avons rajouté +1 pour que la durée ne soit pas égale à zéro.

Pour les derniers domiciles habités, la durée d'exposition a été censurée à droite par la date de diagnostic du cas. L'exposition n'a pas été prise en compte dans l'année précédant le diagnostic pour toutes les analyses. Nous avons également calculé des durées d'exposition excluant les 2 ans et les 5 ans avant le diagnostic pour des analyses complémentaires afin de tenir compte d'une latence entre l'exposition et l'effet de santé

La durée d'exposition a été calculée avec les dates d'origine et les dates imputées séparément. Les adresses non géocodées et les adresses ayant des dates manquantes ont été considérées comme ayant une durée d'exposition égale à zéro.

3.3.1.2.1.2 Recensements agricoles

Le même raisonnement concernant les périodes d'exposition que pour les données de CORINE Land Cover a été suivi. Les recensements agricoles ayant été réalisés dès 1970, l'exposition environnementale aux pesticides basée sur ces données a été estimée pour les domiciles habités à partir de 1965 (217). Le recensement agricole de 1970 a été utilisé pour les domiciles habités entre 1965 et 1975 ; celui de 1979 pour les domiciles habités entre 1976 et 1985 ; celui de 1988 pour les domiciles habités entre 1986 et 1995 et celui de 2000 pour les domiciles habités entre 1996 et 2006. Le RA 2010 n'a pas été utilisé compte tenu des dates de l'enquête (entretiens en 2004-2006).

Les durées d'exposition ont été calculées de la même façon que pour les données de CORINE Land Cover.

3.3.1.2.2 Calcul de scores d'exposition à partir des indicateurs spatiaux

Chaque indicateur d'exposition aux pesticides décrit dans le paragraphe 2.6.3.2 (indicateurs surface CLC basés sur les zones tampon de 500 et 1000 mètres, indicateur distance CLC et l'indicateur surface RA) a été calculé pour chaque adresse géocodée et chaque période des bases de données correspondantes selon les périodes d'exposition définies au paragraphe précédent.

Pour chaque adresse et chaque période, l'indicateur a été multiplié par la durée d'exposition basée sur les dates de départ et d'arrivées des adresses. Les scores obtenus par période ont ensuite été sommés pour obtenir un indicateur d'exposition sur la période totale (1985-2006 pour les données CLC et 1965-2006 pour les données RA).

Les scores par adresse ont ensuite été sommés par sujet pour obtenir les scores individuels d'exposition environnementale aux pesticides sur l'ensemble des adresses résidentielles géocodées du sujet.

Au final, le score d'exposition « surface CLC » calculé avec la zone-tampon de 500 mètres et le score « surface RA », tous deux calculés avec les dates de départ et d'arrivée imputées, par culture ont été utilisés dans les analyses principales.

Ces scores ont été utilisés dans les analyses sous différentes formes :

- Numérique
- Binaire : exposé (score > 0)/non exposé (score=0)
- Catégorisé selon le 75^{ème} percentile de la distribution des scores non nuls : fortement exposé (score > P75)/moyennement exposé (0 < score < P75)/non exposé (score = 0)

- Catégorisé selon le 95^{ème} percentile de la distribution des scores non nuls : fortement exposé (score>P95)/moyennement exposé (0<score<P95)/non exposé (score = 0)

D'autres scores ont été utilisés pour les analyses secondaires :

- les scores « surface CLC » calculés avec la zone-tampon de 1000 mètres, avec les dates originales (sans imputation de date), avec non prise en compte des 2 ans avant le diagnostic et avec non prise en compte des 5 ans avant le diagnostic
- le score « distance CLC »
- les scores « surface RA » calculés sur la période 1985-2006 pour les trois cultures et pour les vergers, excluant les fruits à pépins et à coques sur la période 1965-2006 (car manquants dans les données des recensements 1970 et 1979)

3.3.1.3 Facteurs de confusion potentiels

Les facteurs de confusion potentiels suivants ont été pris en compte dans l'analyse : le niveau d'études (primaire ou secondaire vs lycée ou université) ; la consommation de tabac (en paquets-années) ; la consommation d'alcool (aucune, normale, excessive) ; l'utilisation d'un téléphone mobile (durée cumulée des appels).

L'exposition professionnelle aux pesticides était définie comme avoir réalisé des tâches de traitement sur des cultures, espaces verts, bois (exposition directe) ou avoir été en contact avec des cultures, espaces verts, bois, surfaces traités (exposition indirecte) dans au moins un emploi.

3.3.1.4 Analyse

Les données ont été censurées à la date de diagnostic du cas. L'exposition résidentielle aux pesticides n'était pas prise en compte dans l'année précédant cette date. L'analyse a été réalisée sur la population toutes tumeurs cérébrales et sur gliomes et méningiomes séparément.

L'exposition résidentielle aux pesticides a été estimée à l'aide des scores « surface CLC » et « surface RA » utilisés sous forme numérique, binaire et catégorisée sur les 75^{ème} et 95^{ème} percentiles, pour les cultures de céréales, vignes et vergers. Les catégories de référence correspondaient aux sujets n'ayant été exposés dans aucun domicile de leur calendrier résidentiel. La corrélation entre les scores « distance CLC » et « surface CLC » a été analysée par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson.

Une régression logistique conditionnelle pour données appariées a été utilisée pour estimer les Odds Ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les tests statistiques réalisés étaient des tests bilatéraux et nous avons présenté le résultat d'un test global pour chaque catégorie.

Les variables d'ajustement significatives au seuil de 25% dans l'analyse univariée ont été conservées dans les modèles multivariés et ont ensuite été sélectionnées selon une régression pas à pas descendante selon la significativité des associations et les modifications des estimations (297). Chaque indicateur d'exposition a été analysé séparément et ajusté sur les facteurs potentiels de confusion.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées uniquement à partir du score « surface CLC » et sur la population toutes tumeurs cérébrales. La première a utilisé le score « surface CLC » basé sur une zone tampon de 1000 mètres. Les suivantes ont utilisé le score « surface CLC » ne prenant pas en compte les 2 ans puis les 5 ans précédant le diagnostic. L'analyse suivante a exclu les sujets ayant au moins une adresse non géocodée ou pour laquelle il manquait des dates d'arrivée ou de départ. Nous avons également étudié les scores calculés avec les dates d'origine (dates non imputées). Enfin, la dernière analyse a pris en compte la co-exposition à une autre culture.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

3.3.2 Résultats

3.3.2.1 Résultats du géocodage

A partir des calendriers résidentiels remplis par les sujets de CERENAT, 11763 adresses ont été saisies et parmi elles 774 soit 7% n'ont pas pu être géocodées car elles se situaient hors France Métropolitaine. La méthode de géocodage la plus utilisée était celle utilisant la base de données Point Adresse de l'IGN suivie par la localisation au bâtiment Mairie et par l'utilisation du géocodeur en ligne (Tableau 18).

Lors de la saisie, presque la moitié des adresses avaient un numéro de rue contre un peu plus d'un tiers après le géocodage. Environ 20% des adresses ayant au moins un nom de rue sur le calendrier résidentiel ont été géocodées au niveau de la commune. Les adresses ont été géocodées de façon plus précise par la méthode Point Adresse, suivie de la méthode du géocodeur en ligne (Tableau 19).

Les adresses anciennes, c'est-à-dire habitée avant 1965, représentaient 37% des adresses géocodées totales et la moitié des adresses les moins précises. Les adresses imprécises étaient plus souvent rurales que les adresses précises (Tableau 20).

Tableau 18 : Nombre d'adresses selon la méthode de géocodage utilisée. CERENAT, 2004-2006, France

| | Méthode de géocodage | |
|--------------------|----------------------|------|
| | n | % |
| Point Adresse | 7322 | 62,3 |
| Mairie | 3392 | 28,8 |
| Géocodeur en ligne | 234 | 2,0 |
| Eglise | 41 | 0,4 |
| Non géocodé | 774 | 6,6 |

Tableau 19 : Précision des adresses lors du recueil et après géocodage, au total et selon les méthodes de géocodage. CERENAT, 2004-2006, France

| | Précision des adresses | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------------|------|---------------|------|--------|-------|-----------|------|--------|-------|
| | Au total | | Point Adresse | | Mairie | | Géocodeur | | Eglise | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| A la saisie | | | | | | | | | | |
| Numéro de voie | 5138 | 46,8 | 4806 | 65,6 | 294 | 8,7 | 35 | 15,0 | 3 | 7,3 |
| Nom de voie | 4395 | 40,0 | 2516 | 34,4 | 1725 | 50,9 | 148 | 63,2 | 21 | 51,2 |
| Commune | 1456 | 13,3 | 0 | 0,0 | 1373 | 40,5 | 51 | 21,8 | 17 | 41,5 |
| Après géocodage | | | | | | | | | | |
| Numéro de voie | 3985 | 36,3 | 3948 | 53,9 | 0 | 0,0 | 41 | 17,5 | 0 | 0,0 |
| Nom de voie | 3503 | 31,9 | 3374 | 46,1 | 0 | 0,0 | 129 | 55,1 | 0 | 0,0 |
| Commune | 3501 | 31,9 | 0 | 0,0 | 3392 | 100,0 | 64 | 27,4 | 41 | 100,0 |

Tableau 20 : Descriptif des adresses selon la précision du géocodage. CERENAT, 2004-2006, France

| | Caractéristiques des adresses | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|------|----------------|------|-------------|------|---------|------|
| | Au total | | Numéro de voie | | Nom de voie | | Commune | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Adresse ancienne (<1965) | | | | | | | | |
| Non | 6898 | 63,0 | 2964 | 74,5 | 2223 | 63,6 | 1711 | 49,3 |
| Oui | 4045 | 37,0 | 1013 | 25,5 | 1272 | 36,4 | 1760 | 50,7 |
| Localisation de l'adresse | | | | | | | | |
| Urbaine | 8500 | 77,4 | 3571 | 89,6 | 3016 | 86,1 | 1913 | 54,6 |
| Rurale | 2489 | 22,7 | 414 | 10,4 | 487 | 13,9 | 1588 | 45,4 |

3.3.2.2 Descriptif de la population

L'étude CERENAT comptait au total 596 cas et 1192 témoins. Après exclusion des cas de neurinomes (n=42), de tumeurs médullaires (n=50), de lymphomes et autres tumeurs non spécifiées (n=56) et 2 cas sans calendrier résidentiel ainsi que les témoins qui leur étaient appariés, l'analyse a porté sur 1 470 sujets : 490 cas et 980 témoins. Les cas étaient des gliomes dans 56% des cas (n=273) et des méningiomes dans 44% des cas (n=217).

Pour la suite, en dehors des spécifications « cas » ou « témoins », nous parlerons de la population « toutes tumeurs cérébrales » pour l'ensemble de la population analysée, cas et témoins appariés, de « gliomes » pour la sous-population des cas atteints de gliomes et leurs témoins et de « méningiomes » pour la sous-population de cas atteints de méningiomes et leurs témoins.

Les principales caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 21. L'âge moyen au diagnostic était de 58 ans (55 ans pour les gliomes et 60 ans pour les méningiomes). Les femmes représentaient 57% de la population (42% chez les gliomes et 76% chez les méningiomes). Le niveau d'études était plus faible chez les cas que chez les témoins ($p < 10^{-3}$).

Parmi les 1470 sujets, 292 (20%) avaient au moins une adresse de leur calendrier résidentiel qui n'avait pas pu être géocodée, 86 (5%) avaient une ou plusieurs adresses censurées (pour lesquelles la date d'arrivée était supérieure à la date index) et 11 (1%) avaient plusieurs dates d'arrivée ou de départ manquantes, empêchant le calcul des indicateurs d'exposition. La durée moyenne d'habitation dans les domiciles non géocodés était de 13 ± 12 ans avec un maximum de 53 ans. Tous les sujets avaient au moins une adresse géocodée et moins de 5% des sujets avaient plus de 3 adresses non géocodées.

Tableau 21 : Description de la population d'étude par type de tumeur cérébrale. CERENAT, 2004-2006, France

| | Toutes tumeurs cérébrales | | | Gliomes | | | Méningiomes | | |
|---|---------------------------|------------|-----------------|-------------|------------|-----------------|-------------|------------|-----------------|
| | Cas (n=490) | | Témoins (n=980) | Cas (n=273) | | Témoins (n=546) | Cas (n=217) | | Témoins (n=434) |
| | N* | n (%) | n (%) | N* | n (%) | n (%) | N* | n (%) | n (%) |
| Age au diagnostic (moy±ET) | 1470 | 57,6±14,4 | 57,5±14,2 | 819 | 55,4±16,0 | 55,4±15,8 | 651 | 60,3±11,5 | 60,2±11,5 |
| Genre | 1470 | | | 819 | | | 651 | | |
| Homme | | 211 (43,1) | 422 (43,1) | | 158 (57,9) | 316 (57,9) | | 53 (24,4) | 106 (24,4) |
| Femme | | 279 (56,9) | 558 (56,9) | | 115 (42,1) | 230 (42,1) | | 164 (75,6) | 328 (75,6) |
| Questionnaire simplifié (pour les proches) | 1470 | 75 (15,3) | 150 (15,3) | 819 | 63 (23,0) | 126 (23,0) | 651 | 12 (5,5) | 24 (5,5) |
| Niveau d'éducation | 1469 | | | 818 | | | 651 | | |
| Primaire ou secondaire | | 306 (62,6) | 505 (51,5) | | 160 (58,8) | 261 (47,8) | | 146 (67,3) | 244 (56,2) |
| Lycée ou université | | 183 (37,4) | 475 (48,5) | | 112 (41,2) | 285 (52,2) | | 71 (32,7) | 190 (43,8) |
| Tabagisme (paquets-années) | 1460 | | | 811 | | | 649 | | |
| 0 | | 229 (47,1) | 486 (49,9) | | 111 (41,3) | 250 (46,1) | | 118 (54,4) | 236 (54,6) |
|]0-10[| | 94 (19,3) | 195 (20) | | 54 (20,1) | 123 (22,7) | | 40 (18,4) | 72 (16,7) |
|]10-20[| | 56 (11,5) | 121 (12,4) | | 36 (13,4) | 66 (12,2) | | 20 (9,2) | 55 (12,7) |
| ≥20 | | 107 (22) | 172 (17,7) | | 68 (25,2) | 103 (19,0) | | 39 (18,0) | 69 (16,0) |
| Consommation d'alcool | 1245 | | | 630 | | | 615 | | |
| Non | | 209 (50,4) | 268 (32,3) | | 102 (48,6) | 121 (28,8) | | 107 (52,2) | 147 (35,8) |
| Modérée | | 172 (41,5) | 456 (54,9) | | 89 (42,4) | 238 (56,7) | | 83 (40,5) | 218 (53,2) |
| Excessive | | 34 (8,2) | 106 (12,8) | | 19 (9,0) | 61 (14,5) | | 15 (7,3) | 45 (11,0) |
| Exposition professionnelle aux pesticides | 1470 | | | 819 | | | 651 | | |
| Non | | 293 (59,8) | 506 (51,6) | | 156 (56,0) | 273 (50,0) | | 140 (64,5) | 233 (53,7) |
| Directe | | 54 (11,0) | 80 (8,2) | | 39 (14,3) | 52 (9,5) | | 15 (6,9) | 28 (6,4) |
| Indirecte | | 143 (29,2) | 394 (40,2) | | 81 (29,7) | 221 (40,5) | | 62 (28,6) | 173 (39,9) |
| Utilisation du téléphone portable | 1402 | | | 778 | | | 624 | | |
| Non | | 246 (53,6) | 481 (51) | | 115 (45,3) | 239 (45,6) | | 131 (63,9) | 242 (57,8) |
| Durée cumulée des appels <896h | | 173 (37,7) | 419 (44,4) | | 113 (44,5) | 254 (48,5) | | 60 (29,3) | 165 (39,4) |
| Durée cumulée des appels ≥896h | | 40 (8,7) | 43 (4,6) | | 26 (10,2) | 31 (5,9) | | 14 (6,8) | 12 (2,8) |
| Délai entre le diagnostic et l'enquête (années) (moy±ET) | 1470 | 0,8±0,8 | 1,9±0,8 | 819 | 0,9±0,9 | 2,0±0,9 | 651 | 0,7±0,7 | 1,8±0,7 |

*données disponibles pour l'analyse

3.3.2.3 Exposition résidentielle aux pesticides, analyses principales

3.3.2.3.1 Descriptif

En utilisant les données de CORINE Land Cover, l'exposition aux céréales, vignes et vergers au cours de la période 1985-2006, (basée sur les indicateurs « surface CLC » calculés dans un rayon de 500 m) concernait respectivement 35%, 28% et 1% de la population tandis qu'en utilisant les données du recensement agricole, sur la période 1965-2006, l'exposition aux céréales, vignes et vergers SAU (basée sur les indicateurs « surface SAU » calculés à l'échelle communale) concernait 88%, 61% et 35% de la population.

Le Tableau 22 représente le descriptif de l'exposition résidentielle aux pesticides à partir de ces deux indicateurs. De façon générale, quelle que soit la culture, l'exposition basée sur les scores CLC était plus faible que celle basée sur les scores SAU, particulièrement pour les vergers.

L'exposition aux céréales et aux vergers était comparable chez les cas et chez les témoins que ce soit pour les indicateurs CLC et SAU mais l'exposition aux vignes avec l'indicateur CLC était plus élevée chez les témoins que chez les cas (26% contre 30%).

Tableau 22 : Descriptif de l'exposition résidentielle aux pesticides. CERENAT, 2004-2006, France.

| | Toutes tumeurs cérébrales | | Gliomes | | Méningiomes | | |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|--|
| | Cas (n=490) | Témoins (n=980) | Cas (n=273) | Témoins (n=546) | Cas (n=217) | Témoins (n=434) | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Exposition aux céréales CLC | | | | | | | |
| Oui | 174 (35,5) | 333 (34,0) | 100 (36,6) | 185 (33,9) | 74 (34,1) | 148 (34,1) | |
| > P75 | 36 (7,4) | 85 (8,7) | 19 (7,0) | 41 (7,5) | 17 (7,8) | 44 (10,1) | |
| >P95 | 8 (1,6) | 15 (1,5) | 5 (1,8) | 6 (1,1) | 3 (1,4) | 9 (2,1) | |
| Exposition aux céréales SAU | | | | | | | |
| Oui | 432 (88,2) | 863 (88,1) | 234 (85,7) | 483 (88,5) | 198 (91,2) | 380 (87,6) | |
| > P75 | 127 (25,9) | 209 (21,3) | 67 (24,5) | 115 (21,1) | 60 (27,7) | 94 (21,7) | |
| >P95 | 29 (5,9) | 42 (4,3) | 17 (6,2) | 21 (3,9) | 12 (5,5) | 21 (4,8) | |
| Exposition aux vignes CLC | | | | | | | |
| Oui | 125 (25,5) | 292 (29,8) | 72 (26,4) | 166 (30,4) | 53 (24,4) | 126 (29) | |
| > P75 | 36 (7,4) | 68 (6,9) | 22 (8,1) | 38 (7,0) | 14 (6,5) | 30 (6,9) | |
| >P95 | 10 (2,0) | 12 (1,2) | 6 (2,2) | 7 (1,3) | 4 (1,8) | 5 (1,2) | |
| Exposition aux vignes SAU | | | | | | | |
| Oui | 296 (60,4) | 596 (60,8) | 164 (60,1) | 339 (62,1) | 132 (60,8) | 257 (59,2) | |
| > P75 | 70 (14,3) | 165 (16,8) | 42 (15,4) | 97 (17,8) | 28 (12,9) | 68 (15,7) | |
| >P95 | 13 (2,7) | 38 (3,9) | 8 (2,9) | 25 (4,6) | 5 (2,3) | 13 (3,0) | |
| Exposition aux vergers CLC | | | | | | | |
| Oui | 4 (0,8) | 17 (1,7) | 4 (1,5) | 8 (1,5) | 0 (0,0) | 9 (2,1) | |
| > P75 | 2 (0,4) | 3 (0,3) | 2 (0,7) | 2 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,2) | |
| >P95 | 0 (0,0) | 2 (0,2) | 0 (0,0) | 1 (0,2) | 0 (0,0) | 1 (0,2) | |
| Exposition aux vergers SAU | | | | | | | |
| Oui | 165 (33,7) | 345 (35,2) | 97 (35,5) | 196 (35,9) | 68 (31,3) | 149 (34,3) | |
| > P75 | 44 (9,0) | 85 (8,7) | 29 (10,6) | 52 (9,5) | 15 (6,9) | 33 (7,6) | |
| >P95 | 12 (2,5) | 12 (1,2) | 8 (2,9) | 9 (1,7) | 4 (1,8) | 3 (0,7) | |

3.3.2.3.2 *Corrélation entre les différents scores d'exposition*

Les scores surface et distance CLC n'étaient pas fortement corrélés pour la vigne et les céréales, avec des coefficients de corrélation de 0,58 et 0,47 mais étaient davantage corrélés pour les vergers ($\rho=0,88$) (Tableau 23).

Les scores surface CLC et RA principaux n'étaient pas fortement corrélés pour les céréales et la vigne ($\rho=0,36$ et 0,58) et très peu corrélés pour les vergers ($\rho=0,04$).

Les scores surface RA basés sur la période 1965-2006 et ceux basés sur la période 1985-2006 avaient une bonne corrélation pour les trois cultures étudiées.

Nous avons étudié la corrélation entre le score RA verger comprenant toutes les données disponibles entre 1985 et 2006 et un score excluant les fruits à pépin et coque, non disponibles avant 1985. La corrélation entre ces deux scores était bonne ($\rho=0,85$).

Tableau 23 : Corrélation entre les différents scores d'exposition environnementale aux pesticides. CERENAT, 2004-2006 France.

| | Coefficient de corrélation |
|---|-----------------------------------|
| Score surface * distance CLC | |
| Céréales | 0,58 |
| Vignes | 0,47 |
| Vergers | 0,89 |
| Score surface RA * Surface CLC | |
| Céréales | 0,36 |
| Vignes | 0,58 |
| Vergers | 0,04 |
| Score surface RA total*1985-2006 | |
| Céréales | 0,85 |
| Vignes | 0,91 |
| Vergers | 0,80 |

3.3.2.3.3 Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés en Annexe 2.

▪ Céréales

Concernant l'exposition aux céréales, les scores numériques SAU et CLC ne retrouvaient aucune association avec les tumeurs cérébrales et les gliomes sauf pour le score céréales SAU qui était significativement associé aux méningiomes (OR 1,04 IC95% [1,00-1,08]). Une association existait de façon non significative entre le score SAU binaire et les méningiomes (OR 1,56 IC95% [0,88-2,78]) et entre le score CLC binaire et les gliomes (OR 1,18 IC95% [0,83-1,69]). Une association non significative était retrouvée entre les expositions CLC inférieures au 75^{ème} percentile et les tumeurs cérébrales (OR 1,15 IC95% [0,86-1,53]) ou les gliomes (OR 1,22 IC95% [0,84-1,76]). Aucune association n'était retrouvée pour les méningiomes et pour les expositions supérieures au 75^{ème} percentile. Une association était retrouvée entre les expositions SAU supérieures au 75^{ème} percentile et les tumeurs cérébrales (OR 1,27 IC95% [0,84-1,92]) ou les méningiomes (OR 2,04 IC95% [1,05-3,94]). Cette dernière était significative. Aucune association n'était retrouvée pour les gliomes.

Une association non significative était retrouvée entre les expositions CLC supérieures au 95^{ème} percentile et les tumeurs cérébrales (OR 1,19 IC95% [0,45-3,13]) et les gliomes (OR 2,53 IC95% [0,54-11,99]). Aucune association n'était retrouvée pour les méningiomes. Une association non significative était également retrouvée entre les expositions SAU supérieures au 95^{ème} percentile et les tumeurs cérébrales (OR 1,43 IC95% [0,79-2,61]), les gliomes (OR 1,27 IC95% [0,58-2,79]) et les méningiomes (OR 1,83 IC95% [0,71-4,74]).

▪ Vignes

Aucune association n'était retrouvée entre les scores numériques CLC et les tumeurs cérébrales mais une association significative était retrouvée entre le score numérique SAU et les tumeurs cérébrales (OR 0,98 IC95% [0,97-0,99]). Cette association n'était pas retrouvée avec les gliomes et les méningiomes. Le score binaire CLC était associé avec une diminution du risque de tumeur cérébrale de façon significative (OR 0,74 IC95% [0,55-0,99]), de gliome (OR 0,74 IC95% [0,49-1,10]) et de méningiome (OR 0,74 IC95% [0,48-1,15]) de façon non significative. Le score binaire SAU était associé à une diminution du risque de gliome non significative (OR 0,75 IC95% [0,43-1,30]) et à une augmentation du risque de méningiome non significative (OR 1,26 IC95% [0,68-2,33]). Aucune association n'était retrouvée avec les tumeurs cérébrales. L'exposition CLC inférieure au 75^{ème} percentile était associée à une diminution significative du risque de tumeur cérébrale (OR 0,67 IC95% [0,48-0,93]) et à une diminution non significative du risque de gliome (OR 0,65 IC95% [0,42-1,02]) et de méningiome (OR 0,71 IC95% [0,44-1,15]). L'exposition SAU supérieure au 75^{ème} percentile était

associée à une diminution du risque de tumeur cérébrale (OR 0,76 IC95% [0,46-1,26]) et de gliome (OR 0,63 IC95% [0,32-1,23]) tandis que l'exposition SAU inférieure au 75^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de méningiome (OR 1,29 IC95% [0,70-2,40]). L'exposition CLC supérieure au 95^{ème} percentile était associée à une augmentation non significative du risque de tumeur cérébrale (OR 1,44 IC95% [0,62-3,37]), de gliome (OR 1,50 IC95% [0,50-4,52]) et de méningiome (OR 1,38 IC95% [0,37-5,21]). L'exposition SAU supérieure au 95^{ème} percentile était associée à une diminution du risque de tumeurs cérébrales (OR 0,63 IC95% [0,30-1,34]) et de gliome (OR 0,48 IC95% [0,18-1,26]) tandis que l'exposition SAU inférieure au 95^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de méningiome (OR 1,26 IC95% [0,68-2,34]).

- *Vergers*

Le score numérique CLC était associé à une diminution du risque de tumeurs cérébrales (OR 0,68 IC95% [0,24-1,94]) mais pas aux gliomes. Le score numérique SAU était associé à une augmentation du risque de méningiome (OR 1,26 IC95% [0,66-2,41]) mais pas aux tumeurs cérébrales ou aux gliomes. Le score binaire CLC était également associé à une diminution du risque de tumeurs cérébrales (OR 0,46 IC95% [0,15-1,39]) mais pas aux gliomes et le score binaire SAU n'était pas associé aux tumeurs cérébrales, gliomes ou méningiomes. L'exposition CLC supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de tumeur cérébrale (OR 1,20 IC95% [0,20-7,20]) et de gliome (OR 1,92 IC95% [0,27-13,71]). L'exposition SAU supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une augmentation modérée du risque de gliome (OR 1,12 IC95% [0,61-2,03]) et à une diminution du risque de méningiome (OR 0,75 IC95% [0,33-1,68]). L'exposition SAU supérieure au 95^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de tumeur cérébrale (OR 2,05 IC95% [0,82-5,11]), de gliome (OR 1,88 IC95% [0,64-5,51]) et de méningiome (OR 2,79 IC95% [0,48-16,36]).

3.3.2.3.4 Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 24.

- *Céréales*

Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, les scores numériques SAU et CLC ne retrouvaient aucune association avec les tumeurs cérébrales, les gliomes et les méningiomes. Une association existait entre le score CLC binaire et les gliomes (OR 1,18 IC95% [0,73-1,90]) et entre le score SAU binaire et les tumeurs cérébrales (OR 1,40 IC95% [0,88-2,22]) ainsi que les méningiomes (OR 1,84 IC95% [0,94-3,62]). L'exposition CLC supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de gliome (OR 1,21 IC95% [0,53-2,77]) et l'exposition SAU supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de tumeur cérébrale (OR 1,74 IC95% [1,03-2,92]), de gliome (OR 1,29 IC95% [0,63-2,67]) et de méningiome (OR 2,40 IC95% [1,10-5,25]) avec une augmentation du risque avec l'exposition suggérant une relation dose-effet. L'exposition CLC supérieure au 95^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de tumeur cérébrale (OR 1,18 IC95% [0,40-3,54]) et de gliome (OR 6,97 IC95% [0,64-75,49]) avec une augmentation du risque avec l'exposition suggérant une relation dose-effet. L'exposition SAU supérieure au 95^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de tumeur cérébrale (OR 1,85 IC95% [0,87-3,93]), de gliome (OR 1,95 IC95% [0,68-5,59]) et de méningiome (OR 1,84 IC95% [0,60-5,65]) avec une augmentation du risque avec l'exposition suggérant une relation dose-effet pour les tumeurs cérébrales et les gliomes.

- *Vignes*

Aucune association n'était retrouvée entre les scores numériques CLC ou SAU et les tumeurs cérébrales. Le score binaire CLC était associé avec une diminution du risque de tumeur cérébrale (OR 0,75 IC95% [0,52-1,09]), de gliomes (OR 0,78 IC95% [0,46-1,32]) et de méningiome (OR 0,72 IC95% [0,42-1,23]). Le score binaire SAU était associé à une augmentation modérée du risque de méningiome (OR 1,12 IC95% [0,56-2,24]). L'exposition CLC supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une diminution modérée du risque de tumeur cérébrale (OR 0,85 IC95% [0,48-1,48]) et à une diminution du risque de gliome (OR 0,79 IC95% [0,37-1,69]). L'exposition SAU supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une diminution du risque de gliome (OR 0,79 IC95% [0,32-1,97]) et de méningiome (OR 0,74 IC95% [0,30-1,81]) tandis que l'exposition SAU inférieure au 75^{ème} percentile était associée à une augmentation modérée du risque de méningiome (OR 1,13 IC95% [0,56-2,25]). Les résultats obtenus avec l'exposition CLC supérieure au 95^{ème} percentile étaient comparables à ceux obtenus avec le 75^{ème} percentile excepté pour le méningiome pour lequel on retrouvait une augmentation du risque (OR 1,91 IC95% [0,42-8,74]). L'exposition SAU supérieure au

95^{ème} percentile était associée à une diminution du risque de tumeurs cérébrales (OR 0,66 IC95% [0,25-1,70]) et de gliome (OR 0,50 IC95% [0,14-1,78]).

- *Vergers*

Le score numérique CLC était associé à une diminution du risque de tumeur cérébrale (OR 0,68 IC95% [0,24-1,94]) et à une augmentation du risque de gliome (OR 2,62 IC95% [0,34-20,22]). Le score numérique SAU était associé à une augmentation modérée du risque de méningiome (OR 1,12 IC95% [0,53-2,36]) mais pas aux tumeurs cérébrales ou aux gliomes. Le score binaire CLC était également associé à une diminution du risque de tumeurs cérébrales (OR 0,33 IC95% [0,09-1,18]) mais pas aux gliomes et le score binaire SAU n'était pas associé aux tumeurs cérébrales, gliomes ou méningiomes. L'exposition CLC supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de tumeur cérébrale (OR 1,49 IC95% [0,15-15,17]) et de gliome (OR 2,74 IC95% [0,23-32,86]) avec une augmentation du risque avec l'exposition suggérant une relation dose-effet. L'exposition SAU supérieure au 75^{ème} percentile était associée à une diminution du risque de méningiome (OR 0,71 IC95% [0,29-1,73]). L'exposition SAU supérieure au 95^{ème} percentile était associée à une augmentation du risque de tumeur cérébrale (OR 2,54 IC95% [0,72-9,00]), de gliome (OR 1,57 IC95% [0,31-7,89]) et de méningiome (OR 5,69 IC95% [0,51-63,88]) avec une augmentation du risque avec l'exposition suggérant une relation dose-effet.

Tableau 24 : Analyses ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux pesticides estimée par les scores de surface et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France

| | Toutes tumeurs cérébrales* | | | | Gliomes* | | | | Méningiomes* | | | |
|---|----------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=196) | T (n=401) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=193) | T (n=394) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] |
| Exposition aux céréales CLC | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 468 | 795 | 1,01 [0,95-1,07] | 0,767 | 196 | 401 | 1,05 [0,96-1,16] | 0,267 | 193 | 394 | 0,98 [0,91-1,06] | 0,665 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,660 | | | | 0,510 | | | | 0,805 |
| Non | 250 | 526 | Référence | | 124 | 267 | Référence | | 126 | 259 | Référence | |
| Oui | 139 | 269 | 1,08 [0,76-1,53] | | 72 | 134 | 1,18 [0,73-1,90] | | 67 | 135 | 1,07 [0,64-1,79] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,779 | | | | 0,802 | | | | 0,613 |
| Non | 250 | 647 | Référence | | 124 | 267 | Référence | | 126 | 259 | Référence | |
| ≤ P75 | 111 | 205 | 1,10 [0,78-1,57] | | 58 | 107 | 1,17 [0,71-1,92] | | 53 | 98 | 1,12 [0,66-1,90] | |
| > P75 | 28 | 64 | 0,95 [0,53-1,69] | | 14 | 27 | 1,21 [0,53-2,77] | | 14 | 37 | 0,78 [0,34-1,80] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,895 | | | | 0,265 | | | | 0,740 |
| Non | 250 | 647 | Référence | | 124 | 267 | Référence | | 126 | 259 | Référence | |
| ≤ P95 | 133 | 257 | 1,08 [0,76-1,53] | | 69 | 131 | 1,16 [0,72-1,88] | | 64 | 126 | 1,08 [0,65-1,82] | |
| > P95 | 6 | 12 | 1,18 [0,40-3,54] | | 3 | 3 | 6,97 [0,64-75,49] | | 3 | 9 | 0,64 [0,15-2,79] | |
| Exposition aux céréales SAU | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 468 | 795 | 1,03 [1,00-1,06] | 0,064 | 196 | 401 | 1,02 [0,98-1,06] | 0,412 | 193 | 394 | 1,04 [1,00-1,08] | 0,067 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,153 | | | | 0,915 | | | | 0,074 |
| Non | 40 | 91 | Référence | | 24 | 40 | Référence | | 16 | 51 | Référence | |
| Oui | 349 | 704 | 1,40 [0,88-2,22] | | 172 | 361 | 1,04 [0,54-2,00] | | 117 | 343 | 1,85 [0,94-3,62] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,076 | | | | 0,364 | | | | 0,085 |
| Non | 40 | 91 | Référence | | 24 | 40 | Référence | | 16 | 51 | Référence | |
| ≤ P75 | 244 | 528 | 1,29 [0,81-2,07] | | 120 | 272 | 0,93 [0,47-1,83] | | 124 | 256 | 1,72 [0,87-3,40] | |
| > P75 | 105 | 176 | 1,74 [1,03-2,92] | | 52 | 89 | 1,29 [0,63-2,67] | | 53 | 87 | 2,40 [1,10-5,25] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,238 | | | | 0,319 | | | | 0,203 |
| Non | 40 | 91 | Référence | | 24 | 40 | Référence | | 16 | 51 | Référence | |
| ≤ P95 | 328 | 669 | 1,38 [0,87-2,19] | | 161 | 346 | 0,98 [0,50-1,91] | | 167 | 323 | 1,85 [0,94-3,62] | |
| > P95 | 21 | 35 | 1,85 [0,87-3,93] | | 11 | 15 | 1,95 [0,68-5,59] | | 10 | 20 | 1,84 [0,60-5,65] | |

A continuer page suivante

| | Toutes tumeurs cérébrales* | | | | Gliomes* | | | | Méningiomes* | | | |
|---|----------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=196) | T (n=401) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=193) | T (n=394) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] |
| Exposition aux vignes CLC | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 468 | 795 | 0,99 [0,95-1,03] | 0,590 | 196 | 401 | 0,98 [0,93-1,04] | 0,494 | 193 | 394 | 1,00 [0,94-1,07] | 0,913 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,130 | | | | 0,353 | | | | 0,226 |
| Non | 289 | 550 | Référence | | 142 | 269 | Référence | | 147 | 281 | Référence | |
| Oui | 100 | 245 | 0,75 [0,52-1,09] | | 54 | 132 | 0,78 [0,46-1,32] | | 46 | 113 | 0,72 [0,42-1,23] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,276 | | | | 0,648 | | | | 0,397 |
| Non | 289 | 550 | Référence | | 142 | 269 | Référence | | 147 | 281 | Référence | |
| ≤ P75 | 74 | 188 | 0,72 [0,48-1,08] | | 39 | 102 | 0,77 [0,43-1,40] | | 35 | 86 | 0,67 [0,37-1,20] | |
| > P75 | 26 | 57 | 0,85 [0,48-1,48] | | 15 | 30 | 0,79 [0,37-1,69] | | 11 | 27 | 0,91 [0,38-2,16] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,244 | | | | 0,649 | | | | 0,172 |
| Non | 289 | 550 | Référence | | 142 | 269 | Référence | | 147 | 281 | Référence | |
| ≤ P95 | 92 | 234 | 0,73 [0,50-1,07] | | 50 | 125 | 0,78 [0,45-1,35] | | 42 | 109 | 0,68 [0,40-1,17] | |
| > P95 | 8 | 11 | 1,06 [0,40-2,83] | | 4 | 7 | 0,78 [0,21-2,94] | | 4 | 4 | 1,91 [0,42-8,74] | |
| Exposition aux vignes SAU | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 468 | 795 | 0,99 [0,97-1,01] | 0,193 | 196 | 401 | 0,99 [0,96-1,02] | 0,486 | 193 | 394 | 0,98 [0,95-1,01] | 0,232 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,919 | | | | 0,459 | | | | 0,741 |
| Non | 157 | 316 | Référence | | 81 | 155 | Référence | | 76 | 161 | Référence | |
| Oui | 232 | 479 | 0,97 [0,59-1,61] | | 115 | 246 | 0,74 [0,33-1,64] | | 117 | 233 | 1,12 [0,56-2,24] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,743 | | | | 0,729 | | | | 0,329 |
| Non | 157 | 316 | Référence | | 81 | 155 | Référence | | 76 | 161 | Référence | |
| ≤ P75 | 175 | 350 | 1,00 [0,60-1,65] | | 82 | 178 | 0,73 [0,32-1,63] | | 93 | 172 | 1,15 [0,58-2,31] | |
| > P75 | 57 | 129 | 0,85 [0,46-1,57] | | 33 | 68 | 0,79 [0,32-1,97] | | 24 | 61 | 0,74 [0,30-1,81] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,629 | | | | 0,561 | | | | 0,942 |
| Non | 157 | 316 | Référence | | 81 | 155 | Référence | | 76 | 161 | Référence | |
| ≤ P95 | 223 | 452 | 1,00 [0,60-1,65] | | 110 | 228 | 0,78 [0,35-1,74] | | 113 | 224 | 1,13 [0,56-2,25] | |
| > P95 | 9 | 27 | 0,66 [0,25-1,70] | | 5 | 18 | 0,50 [0,14-1,78] | | 4 | 9 | 1,05 [0,24-4,63] | |

A continuer page suivante

| | Toutes tumeurs cérébrales* | | | | Gliomes* | | | | Méningiomes* | | | |
|---|----------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=196) | T (n=401) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=193) | T (n=394) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] |
| Exposition aux vergers CLC | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 468 | 795 | 0,80 [0,17-3,69] | 0,770 | 196 | 401 | 2,62 [0,34-20,22] | 0,357 | 193 | 394 | - | - |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,088 | | | | 0,919 | | | | - |
| Non | 385 | 780 | Référence | | 192 | 395 | Référence | | 193 | 385 | Référence | |
| Oui | 4 | 15 | 0,33 [0,09-1,18] | | 4 | 6 | 1,08 [0,23-5,03] | | 0 | 9 | - | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,130 | | | | 0,632 | | | | - |
| Non | 385 | 780 | Référence | | 192 | 395 | Référence | | 193 | 385 | Référence | |
| ≤ P75 | 2 | 13 | 0,21 [0,04-0,99] | | 2 | 5 | 0,71 [0,11-4,37] | | 0 | 8 | - | |
| > P75 | 2 | 2 | 1,49 [0,15-15,17] | | 2 | 1 | 2,74 [0,23-32,86] | | 0 | 1 | - | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | - | | | | - | | | | - |
| Non | 385 | 780 | Référence | | 192 | 395 | Référence | | 193 | 385 | Référence | |
| ≤ P95 | 4 | 14 | 0,34 [0,10-1,22] | | 4 | 6 | 1,08 [0,23-5,03] | | 0 | 8 | - | |
| > P95 | 0 | 1 | - | | 0 | 0 | - | | 0 | 1 | - | |
| Exposition aux vergers SAU | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 468 | 795 | 1,06 [0,69-1,63] | 0,780 | 196 | 401 | 0,95 [0,54-1,68] | 0,866 | 193 | 394 | 1,12 [0,53-2,36] | 0,761 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,632 | | | | 0,696 | | | | 0,626 |
| Non | 258 | 507 | Référence | | 127 | 249 | Référence | | 131 | 258 | Référence | |
| Oui | 131 | 288 | 0,91 [0,63-1,32] | | 69 | 152 | 0,90 [0,51-1,56] | | 62 | 136 | 0,88 [0,53-1,47] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,891 | | | | 0,898 | | | | 0,748 |
| Non | 258 | 507 | Référence | | 127 | 249 | Référence | | 131 | 258 | Référence | |
| ≤ P75 | 95 | 217 | 0,92 [0,63-1,33] | | 47 | 113 | 0,88 [0,50-1,56] | | 48 | 104 | 0,91 [0,54-1,52] | |
| > P75 | 36 | 71 | 0,91 [0,50-1,65] | | 22 | 39 | 0,97 [0,41-2,28] | | 14 | 32 | 0,71 [0,29-1,73] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,226 | | | | 0,712 | | | | 0,267 |
| Non | 258 | 507 | Référence | | 127 | 249 | Référence | | 131 | 258 | Référence | |
| ≤ P95 | 122 | 279 | 0,89 [0,62-1,30] | | 63 | 145 | 0,88 [0,50-1,54] | | 59 | 134 | 0,86 [0,52-1,44] | |
| > P95 | 9 | 9 | 2,54 [0,72-9,00] | | 6 | 7 | 1,57 [0,31-7,89] | | 3 | 2 | 5,69 [0,51-63,88] | |

*données disponibles pour l'analyse; ¥ p valeur pour le test global ; £ OR pour chaque indicateur ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, la consommation de tabac et d'alcool, l'utilisation de téléphone mobile et l'exposition professionnelle aux pesticides

3.3.2.3.5 Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés dans le Tableau 25.

Les analyses de sensibilité prenant en compte un délai de 2 ou de 5 ans avant le diagnostic, les dates d'origine (non imputées) d'arrivée et de départ ou excluant les sujets ayant au moins une adresse non géocodée ne modifiaient pas les associations retrouvées avec le score principal, que ce soit pour l'exposition aux céréales, aux vignes ou aux vergers. L'analyse avec les scores CLC basés sur une zone tampon de 1000 mètres au lieu de 500 mètres retrouvait une diminution du risque de tumeur cérébrale lors de l'exposition aux céréales (OR 0,86 contre 1,08 pour le score principal) et une augmentation du risque lors de l'exposition aux vergers (OR 1,33 contre 0,33 pour le score principal). La prise en compte des co-expositions augmentait le risque de tumeur cérébrale en lien avec l'exposition aux céréales (OR 1,35 contre 1,08 pour le score principal) mais ne modifiait pas les autres associations.

Tableau 25 : Analyses de sensibilité sur la relation entre exposition résidentielle aux pesticides estimée par les scores de surface CLC et toutes tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France

| | Toutes tumeurs cérébrales* | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| | Exposition aux céréales | | | | Exposition aux vignes | | | | Exposition aux vergers | | | |
| | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] |
| Indicateur principal | | | | 0,660 | | | | 0,130 | | | | 0,088 |
| Non exposé | 250 | 526 | Référence | | 289 | 550 | Référence | | 385 | 780 | Référence | |
| Exposé | 139 | 269 | 1,08 [0,76-1,53] | | 100 | 245 | 0,75 [0,52-1,09] | | 4 | 15 | 0,33 [0,09-1,18] | |
| Zone-tampon de 1000 m | | | | 0,372 | | | | 0,011 | | | | 0,353 |
| Non exposé | 211 | 424 | Référence | | 264 | 481 | Référence | | 365 | 762 | Référence | |
| Exposé | 178 | 371 | 0,86 [0,61-1,20] | | 125 | 314 | 0,62 [0,43-0,90] | | 24 | 33 | 1,33 [0,73-2,43] | |
| Lag de 2 ans | | | | 0,926 | | | | 0,182 | | | | 0,088 |
| Non exposé | 254 | 527 | Référence | | 289 | 554 | Référence | | 385 | 780 | Référence | |
| Exposé | 135 | 268 | 1,01 [0,72-1,43] | | 100 | 241 | 0,78 [0,54-1,13] | | 4 | 15 | 0,33 [0,09-1,18] | |
| Lag de 5 ans | | | | 0,981 | | | | 0,160 | | | | 0,136 |
| Non exposé | 257 | 527 | Référence | | 296 | 566 | Référence | | 385 | 781 | Référence | |
| Exposé | 132 | 268 | 1,00 [0,72-1,41] | | 93 | 229 | 0,77 [0,53-1,11] | | 4 | 14 | 0,37 [0,10-1,36] | |
| Exclusion des sujets ayant une adresse non géocodée | | | | 0,275 | | | | 0,238 | | | | 0,716 |
| Non exposé | 189 | 413 | Référence | | 229 | 460 | Référence | | 300 | 638 | Référence | |
| Exposé | 112 | 235 | 1,26 [0,83-1,94] | | 72 | 188 | 0,76 [0,48-1,20] | | 1 | 10 | 0,65 [0,07-6,48] | |
| Indicateur avec dates non imputées | | | | 0,660 | | | | 0,130 | | | | 0,088 |
| Non exposé | 250 | 526 | Référence | | 289 | 550 | Référence | | 385 | 780 | Référence | |
| Exposé | 139 | 269 | 1,08 [0,76-1,53] | | 100 | 245 | 0,75 [0,52-1,09] | | 4 | 15 | 0,33 [0,09-1,18] | |
| Prise en compte des co-expositions | | | | 0,134 | | | | 0,405 | | | | 0,266 |
| Non exposé | 250 | 526 | Référence | | 289 | 550 | Référence | | 385 | 780 | Référence | |
| Exposé | 139 | 269 | 1,35 [0,91-2,00] | | 100 | 245 | 0,85 [0,57-1,26] | | 4 | 15 | 0,47 [0,12-1,78] | |

*données disponibles pour l'analyse; ¥ p valeur pour le test global ; £ OR pour chaque indicateur ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, la consommation de tabac et d'alcool, l'utilisation de téléphone mobile et l'exposition professionnelle aux pesticides

3.3.3 Discussion

Nous avons retrouvé une augmentation significative du risque de tumeur cérébrale et de méningiome chez les sujets exposés fortement aux céréales SAU et une diminution significative du risque de tumeur cérébrale chez les sujets exposés modérément aux vergers CLC.

Nous avons également observé, même si ces associations n'étaient pas significatives :

- une augmentation de risque de tumeur cérébrale et :
 - l'exposition aux céréales CLC au-delà du 95^{ème} percentile,
 - l'exposition aux céréales SAU avec suggestion d'une relation dose-effet,
 - l'exposition aux vergers CLC au-delà du 75^{ème} percentile
 - l'exposition aux vergers SAU au-delà du 95^{ème} percentile

- une augmentation du risque de gliome et :
 - l'exposition aux céréales CLC avec suggestion d'une relation dose-effet
 - l'exposition forte aux céréales SAU avec suggestion d'une relation dose-effet
 - l'exposition forte aux vergers CLC
 - l'exposition aux vergers SAU au-delà du 95^{ème} percentile

- une augmentation de méningiome et :
 - l'exposition aux céréales SAU avec suggestion d'une relation dose-effet
 - l'exposition aux vergers SAU au-delà du 95^{ème} percentile

A l'inverse, l'exposition aux vignes était plutôt associée à une diminution du risque de tumeur cérébrale, excepté pour l'association entre l'exposition supérieure au 95^{ème} percentile aux vignes CLC et le méningiome qui allait plutôt dans le sens d'une augmentation du risque.

Les résultats suggérant une augmentation du risque de tumeur cérébrale lors de l'exposition aux pesticides étaient cohérents avec certaines données de la littérature (269,270), même si d'autres publications concluaient à une absence d'association (266,267) et que l'expertise collective de l'INSERM avait conclu à un niveau de présomption faible (19). Le nombre d'études portant sur le lien entre tumeurs cérébrales et pesticides était limité et ne portaient pas sur les mêmes types de tumeurs et sur les mêmes expositions, ce qui peut expliquer ces résultats contradictoires. Par contre les résultats suggérant une diminution du risque de tumeur cérébrale chez les sujets exposés aux vergers ou aux vignes n'étaient pas cohérents avec les résultats de la littérature.

Les effectifs étaient faibles voire inexistant dans certains sous-groupes comme les catégories d'exposition extrême (supérieures au 95^{ème} percentile) et les sujets exposés aux vergers, ce qui a pu entraîner une perte de puissance et diminuer la précision de l'estimation du risque mais n'aurait aucun effet sur le sens des associations.

Les indicateurs d'exposition étaient basés sur les calendriers résidentiels des sujets de l'étude CERENAT, reprenant les adresses des domiciles habités de la naissance au moment de l'étude. Ces données déclaratives avaient été recueillies auprès des sujets ou de leurs proches au moment de l'enquête. Un biais de mémorisation lié à l'ancienneté des adresses pourrait entraîner des erreurs de classement de l'exposition qui pourraient être différentielles si les cas avaient plus de troubles de mémoire que les autres en raison de leur pathologie. Plusieurs méthodes de géocodage ont été utilisées et toutes n'avaient pas le même niveau de précision quant à la localisation géographique des adresses. Ces méthodes se basaient toutes sur des données contemporaines. Initialement, les adresses recueillies avaient un numéro ou un nom de voie dans près de 90% des cas mais après géocodage, cette précision était moins importante, probablement en raison de l'ancienneté d'un certain nombre d'adresses qui pouvaient avoir disparu, en particulier les adresses rurales, plus importantes dans les années anciennes. Près d'un tiers des adresses des sujets de CERENAT ont été géocodées au niveau de la commune de résidence, ce qui pourrait entraîner une erreur de classement de l'exposition qui serait non différentiel. Mais les communes françaises sont de petite taille par rapport aux autres pays européens et les adresses géocodées à la commune étaient dans des communes plus petites que les autres adresses (24 km² en moyenne contre 30 km²) (298).

L'exposition aux pesticides était plus importante avec les indicateurs SAU qu'avec les indicateurs CLC pour les trois cultures étudiées. Les premiers étant basés sur la surface agricole utilisable par commune, il est possible qu'ils aient surestimé l'estimation de l'exposition aux pesticides. D'un autre côté, les indicateurs CLC se basaient sur des cultures dont la surface minimale était de 25 hectares (215) alors que 40% des exploitations agricoles françaises en 2010 avaient une surface inférieure à 6 hectares (219), et particulièrement les vergers et les vignes. Ces indicateurs auraient donc pu sous-estimer l'estimation de l'exposition aux pesticides et expliquer le très faible nombre de sujets exposés aux vergers selon les données de CORINE Land Cover.

Une comparaison a été réalisée entre l'exposition des sujets estimée par la surface des cultures et celle estimée par la distance entre le domicile et la culture à partir des données de CORINE Land Cover. La concordance était moyenne pour les céréales et les vignes mais bonne pour les vergers. Les indicateurs basés sur la surface étaient considérés comme plus précis pour estimer l'exposition aux pesticides (181). Nous n'avons pas pu prendre en compte les données d'utilisation des pesticides

pour améliorer l'estimation de l'exposition car aucune n'était disponible en France. Mais l'estimation de l'exposition basée sur la surface des cultures uniquement serait concordante avec les concentrations de pesticides retrouvées dans les poussières intérieures des lieux de résidence des sujets (186) et la comparaison entre ces indicateurs et ceux prenant aussi en compte les données d'utilisation des pesticides aurait retrouvé des résultats proches (188,189).

Les analyses réalisées avec des indicateurs d'exposition utilisant des zones-tampon de 1000 mètres, moins utilisées dans la littérature que celles de 500 mètres (181,182,185,186) ne retrouvaient pas de modification du sens de l'association avec les tumeurs cérébrales pour la vigne mais celle-ci devenait significative. En ce qui concernait les céréales et les vergers, les associations changeaient de sens sans être significatives.

La période temporelle couverte par la base de données de CORINE Land Cover allait de 1990 à 2012, avec des mises à jour tous les 10 ans. Nous avons considéré que les données contenues dans chaque version de la base de données étaient valable 5 ans avant et 5 ans après en faisant l'hypothèse que les cultures n'étaient pas modifiées de façon significative sur cette période. Nous avons eu le même raisonnement pour les données des recensements agricoles, disponibles de 1970 à 2010, avec une mise à jour tous les 10 ans également. Nous avons fait l'hypothèse que les surfaces des cultures ne changeaient pas de façon significative sur ces intervalles de temps. Selon les données de CORINE Land Cover, seulement 2% du territoire a changé de mode d'utilisation entre 1990 et 2000 avec une diminution de 0,7% des zones agricoles hétérogènes et un recul de 0,8% des prairies au profit des terres arables (216). Cette hypothèse ne devrait donc pas entraîner un biais de classification de l'exposition important.

Les périodes d'exposition prises en compte allaient de 1985 à 2006 pour CORINE Land Cover et de 1965 à 2006 pour les recensements agricoles. On pouvait considérer que la latence d'exposition était suffisante par rapport au diagnostic de tumeur cérébrale pour les données du recensement agricole (environ 40 ans) et même pour les données de CORINE Land Cover (environ 20 ans) même s'il n'existe pas de donnée précise sur la latence nécessaire à l'apparition de ces tumeurs dans la littérature. De plus, seulement 14% des sujets de CERENAT étaient nés avant 1965.

Nous avons choisi d'imputer quand cela était possible les dates d'arrivée et de départ des domiciles pour limiter le nombre d'adresses pour lesquelles l'exposition ne pouvait être évaluée. Les analyses de sensibilité utilisant des scores d'exposition basés sur les dates d'origine retrouvaient des associations superposables à celles retrouvées avec les scores principaux.

Dans nos analyses principales, nous n'avons pas pris en compte l'exposition aux pesticides un an avant le diagnostic. Les analyses de sensibilité ne prenant pas en compte l'exposition 2 ans et 5 ans avant le diagnostic retrouvaient des résultats similaires. Nous avons choisi de considérer que les adresses non géocodées ou celles ayant des dates d'arrivée ou de départ manquante étaient non exposées. Quand on excluait les sujets concernés par au moins une de ces adresses, on ne retrouvait pas de modification évidente de l'association avec les tumeurs cérébrales. Seul le risque de tumeur cérébrale en association avec une exposition aux céréales était légèrement plus haut sans être significatif. La prise en compte des co-expositions dans les analyses ne modifiait pas non plus de façon importante les résultats.

3.4 Application des indicateurs spatiaux d'exposition aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence

3.4.1 Méthode

3.4.1.1 Population d'étude

Elle était constituée des sujets de l'étude CERENAT. Seuls les sujets n'ayant pas de calendrier résidentiel ont été exclus. Pour chaque cas exclu, les deux témoins ont été exclus. En revanche, lorsqu'un témoin devait être exclu, la paire cas-témoin restante était conservée.

3.4.1.2 Calcul des indicateurs d'exposition

3.4.1.2.1 Périodes et durée d'exposition

La seule version disponible pour les données géographiques sur les lignes électriques était de 2013.

Nous avons estimé l'exposition aux lignes électriques en nous basant sur les données de 1965 à 2006. Les domiciles inclus dans le calendrier résidentiel des sujets de CERENAT habités entre 1965 et 2006 et dont les adresses ont été géocodées constituaient les points cibles dans le calcul des indicateurs d'exposition.

La durée d'exposition a été calculée pour chaque domicile comme «année de départ – année d'arrivée +1 ». Comme les années d'arrivée et de départ dans un domicile pouvaient être identiques, nous avons rajouté +1 pour que la durée ne soit pas égale à zéro.

Pour les derniers domiciles habités, la durée d'exposition a été censurée à droite par la date de diagnostic du cas. L'exposition n'a pas été prise en compte dans l'année précédant le diagnostic pour toutes les analyses. Nous avons également calculé des durées d'exposition excluant les 2 ans et les 5 ans avant le diagnostic pour des analyses complémentaires afin de tenir compte d'une latence entre l'exposition et l'effet de santé

La durée d'exposition a été calculée avec les dates d'origine et les dates imputées séparément. Les adresses non géocodées et les adresses ayant des dates manquantes ont été considérées comme ayant une durée d'exposition égale à zéro.

3.4.1.2.1 Calcul de scores d'exposition à partir des indicateurs spatiaux

Chaque indicateur d'exposition aux champs EBF décrit dans le paragraphe 2.7.3.2 a été calculé pour chaque adresse géocodée et habitée sur la période 1965-2006.

L'indicateur « couloir » a permis de définir un score d'exposition représentant le nombre de lignes électriques proches des domiciles : somme des produits (nombre de lignes basé sur l'indicateur « couloir » x durée d'exposition) de tous les domiciles du calendrier résidentiel du sujet.

Les cinq indicateurs basés sur la distance ont permis de définir cinq indicateurs individuels sur le même principe : en prenant la catégorie de distance minimale parmi les indicateurs distance de tous les domiciles du calendrier résidentiel du sujet.

Au final, nous avons obtenu ces indicateurs individuels d'exposition résidentielle aux champs EBF par les lignes électriques, utilisés dans les analyses principales :

- Score « nombre de lignes » en binaire (non :0 ; oui : >0), numérique et catégorisé selon les 75^{ème} et 95^{ème} percentiles de la distribution des scores non nuls
- Indicateurs basés sur la distance classée en trois catégories pour les lignes haute tension (« HT distance 3 ») et les lignes très hautes tension (« THT distance 3 »)
- Indicateurs basés sur la distance classée en cinq catégories pour toutes les lignes (« distance 5 »), les lignes haute tension (« HT distance 5 ») et les lignes très hautes tension (« THT distance 5 »)

D'autres indicateurs ont été utilisés pour les analyses secondaires : les scores « nombre de lignes » calculés avec les dates originales (sans imputation de date), avec non prise en compte des 2 ans avant le diagnostic et avec non prise en compte des 5 ans avant le diagnostic.

3.4.1.3 Facteurs de confusion potentiels

Les facteurs de confusion potentiels suivants ont été pris en compte dans l'analyse : le niveau d'études (primaire ou secondaire vs lycée ou université) ; la consommation de tabac (en paquets-années) ; la consommation d'alcool (aucune, normale, excessive) ; l'utilisation d'un téléphone mobile (durée cumulée des appels).

L'exposition professionnelle aux pesticides était définie comme avoir réalisé des tâches de traitement sur des cultures, espaces verts, bois (exposition directe) ou avoir été en contact avec des cultures, espaces verts, bois, surfaces traités (exposition indirecte) dans au moins un emploi.

3.4.1.4 Analyse

Les données ont été censurées à la date de diagnostic du cas. L'exposition résidentielle aux champs EBF n'était pas prise en compte dans l'année précédant cette date. L'analyse a été réalisée sur la population toutes tumeurs cérébrales et sur gliomes et méningiomes séparément.

L'exposition résidentielle aux champs EBF a été estimée à l'aide du score « nombre de lignes » utilisé sous forme binaire, numérique et catégorisée sur les 75^{ème} et 95^{ème} percentiles et à l'aide des indicateurs basés sur la distance en trois et cinq catégories. Les catégories de référence correspondaient aux sujets n'ayant été exposés dans aucun domicile de leur calendrier résidentiel.

Une régression logistique conditionnelle pour données appariées a été utilisée pour estimer les Odds Ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les tests statistiques réalisés étaient des tests bilatéraux et nous avons présenté le résultat d'un test global pour chaque catégorie.

Les variables d'ajustement significatives au seuil de 25% dans l'analyse univariée ont été conservées dans les modèles multivariés et ont ensuite été sélectionnées selon une régression pas à pas descendante selon la significativité des associations et les modifications des estimations (297). Chaque indicateur d'exposition a été analysé séparément et ajusté sur les facteurs potentiels de confusion.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées à partir du score « nombre de lignes » en version binaire sur la population toutes tumeurs cérébrales. Ces analyses ont utilisé le score « nombre de lignes » ne prenant pas en compte les 2 ans puis les 5 ans précédant le diagnostic. L'analyse suivante a exclu les sujets ayant au moins une adresse non géocodée ou pour laquelle il manquait des dates d'arrivée ou de départ. Nous avons également étudié les scores calculés avec les dates d'origine (dates non imputées).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

3.4.2 Résultats

3.4.2.1 Résultats du géocodage et Descriptif de la population

Les résultats sur le géocodage des adresses et la population d'étude sont présentés aux chapitres 3.3.2.1 et 1.1.1.1.

3.4.2.2 Exposition résidentielle aux champs EBF, analyses principales

3.4.2.2.1 Descriptif des indicateurs d'exposition

Le Tableau 22 représente le descriptif de l'exposition résidentielle aux champs EBF.

L'exposition aux lignes électriques définie par le couloir d'exposition (et le nombre de lignes électriques) concernait 13% des sujets de CERENAT, sans différence entre cas et témoins et des résultats semblables étaient observés pour les gliomes et les méningiomes.

Le fait d'avoir vécu à moins de 50 mètres d'une ligne électrique, considéré comme une forte exposition, concernait 6% des sujets toutes tumeurs et des méningiomes, de façon équivalente pour les cas et les témoins. Pour les gliomes, 7% des cas et 4% des témoins étaient concernés. Quand on considérait uniquement les lignes Haute Tension (HT ≤ 150 kV), l'exposition concernait 4% des cas (« tous types histologiques » ou gliomes séparément) et 2% des témoins, alors qu'elle concernait 3% des sujets atteints de méningiomes et 2% des témoins correspondants. Si l'on s'intéressait aux lignes Très Haute Tension (THT 225 et 400 kV), l'exposition concernait 3% des sujets et était comparable entre cas et témoins, ceci dans les populations toutes tumeurs, gliomes et méningiomes.

L'indicateur construit sur une distance de 600 mètres par rapport aux lignes classait 44% des sujets de CERENAT comme non exposés alors qu'en considérant une distance de 200 mètres, 77% des sujets de CERENAT étaient non exposés. Enfin, l'indicateur basé sur les couloirs d'exposition classait 87% des sujets comme non exposés.

Tableau 26 : Description de l'exposition résidentielle aux champs EBF. CERENAT, 20047-2006, France.

| | Toutes tumeurs cérébrales | | Gliomes | | Méningiomes | |
|---|---------------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| | Cas (n=490) | Témoins (n=980) | Cas (n=273) | Témoins (n=546) | Cas (n=217) | Témoins (n=434) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Score "nombre de lignes électriques" | | | | | | |
| Oui | 60 (12,2) | 128 (13,1) | 34 (12,5) | 69 (12,6) | 26 (12,0) | 59 (13,6) |
| > P75 | 14 (2,9) | 31 (3,2) | 7 (2,6) | 14 (2,6) | 7 (3,2) | 17 (3,9) |
| >P95 | 3 (0,6) | 5 (0,5) | 1 (0,4) | 1 (0,2) | 2 (0,9) | 4 (0,9) |
| Distance minimale d'une ligne électrique | | | | | | |
| > 600 m | 209 (42,7) | 444 (45,3) | 116 (42,5) | 250 (45,8) | 93 (42,9) | 194 (44,7) |
| 200-599 m | 163 (33,3) | 311 (31,7) | 94 (34,4) | 182 (33,3) | 69 (31,8) | 129 (29,7) |
| 100-199 m | 58 (11,8) | 101 (10,3) | 31 (11,4) | 51 (9,3) | 27 (12,4) | 50 (11,5) |
| 50-99 m | 30 (6,1) | 78 (8,0) | 13 (4,8) | 40 (7,3) | 17 (7,8) | 38 (8,8) |
| <50m | 30 (6,1) | 46 (4,7) | 19 (7,0) | 23 (4,2) | 11 (5,1) | 23 (5,3) |
| Distance minimale d'une ligne Haute Tension | | | | | | |
| <i>3 catégories</i> | | | | | | |
| > 200 m | 398 (81,2) | 825 (84,2) | 225 (82,4) | 469 (85,9) | 173 (79,7) | 356 (82,0) |
| 50-199m | 73 (14,9) | 136 (13,9) | 36 (13,2) | 68 (12,5) | 37 (17,1) | 68 (15,7) |
| <50m | 19 (3,9) | 19 (1,9) | 12 (4,4) | 9 (1,7) | 7 (3,2) | 10 (2,3) |
| <i>5 catégories</i> | | | | | | |
| > 600 m | 251 (51,2) | 549 (56,0) | 140 (51,3) | 314 (57,5) | 111 (51,2) | 235 (54,2) |
| 200-599 m | 147 (30,0) | 278 (28,4) | 85 (31,1) | 157 (28,8) | 62 (28,6) | 121 (27,9) |
| 100-199 m | 45 (9,2) | 81 (8,3) | 26 (9,5) | 40 (7,3) | 19 (8,8) | 41 (9,5) |
| 50-99 m | 28 (5,7) | 53 (5,4) | 10 (3,7) | 26 (4,8) | 18 (8,3) | 27 (6,2) |
| <50m | 19 (3,9) | 19 (1,9) | 12 (4,4) | 9 (1,7) | 7 (3,2) | 10 (2,3) |
| Distance minimale d'une ligne Très Haute Tension | | | | | | |
| <i>3 catégories</i> | | | | | | |
| > 200 m | 443 (90,4) | 870 (88,8) | 249 (91,2) | 492 (90,1) | 194 (89,4) | 378 (87,1) |
| 50-199m | 34 (6,9) | 82 (8,4) | 15 (5,5) | 39 (7,1) | 19 (8,8) | 43 (9,9) |
| <50m | 13 (2,7) | 28 (2,9) | 9 (3,3) | 15 (2,8) | 4 (1,8) | 13 (3,0) |
| <i>5 catégories</i> | | | | | | |
| > 600 m | 344 (70,2) | 669 (68,3) | 193 (70,7) | 382 (70,0) | 151 (69,6) | 287 (66,1) |
| 200-599 m | 99 (20,2) | 201 (20,5) | 56 (20,5) | 110 (20,2) | 43 (19,8) | 91 (21,0) |
| 100-199 m | 22 (4,5) | 50 (5,1) | 11 (4,0) | 20 (3,7) | 11 (5,1) | 30 (6,9) |
| 50-99 m | 12 (2,5) | 32 (3,3) | 4 (1,5) | 19 (3,5) | 8 (3,7) | 13 (3,0) |
| <50m | 13 (2,7) | 28 (2,9) | 9 (3,3) | 15 (2,8) | 4 (1,8) | 13 (3,0) |

P75: 75ème percentile; P95: 95ème percentile

3.4.2.2 Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés en Annexe 3. Le score basé sur le nombre de lignes électriques (couloir d'exposition) sous forme numérique, binaire ou catégorisée sur le 75^{ème} percentile n'était pas associé aux tumeurs cérébrales, que ce soit les gliomes ou les méningiomes. Une augmentation du risque de toutes les tumeurs (OR 1,18 IC95% [0,28-4,94]) et des gliomes (OR 2,07 IC95% [0,13-33,33]) était retrouvée pour les sujets exposés au-delà du 95^{ème} percentile du score, bien que non significative. Cette augmentation n'était pas retrouvée pour les méningiomes.

L'indicateur basé sur la distance avec l'ensemble des lignes électriques n'était pas associé aux tumeurs cérébrales ni aux méningiomes mais la dernière catégorie (<50 mètres) était associée non significativement aux gliomes (OR 1,86 IC95% [0,93-3,71]).

Une association significative existait entre les tumeurs cérébrales prises dans leur ensemble et le fait de résider à moins de 50 mètres d'une ligne électrique HT que ce soit avec l'indicateur en trois catégories (OR 2,19 IC95% [1,12-4,31]) ou en cinq catégories (OR 2,36 IC95% [1,19-4,68]). Cette même association était retrouvée et plus prononcée pour les gliomes avec les indicateurs en trois catégories (OR 2,89 IC95% [1,17-7,13]) et en cinq catégories (OR 3,10 IC95% [1,24-7,74]). Les associations avec les méningiomes étaient moins nettes et non significatives. Aucune association évidente n'existait entre les tumeurs cérébrales et la distance avec les lignes à très haute tension.

3.4.2.3 Analyse multivariée

Les résultats de cette analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 27.

Aucune association n'était retrouvée entre le score « nombre de lignes » numérique, binaire ou catégorisé sur le 75^{ème} percentile et les tumeurs cérébrales (toutes, gliomes ou méningiomes) après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, à l'exception d'une augmentation modérée du risque de méningiome pour une exposition supérieure au 75^{ème} percentile (OR 1,14 IC95% [0,43-3,01]). Le risque de tumeur cérébrale (OR 1,85 IC95% [0,35-9,81]) et de méningiome (OR 1,68 IC95% [0,27-10,50]) augmentait sans être significatif pour des expositions supérieures au 95^{ème} percentile. Cette association n'a pas pu être étudiée pour les gliomes en raison d'un trop faible effectif.

L'indicateur basé sur la distance avec toutes les lignes électriques montrait une augmentation du risque non significative de tumeur cérébrale ((OR 1,67 IC95% [0,90-3,07]) et significative de gliomes (OR 2,98 IC95% [1,20-7,40]) dans la catégorie la plus exposée (<50 mètres). On ne retrouvait pas cette augmentation avec les méningiomes.

Tableau 27 : Analyses ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux champs EBF et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France

| | Toutes tumeurs cérébrales* | | | | Gliomes* | | | | Méningiomes* | | | |
|---|----------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=196) | T (n=401) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=193) | T (n=394) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] |
| Score "nombre de lignes électriques" | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 389 | 795 | 1,00 [0,98-1,02] | 0,927 | 196 | 401 | 1,00 [0,97-1,04] | 0,909 | 193 | 394 | 1,00 [0,98-1,03] | 0,823 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,511 | | | | 0,993 | | | | 0,608 |
| Non | 338 | 686 | Référence | | 167 | 343 | Référence | | 171 | 343 | Référence | |
| Oui | 51 | 109 | 0,88 [0,59-1,30] | | 29 | 58 | 1,00 [0,56-1,77] | | 22 | 51 | 0,86 [0,48-1,53] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,682 | | | | 0,996 | | | | 0,699 |
| Non | 338 | 686 | Référence | | 167 | 343 | Référence | | 171 | 343 | Référence | |
| ≤ P75 | 38 | 82 | 0,82 [0,52-1,29] | | 23 | 45 | 0,99 [0,53-1,85] | | 15 | 37 | 0,76 [0,38-1,51] | |
| > P75 | 13 | 27 | 1,05 [0,51-2,17] | | 6 | 13 | 1,04 [0,34-3,21] | | 7 | 14 | 1,14 [0,43-3,01] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,542 | | | | - | | | | 0,671 |
| Non | 338 | 686 | Référence | | 167 | 343 | Référence | | 171 | 343 | Référence | |
| ≤ P95 | 48 | 106 | 0,84 [0,56-1,27] | | 28 | 58 | 0,97 [0,54-1,73] | | 20 | 48 | 0,81 [0,44-1,48] | |
| > P95 | 3 | 3 | 1,85 [0,35-9,81] | | 1 | 0 | - | | 2 | 3 | 1,68 [0,27-10,50] | |
| Distance minimale d'une ligne électrique | | | | 0,095 | | | | 0,018 | | | | 0,882 |
| > 600 m | 165 | 352 | Référence | | 83 | 174 | Référence | | 82 | 178 | Référence | |
| 200-599 m | 126 | 255 | 1,06 [0,77-1,45] | | 63 | 139 | 0,95 [0,60-1,51] | | 63 | 116 | 1,18 [0,75-1,87] | |
| 100-199 m | 48 | 83 | 1,18 [0,75-1,85] | | 24 | 37 | 1,30 [0,65-2,60] | | 24 | 46 | 1,04 [0,56-1,95] | |
| 50-99 m | 23 | 67 | 0,57 [0,32-1,02] | | 9 | 32 | 0,41 [0,17-0,98] | | 14 | 35 | 0,79 [0,35-1,76] | |
| <50m | 27 | 38 | 1,67 [0,90-3,07] | | 17 | 19 | 2,98 [1,20-7,40] | | 10 | 19 | 1,11 [0,44-2,80] | |

A continuer page suivante

| | Toutes tumeurs cérébrales* | | | | Gliomes* | | | | Méningiomes* | | | |
|---|----------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| | C (n=468) | T (n=795) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=196) | T (n=401) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] | C (n=193) | T (n=394) | OR [£] [95% CI] | p- value [¥] |
| Distance minimale d'une ligne Haute Tension | | | | | | | | | | | | |
| 3 catégories | | | | | | | | | | | | |
| > 200 m | 313 | 663 | Référence | 0,009 | 159 | 343 | Référence | 0,025 | 154 | 320 | Référence | 0,757 |
| 50-199m | 59 | 118 | 0,92 [0,63-1,34] | | 26 | 51 | 0,89 [0,49-1,61] | | 33 | 67 | 0,88 [0,53-1,49] | |
| <50m | 17 | 14 | 2,64 [1,17-5,94] | | 11 | 7 | 4,88 [1,53-15,53] | | 6 | 7 | 1,41 [0,40-5,01] | |
| 5 catégories | | | | | | | | | | | | |
| > 600 m | 198 | 438 | Référence | 0,101 | 101 | 226 | Référence | 0,007 | 97 | 212 | Référence | 0,903 |
| 200-599 m | 115 | 226 | 1,12 [0,81-1,53] | | 58 | 118 | 1,18 [0,75-1,85] | | 57 | 108 | 1,10 [0,69-1,75] | |
| 100-199 m | 37 | 69 | 1,15 [0,71-1,88] | | 20 | 29 | 1,61 [0,78-3,34] | | 17 | 40 | 0,81 [0,41-1,61] | |
| 50-99 m | 22 | 48 | 0,73 [0,39-1,34] | | 6 | 21 | 0,34 [0,12-0,99] | | 16 | 27 | 1,09 [0,49-2,40] | |
| <50m | 17 | 14 | 2,79 [1,22-6,38] | | 11 | 7 | 5,58 [1,70-18,29] | | 6 | 7 | 1,48 [0,41-5,33] | |
| Distance minimale d'une ligne Très Haute Tension | | | | | | | | | | | | |
| 3 catégories | | | | | | | | | | | | |
| > 200 m | 350 | 704 | Référence | 0,579 | 175 | 358 | Référence | 0,421 | 175 | 346 | Référence | 0,722 |
| 50-199m | 27 | 67 | 0,79 [0,47-1,30] | | 13 | 31 | 0,86 [0,41-1,79] | | 14 | 36 | 0,77 [0,38-1,59] | |
| <50m | 12 | 24 | 1,15 [0,54-2,49] | | 8 | 12 | 1,88 [0,65-5,38] | | 4 | 12 | 0,76 [0,22-2,65] | |
| 5 catégories | | | | | | | | | | | | |
| > 600 m | 277 | 536 | Référence | 0,570 | 140 | 270 | Référence | 0,365 | 137 | 266 | Référence | 0,617 |
| 200-599 m | 73 | 168 | 0,79 [0,56-1,12] | | 35 | 88 | 0,72 [0,43-1,18] | | 38 | 80 | 0,85 [0,51-1,42] | |
| 100-199 m | 17 | 42 | 0,72 [0,39-1,35] | | 9 | 16 | 1,04 [0,42-2,57] | | 8 | 26 | 0,54 [0,22-1,33] | |
| 50-99 m | 10 | 25 | 0,80 [0,35-1,82] | | 4 | 15 | 0,52 [0,15-1,79] | | 6 | 10 | 1,47 [0,44-4,96] | |
| <50m | 12 | 24 | 1,10 [0,51-2,38] | | 8 | 12 | 1,68 [0,58-4,87] | | 4 | 12 | 0,71 [0,20-2,54] | |

*données disponibles pour l'analyse; ¥ p valeur pour le test global; £ OR pour chaque indicateur ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, la consommation de tabac et d'alcool, l'utilisation de téléphone mobile et l'exposition professionnelle aux pesticides

Une association significative existait entre les tumeurs cérébrales et le fait de résider à moins de 50 mètres d'une ligne électrique HT que ce soit avec l'indicateur en trois catégories (OR 2,64 IC95% [1,17-5,94]) ou en cinq catégories (OR 2,79 IC95% [1,22-6,38]). Une association plus forte était retrouvée pour les gliomes avec les indicateurs en trois catégories (OR 4,88 IC95% [1,53-15,53]) et en cinq catégories (OR 5,58 IC95% [1,70-18,29]). Cette association se retrouvait pour les méningiomes mais était plus modérée et non significative (OR = 1,41 et 1,48).

Une association non significative était retrouvée entre les gliomes et le fait de résider à moins de 50 mètres d'une ligne à très haute tension (OR = 1,88 et 1,68). Cette association n'était retrouvée ni avec les tumeurs cérébrales dans leur ensemble, ni avec les méningiomes.

3.4.2.2.4 Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés dans le Tableau 28.

Les analyses de sensibilité prenant en compte un délai de 2 puis 5 ans avant le diagnostic, les dates d'origine (non imputées) d'arrivée et de départ ou excluant les sujets ayant au moins une adresse non géocodée ne modifiaient pas les associations retrouvées avec le score principal

Tableau 28 : Analyses de sensibilité de la relation entre exposition résidentielle aux champs EBF et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France

| | | Toutes tumeurs cérébrales* | | | |
|--|------------|----------------------------|-----------|--------------------------|----------------------|
| | | C (n=490) | T (n=980) | OR [£] [95% CI] | p-value [¥] |
| Score principal | | | | | 0,511 |
| | Non exposé | 338 | 686 | Référence | |
| | Exposé | 51 | 109 | 0,88 [0,59-1,30] | |
| Lag de 2 ans | | | | | 0,588 |
| | Non exposé | 338 | 688 | Référence | |
| | Exposé | 51 | 107 | 0.90 [0.60-1.34] | |
| Lag de 5 ans | | | | | 0,616 |
| | Non exposé | 339 | 690 | Référence | |
| | Exposé | 50 | 105 | 0.90 [0.60-1.35] | |
| Exclusion des sujets ayant une adresse non géocodée | | | | | 0,561 |
| | Non exposé | 265 | 563 | Référence | |
| | Exposé | 36 | 85 | 0.86 [0.53-1.42] | |
| Indicateur avec dates non imputées | | | | | 0,431 |
| | Non exposé | 339 | 686 | Référence | |
| | Exposé | 50 | 109 | 0.85 [0.57-1.27] | |

*données disponibles pour l'analyse; ¥ p valeur pour le test global

£ OR pour chaque indicateur ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, la consommation de tabac et d'alcool, l'utilisation de téléphone mobile et l'exposition professionnelle aux pesticides

3.4.3 Discussion

Une association significative a été retrouvée entre la survenue de tumeurs cérébrales et plus particulièrement de gliomes et le fait de résider à moins de 50 mètres d'une ligne électrique à haute tension. Cette association était également retrouvée pour les méningiomes mais était plus modérée et non significative. Une association non significative était retrouvée entre les gliomes et le fait de résider à moins de 50 mètres d'une ligne à très haute tension ou de toute ligne électrique.

Nous avons également mis en évidence une augmentation modérée du risque de méningiome pour une exposition supérieure au 75^{ème} percentile et une augmentation du risque de tumeur cérébrale et de méningiome non significative pour des expositions supérieures au 95^{ème} percentile du score basé sur le nombre de lignes.

Ces résultats, suggérant un excès de risque de tumeur cérébrale chez les sujets habitant à proximité d'une ligne électrique sont cohérents avec des résultats publiés dans la littérature. Une étude cas-témoins française a retrouvé que les sujets habitant au moins une fois à moins de 100 mètres de lignes électriques avait un excès de risque de tumeur cérébrale et en particulier de méningiome (240). Les autres études portant sur la relation entre tumeurs cérébrales et champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence étudiaient principalement des expositions professionnelles et estimaient l'exposition à l'aide de matrices emploi-exposition ou d'une expertise (299–303).

Les indicateurs d'exposition étaient basés sur les calendriers résidentiels des sujets de l'étude CERENAT, compilant les adresses des domiciles habités depuis la naissance jusqu'au moment de l'étude. Ces données déclaratives avaient été recueillies auprès des sujets ou de leurs proches au moment de l'enquête. Un biais de mémorisation lié à l'ancienneté des adresses pourrait entraîner des erreurs de classement de l'exposition qui pourrait être différentielles si les cas avaient plus de troubles de mémoire que les autres en raison de leur pathologie. Plusieurs méthodes de géocodage ont été utilisées et toutes n'avaient pas le même niveau de précision quant à la localisation géographique des adresses. Ces méthodes se basaient toutes sur des données contemporaines. Initialement, les adresses recueillies avaient un numéro ou un nom de voie dans près de 90% des cas mais après géocodage, cette précision était moins importante, probablement en raison de l'ancienneté d'un certain nombre d'adresses qui pouvaient avoir disparu, en particulier les adresses rurales, plus nombreuses dans les années anciennes. Près d'un tiers des adresses des sujets de CERENAT ont été géocodées au niveau de la commune de résidence, ce qui pourrait entraîner une erreur de classement de l'exposition qui serait non différentiel. Mais les communes françaises sont

de petite taille par rapport aux autres pays européens et les adresses géocodées à la commune étaient dans des communes plus petites que les autres adresses (24 km² en moyenne contre 30 km²) (298).

Nous avons choisi d'imputer quand cela était possible les dates d'arrivée et de départ des domiciles pour limiter le nombre d'adresses pour lesquelles l'exposition ne pouvait être évaluée. Les analyses de sensibilité utilisant des scores d'exposition basés sur les dates d'origine retrouvaient des associations comparables à celles retrouvées avec les scores principaux.

Dans nos analyses principales, nous n'avons pas pris en compte l'exposition aux champs EBF un an avant le diagnostic. Les analyses de sensibilité ne prenant pas en compte l'exposition 2 ans et 5 ans avant le diagnostic retrouvaient des résultats similaires. Nous avons choisi de considérer que les adresses non géocodées ou celles ayant des dates d'arrivée ou de départ manquante étaient non exposées. Quand on excluait les sujets concernés par au moins une de ces adresses, on ne retrouvait pas de modification nette de l'association avec les tumeurs cérébrales.

Les effectifs étaient plus faibles dans certains sous-groupes comme les catégories d'exposition extrême (<50 mètres d'une ligne), ce qui a pu entraîner une perte de puissance et diminuer la précision de l'estimation du risque mais qui n'a pas *a priori* d'effet sur le sens des associations.

Nous avons utilisé une source de données unique sur la cartographie des lignes électriques, datant de 2013. Aucune version plus ancienne n'a pu être récupérée. Nous avons estimé l'exposition aux champs EBF pour les domiciles habités sur la période 1965-2006 en faisant l'hypothèse que le trajet des lignes électriques n'avait pas significativement changé entre 1965 et 2013. Il s'agit d'une hypothèse forte qui pourrait entraîner une erreur de classification de l'exposition, principalement pour les adresses plus anciennes et probablement dans le sens de la surestimation, au vu de la chronologie du développement du réseau électrique, en particulier le développement de la production d'énergie nucléaire à partir des années 1960 (304).

3.5 Application de la matrice PESTIPOP

La matrice PESTIPOP a été créée à partir de données provenant de l'étude CERENAT et est en cours d'application dans l'étude de cohorte ELFE dans le cadre d'un travail de master 2 en épidémiologie (305).

3.5.1 Etude ELFE

L'étude ELFE est une cohorte prospective initiée en France métropolitaine en 2011 (69). Il s'agit d'une étude portant sur les issues de grossesse et l'association avec les expositions professionnelles aux pesticides des parents durant la grossesse.

La population correspond aux enfants nés dans les maternités tirées au sort durant les quatre périodes d'inclusion définies en 2011 dont les mères ont accepté de participer à l'étude. Les critères d'exclusion étaient les naissances multiples de plus de deux enfants, les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée, les enfants de familles ne résidant pas en France métropolitaine ou ayant prévu de déménager hors France métropolitaine dans les trois années suivantes, les enfants de parents mineurs ou ne parlant pas une des langues dans lesquelles étaient traduits les formulaires d'information et de consentement.

Les données ont été recueillies sur l'année 2011, par différents questionnaires, à la naissance de l'enfant et à ses deux mois. L'emploi paternel et maternel recueilli était le dernier emploi exercé, pendant ou avant la grossesse.

3.5.2 Objectif

L'objectif de ce travail était de d'évaluer l'impact de l'exposition professionnelle parentale aux pesticides sur le poids de naissance et l'âge gestationnel des enfants de la cohorte Elfe.

3.5.3 Méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale.

3.5.3.1 Population d'étude

Parmi les 18 329 enfants inclus dans la cohorte ELFE, les jumeaux ont été exclus. Les enfants dont le père et la mère n'avaient pas d'emploi durant la grossesse ont aussi été exclus de même que ceux pour lesquels les informations sur les professions parentales étaient incomplètes.

3.5.3.2 Issues de grossesse

Quatre indicateurs ont été étudiés : le poids de naissance en grammes, l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhée (SA), la prématurité modérée (naissance entre 33 et 37 SA) et le petit poids pour l'âge gestationnel.

3.5.3.3 Evaluation de l'exposition professionnelle aux pesticides

Les emplois concernés étaient les derniers emplois exercés durant la grossesse. Un codage des professions et des secteurs d'activités des parents a été réalisé. Les professions et secteurs d'activité des parents étaient codés respectivement avec la PCS 2003 (176) et la NAF 2003 (175).

3.5.4 Résultats actuels et discussion

Le Tableau 29 décrit l'exposition professionnelle aux pesticides des participants de l'étude CERENAT et de l'étude ELFE. Dans la cohorte ELFE, la moyenne d'âge des participants était de 31 ans en moyenne et dans l'étude CERENAT de 58 ans. Parmi les 11 362 emplois maternels et les 6 914 emplois paternels au sein de la cohorte ELFE évalués par la matrice, respectivement 880 (7,75%) et 923 (13,35%) étaient considérés comme exposés professionnellement aux pesticides dans au moins un emploi au cours de la vie. Dans l'étude cas-témoin CERENAT, 259 (26%) femmes et 259 (33%) hommes étaient considérés comme exposés professionnellement aux pesticides dans au moins un emploi au cours de la vie.

Les hommes de CERENAT étaient plus exposés en agriculture (17%) puis aux produits de traitement du bois (14%). Les femmes de CERENAT étaient plus exposées dans le contrôle des nuisances et l'hygiène publique (13%) et aux produits de traitement du bois (11%), le plus souvent de façon directe. Les pères d'ELFE étaient plus exposés aux produits de traitement du bois (6%) puis par entretien des espaces verts (3%) et le plus souvent de façon indirecte. Les mères d'ELFE étaient plus exposées par contrôle des nuisances et hygiène publique (4%) puis aux produits de traitement du bois (2%) et le plus souvent de façon indirecte.

Ces résultats descriptifs montrent que les populations des deux études ne sont pas exposées de façon comparable aux pesticides, même si les deux études retrouvent des expositions plus importantes chez les hommes. Les sujets de CERENAT sont plus fréquemment exposés aux pesticides. Cela peut s'expliquer par plusieurs différences entre les deux études : i) l'estimation de l'exposition dans CERENAT se base sur le calendrier professionnel complet vie entière, tandis que dans ELFE, il s'agit d'un seul emploi au moment de la naissance de l'enfant, ii) les sujets de ELFE sont plus jeunes que les sujets de CERENAT et cumulent un nombre d'emploi plus limité, iii) les périodes

des emplois déclarés dans ELFE sont plus récentes que dans CERENAT, or les emplois agricoles ont fortement diminué en France au cours des dernières décennies iv) les zones de recrutement des deux études diffèrent : alors que les participants dans l'étude ELFE ont été recrutés sur l'ensemble du territoire français, l'étude CERENAT a été menée dans quatre départements (Gironde, Hérault, Calvados et Manche) où le secteur agricole est particulièrement représenté par rapport à l'ensemble des départements français.

L'exposition agricole était la plus représentée dans CERENAT et à l'inverse, était la moins fréquente dans ELFE. Les différences d'exposition selon le genre étaient les mêmes dans les deux études, sauf pour les expositions agricoles. Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que les mères ouvrières ont été plus réticentes à s'engager dans l'étude ELFE lors du recrutement à la maternité, par rapport aux cadres et professions intellectuelles supérieures (306).

Cette ébauche d'application de la matrice PESTIPOP à une autre étude montrait l'intérêt que l'outil pourrait apporter aux études épidémiologiques sur des sujets divers et des populations différentes de celle utilisée pour créer cet outil. De plus, la prise en compte de populations de participants d'études épidémiologiques différentes de celle de CERENAT pourrait permettre d'améliorer la précision des estimations données par la matrice et la rendre plus performante.

Tableau 29 : Description de l'exposition professionnelle aux pesticides des participants des études ELFE et CERENAT.

| | Etude ELFE | | | | Etude CERENAT | | | |
|---|-----------------|-------|------------------|------|----------------|-------|-----------------|-------|
| | Hommes (n=6914) | | Femmes (n=11362) | | Hommes (n=780) | | Femmes (n=1008) | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Exposition aux pesticides | | | | | | | | |
| Oui | 923 | 13,35 | 880 | 7,75 | 259 | 33,21 | 259 | 25,69 |
| Exposition agricole | | | | | | | | |
| Oui | 125 | 1,81 | 75 | 0,66 | 129 | 16,54 | 108 | 10,71 |
| Indirecte | 18 | 0,26 | 40 | 0,35 | 101 | 12,95 | 96 | 9,52 |
| Directe | 1 | 0,01 | 3 | 0,03 | 102 | 13,08 | 97 | 9,62 |
| Exposition par traitement du bois | | | | 0,00 | | | | |
| Oui | 442 | 6,39 | 206 | 1,81 | 107 | 13,72 | 112 | 11,11 |
| Indirecte | 236 | 3,41 | 198 | 1,74 | 45 | 5,77 | 98 | 9,72 |
| Directe | 127 | 1,84 | 2 | 0,02 | 23 | 2,95 | 0 | 0,00 |
| Exposition par entretien des espaces verts | | | | | | | | |
| Oui | 183 | 2,65 | 186 | 1,64 | 37 | 4,74 | 109 | 10,81 |
| Indirecte | 126 | 1,82 | 165 | 1,45 | 10 | 1,28 | 26 | 2,58 |
| Directe | 57 | 0,82 | 15 | 0,13 | 7 | 0,90 | 86 | 8,53 |
| Exposition en hygiène publique, salubrité | | | | | | | | |
| Oui | 169 | 2,44 | 413 | 3,63 | 23 | 2,95 | 128 | 12,70 |
| Indirecte | 6 | 0,09 | 38 | 0,33 | 3 | 0,38 | 2 | 0,20 |
| Directe | 39 | 0,56 | 353 | 3,11 | 11 | 1,41 | 118 | 11,71 |

4 DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons choisi de travailler sur la définition de l'exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques et son application dans des études épidémiologiques. Nous avons notamment développé des outils permettant de limiter le recours à la mémoire des sujets participant dans les études à savoir des matrices emploi-exposition et des indicateurs géographiques. En fonction des outils, les populations ciblées étaient différentes : population d'agriculteurs pour la matrice PESTIMAT, population de travailleurs au sein de la population générale pour la matrice PESTIPOP et population générale pour les indicateurs géographiques.

Nous avons choisi d'étudier l'exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques car ils sont considérés comme des risques émergents et prioritaires, notamment dans les orientations stratégiques de l'ANSES en santé travail (6). De plus, ces polluants sont aujourd'hui le sujet d'inquiétudes du public quant à leurs effets de santé, inquiétudes largement reprises par les médias. Les exigences de la population vis-à-vis des autorités de santé publique en sont accrues, principalement du fait que ces polluants sont ubiquitaires et touchent toutes les catégories de la population, y compris les enfants. On peut prendre comme exemple la polémique récente sur l'exposition des enfants scolarisés dans des établissements entourés de vignes ou sur l'utilisation croissante des téléphones mobiles et autres outils numériques par de jeunes enfants. Les résultats des études épidémiologiques environnementales sont souvent librement interprétés dans le contexte d'un débat de société menaçant l'image de neutralité de la recherche scientifique et seront de plus en plus liées à des enjeux sociaux.

C'est pour cela qu'il paraît nécessaire de continuer les travaux de recherche en épidémiologie environnementale et professionnelle pour élucider les effets sanitaires des polluants de l'environnement. Ces travaux sont précédés par la surveillance des milieux qui a pour but d'évaluer la survenue, la distribution et l'évolution des polluants responsables de maladies et d'identifier les situations où les individus sont exposés à des niveaux inappropriés, introduisant la notion de valeur limite d'exposition. Cette surveillance permet d'identifier les zones ou les situations sur lesquelles se baser pour évaluer les effets sanitaires de ces polluants pour la santé, avant d'identifier les expositions individuelles des sujets. Déterminer l'exposition humaine se heurte à un certain nombre de difficultés, en raison du nombre de polluants et des interférences entre polluants, des différentes voies d'exposition. L'exposition réelle est souvent impossible à reconstituer car il existe peu de marqueurs biologiques et ceux-ci sont uniquement utiles pour des expositions très récentes. En absence de ces marqueurs, la quantification reste aléatoire et les autres mesures de l'exposition

présentent toutes leurs limites. Elaborer des méthodes de mesure de l'exposition plus performantes est donc au cœur de la recherche en santé environnement.

Les différents outils élaborés dans cette thèse n'estimaient pas les expositions dans le même cadre : les matrices emploi-exposition concernaient les expositions professionnelles tandis que les indicateurs géographiques concernaient les expositions résidentielles des sujets. L'idéal serait évidemment de prendre en compte toutes les expositions des sujets sur leur vie entière mais la tâche est ardue voire impossible, que ce soit en raison du nombre de lieux de vie qu'un sujet va fréquenter au cours de sa vie (domiciles, écoles, emplois, entre autres) ou encore de la diversité des polluants existant dans tous ces lieux. Les matrices emploi-exposition et les indicateurs géographiques ont l'avantage de ne pas trop reposer sur la mémoire des sujets, en dehors des calendriers professionnels et résidentiels, ce qui peut se révéler problématique quand on étudie des maladies comme les tumeurs cérébrales ou des polluants comme les pesticides (maladie de Parkinson (162)) ayant un effet potentiel sur les fonctions cognitives.

Les deux matrices emploi-exposition n'étaient pas destinées aux mêmes populations de travailleurs mais estimaient toutes les deux l'exposition professionnelle aux pesticides. La matrice PESTIMAT, applicable aux agriculteurs, se basait sur des données très précises d'utilisation des matières actives par culture sur cinq cultures bien représentées en France métropolitaine (vignes, blé, orge, maïs et pommiers) et proposait une estimation annuelle de paramètres précis de l'exposition pour un grand nombre de matières actives de familles chimiques différentes comme les organophosphorés, les organochlorés, les dithiocarbamates, les carbamates et d'autres. Les premières estimations dataient de 1950 et les paramètres estimés par année, par culture et par matière active par la matrice étaient la probabilité, l'intensité et la fréquence (307). Ces paramètres peuvent servir à créer des scores individuels d'exposition cumulée à partir de données issues des calendriers professionnels des sujets. La matrice PESTIMAT a déjà été utilisée pour estimer l'exposition aux organophosphates dans une étude épidémiologique sur les troubles cognitifs dans une cohorte de viticulteurs français (308). D'autres applications de cette matrice sont en cours, notamment dans le cadre de la cohorte AGRICAN ; afin d'explorer d'autres effets de santé liés aux pesticides chez les agriculteurs. Au-delà du champ de la recherche, les études épidémiologiques utilisant ce type d'outils ont été très utiles en santé travail et ont permis, par exemple pour la maladie de Parkinson et les lymphomes, de mieux caractériser le risque sanitaire des activités agricoles et de mettre en place une reconnaissance sociale et une réparation financière pour les agriculteurs atteints dans le cadre légal des maladies professionnelles avec les tableaux 58 et 59 du régime agricole (309,310).

La matrice générique PESTIPOP, bien que moins précise pour estimer l'exposition aux pesticides que PESTIMAT, peut être utilisée sur la population générale des travailleurs et couvre quasiment tous les emplois existant en France. Les secteurs d'activité qui ressortent sont les secteurs de traitement du bois, d'entretien des espaces verts et de contrôle des nuisances et d'hygiène publique. Contrairement à un grand nombre de matrices qui concernent une population principalement masculine et ne prennent pas en compte les différences de genre dans l'estimation de l'exposition professionnelle (46,99,100), celle-ci se base sur une population constituée de plus de 50% de femmes dans l'étude CERENAT. L'effectif des participants est à ce stade trop faible pour permettre une évaluation de l'exposition par genre dans tous les emplois mais une des perspectives concernant PESTIPOP est d'utiliser les données d'autres études épidémiologiques pour augmenter le nombre de participants et améliorer l'estimation de l'exposition dans ces sous-groupes. PESTIPOP ne prend pas actuellement en compte l'axe temporel dans l'estimation de l'exposition. Cependant les calendriers professionnels issus de l'étude CERENAT couvrent la période allant de 1929 à 2006 et l'apport de nouvelles données épidémiologiques pourrait permettre un développement supplémentaire de la matrice sous la forme d'un troisième axe correspondant au temps comme il en existe dans d'autres matrices génériques comme FINJEM (82), permettant de prendre en compte l'évolution des emplois et donc des expositions au cours du temps.

D'autres matrices spécifiques ou génériques estimant l'exposition aux pesticides, existaient déjà dans la littérature mais les outils développés dans ce travail ont l'avantage d'être spécifiques à la France, que ce soit en termes de climat, de cultures, de population et d'habitudes de travail. PESTIMAT se base sur un ensemble de sources de données traduisant à la fois les recommandations d'utilisation des pesticides provenant des instances gouvernementales et les pratiques présentes et passées des agriculteurs de plusieurs départements français tandis que PESTIPOP se base sur les données d'une étude en population générale française et sur l'évaluation d'experts de ce pays. Aucune étude n'a à ce jour évalué les éventuelles erreurs de classification de l'exposition aux pesticides quand une matrice est utilisée dans un pays différent de celui d'origine mais cela a été démontré avec l'amiante (106) et cela peut aussi être vrai pour l'exposition aux pesticides, en raison de différences de climat, habitudes agricoles et type de terrain.

Les indicateurs géographiques de l'exposition permettent de prendre en compte une toute autre dimension des expositions aux polluants auxquelles un individu peut être soumis durant sa vie. Même si l'on peut considérer que les travailleurs passent une majorité de leur temps sur leur lieu de travail et que les expositions professionnelles sont souvent plus importantes en terme de dose que les expositions résidentielles, il faut également prendre en compte la population non concernée par ces expositions, notamment les inactifs. Les enfants, population considérée comme particulièrement

vulnérable, font l'objet d'une inquiétude particulière quant aux effets sanitaires des polluants émergents, et des indicateurs géographiques ont déjà été utilisés pour estimer leur exposition aux pesticides ou aux champs électromagnétiques (202,235,238,311).

Concernant la construction des indicateurs d'estimation de l'exposition résidentielle aux pesticides, nous avons été limités par le peu de données géographiques disponibles sur le territoire français concernant l'occupation des sols agricole. Il n'existe pas actuellement de recensement cartographique disponible et précis des exploitations agricoles et des cultures. Les seules données géographiques disponibles sur les cultures, les cartes de CORINE Land Cover ont été créées dans un but très différent du nôtre et leur seuil minimum surfacique de 25 Ha n'était pas adapté à notre méthodologie. Un nombre non négligeable de cultures agricoles étant en-dessous de ce seuil (219), l'estimation de l'exposition basée sur ces cartes serait sous-estimée, en particulier pour certaines cultures comme la viticulture ou l'arboriculture. Actuellement, il n'existe pas non plus de données disponibles sur l'utilisation des pesticides (nombre de traitements par an, quantité appliquée...) par exploitation comme il en existe dans d'autres zones géographiques comme la Californie (178) et qui ont été utilisées pour renforcer la précision de l'estimation de l'exposition dans un certain nombre d'études épidémiologiques (178–181,183). Les indicateurs ainsi obtenus estimaient l'intensité d'exposition à un produit en grammes par mètre carré et non en probabilité d'habiter à proximité d'une culture comme nous l'avons fait. Il existe en France des recommandations ou des index annuels sur l'utilisation des pesticides depuis les années 1960, qui ont été utilisés pour construire la matrice PESTIMAT. Il serait éventuellement possible de les combiner avec les données cartographiques pour améliorer l'estimation de l'exposition aux pesticides mais ce serait un travail considérable. Les données des recensements agricoles ont également leur intérêt, notamment en raison de leur répétition dans le temps et des précisions recueillies sur le type de culture. Cependant elles ne sont pas suffisamment précises pour permettre une estimation satisfaisante de l'exposition car elles ne sont disponibles qu'agrégées, le niveau le plus fin disponible étant la commune. Une solution serait de combiner les données des recensements agricoles par exploitation avec un relevé de coordonnées géographiques ou des photos aériennes actuelles et anciennes pour identifier toutes les cultures agricoles. Mais la combinaison de ces données, en intégrant la notion d'historique serait également très longue et complexe. Une autre méthode, se basant également sur les données géographiques, nécessitant des sources de données supplémentaires comme les conditions météorologiques lors des applications et les obstacles éventuels, serait la modélisation de la dispersion des pesticides après application. Mais cette méthode, nécessitant des algorithmes complexes, ne réglerait pas le problème du manque de disponibilité des données, particulièrement pour les expositions anciennes.

Concernant les indicateurs d'estimation de l'exposition résidentielle aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence émis par les lignes électriques, il existait une base de données provenant de la compagnie de distribution électrique française qui recensait les trajets des lignes électriques en 2013 (241). Aucune source historique n'a pu être retrouvée. Les indicateurs d'estimation de l'exposition utilisés dans ce travail ont été choisis, comme pour ceux estimant l'exposition aux pesticides, en adéquation avec les données disponibles, c'est-à-dire, la localisation et le voltage des lignes. D'autres indicateurs plus précis, estimant la dose reçue, ont été utilisés dans la littérature mais en se basant sur des caractéristiques des lignes électriques que nous n'avons pas pu recueillir (222–224). Contrairement aux données sur les pesticides, aucune version plus ancienne des cartes de lignes électriques n'a pu être obtenue. Nous avons donc probablement surestimé l'exposition aux champs électromagnétiques en utilisant des données actuelles pour déterminer des expositions résidentielles anciennes. Cependant cette surestimation n'était a priori pas différentielle et concernait de la même manière les cas et les témoins de l'étude.

Nous avons choisi d'appliquer nos indicateurs d'exposition résidentielle à une étude cas-témoins sur les tumeurs cérébrales car leur étiologie reste largement méconnue et que leur incidence en France ne cesse d'augmenter ces dernières années. L'expertise collective de l'INSERM de 2013 a conclu à un niveau de preuve faible quant à la relation entre les tumeurs cérébrales et l'exposition aux pesticides, essentiellement en raison du faible nombre d'études disponibles (19). En effet, peu d'études ont concerné la population générale et les méthodes employées comprenaient de nombreuses limites. La relation entre ces tumeurs et les champs électromagnétiques a surtout concerné les radiofréquences (286) et l'utilisation des téléphones mobiles mais des études suggèrent également le rôle des champs EBF (240,301).

Nous avons retrouvé des associations, significatives ou non, entre l'exposition aux deux types de polluants étudiés et les tumeurs cérébrales, le plus souvent allant dans le sens d'une augmentation du risque, en cohérence avec les résultats de la littérature. Fréquemment, le risque augmentait dans les groupes exposés à des niveaux extrêmes, ce qui pourrait suggérer une relation dose-effet mais nous n'avons pas suffisamment d'éléments pour l'affirmer complètement. Cependant, certains résultats allaient dans le sens inverse de ceux retrouvés dans la littérature et allaient à l'encontre de toutes les hypothèses émises jusque-là et de toute plausibilité. On peut se poser la question de la part de responsabilité des méthodes de construction des indicateurs et aussi de la qualité des données sur lesquelles reposent ces indicateurs dans l'obtention de ces résultats contradictoires. Nous avons également remarqué que, pour l'exposition aux pesticides, l'association avec la survenue de tumeurs cérébrales variait de façon importante selon la source de données utilisée. La validité temporelle des données pourrait également avoir son importance. Les résultats obtenus sur

l'association entre exposition aux champs EBF et tumeurs cérébrales vont dans le sens d'une augmentation du risque, avec des niveaux de risque parfois forts, alors que les résultats retrouvés dans la littérature sont souvent plus modérés, surtout dans le cadre des expositions environnementales. On ne peut exclure que cette situation soit en lien avec la possible surestimation des expositions précédemment mentionnée.

L'estimation de l'exposition aux polluants de l'environnement en population générale au niveau géographique rencontre de nombreuses difficultés et en particulier la disponibilité de données utilisables en France. Très peu de données existent sur la cartographie des polluants de l'environnement comme les cartes de cultures ou de lignes électriques. Ces données, quand elles existent, ont le plus souvent été conçues dans un but totalement différent de la recherche en santé publique et leur qualité ou leur pertinence ne correspond pas aux buts des études épidémiologiques. Or cette qualité et cette adaptabilité est suspectée de fortement conditionner la qualité des estimations de l'exposition obtenue et donc la réalité des associations observées avec les effets sanitaires étudiés. L'épidémiologie ne répond pas pleinement actuellement aux exigences des pouvoirs politiques et du public sur ces sujets très médiatiques du fait de l'incertitude de ses conclusions, inhérentes à cette discipline lorsque le nombre d'études reste limité. N'y aurait-il pas des actions à entreprendre pour améliorer l'accès aux données pour les équipes de recherches ? Par exemple, l'informatisation de cartes anciennes de lignes électriques, qui existent sur le papier ? Ou le couplage entre des photographies aériennes d'occupation des sols avec les données de recensement agricole à un niveau plus fin que celui disponible actuellement ?

Une autre limite, difficile à surmonter est la prise en compte des expositions dans tous les aspects de la vie d'un sujet. Les études épidémiologiques se focalisent en général sur l'aspect professionnel ou résidentiel ou plus rarement domestique sans, le plus souvent, les combiner. Quelle est la pertinence des résultats obtenus ? Serait-il possible de combiner les expositions liées au poste de travail, l'exposition liée au lieu de travail, l'exposition liée au lieu de résidence, celle liée aux activités domestiques ? Il s'agit d'un grand nombre d'informations et de sources de données à recueillir, à combiner. La tâche est rendue encore plus difficile quand on s'intéresse à des effets de santé comme les cancers qui apparaissent après des années voire des décennies d'exposition aux polluants et que l'aspect historique se rajoute.

Un des principaux enjeux de l'épidémiologie environnementale actuellement est la reconstitution de l'exposition des populations, actuelle et passée. Une piste d'amélioration envisageable serait de permettre en France une plus grande transparence de l'information sur l'environnement, ce qui limiterait les compromis actuels entre précision de l'estimation et faisabilité.

REFERENCES

1. Menard C, Girard D, Léon C, Beck F (dir). Baromètre santé environnement 2007. Saint-Denis : INPES, coll. Baromètre santé, 2008 : 420 p.
2. INSERM. Cancer et environnement. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2008.
3. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Nov 25;100(24):13761–6.
4. HUBERT P. Pour un meilleur usage du risque attribuable en santé environnementale. Environnement Risques Santé 2003, 2 : 266-278.
5. Plan Santé au Travail 2016-2020. Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue social.
6. Projet d'orientations stratégiques de l'Anses dans le domaine de la santé au travail pour 2013. Disponible sur l'URL <https://www.anses.fr/fr/documents/POS-Sante-Travail2013.pdf>.
7. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. Semin Oncol. 2002 Feb;29(1):18–25.
8. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? Oncogene. 2003 May 19;22(20):3042–52.
9. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst. 2011 Dec 21;103(24):1827–39.
10. INSERM. Reproduction et environnement, Synthèse. Paris; 2011.
11. AFFSE. Impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine Rapport 1. Estimation de l'impact lié à l'exposition chronique aux particules fines sur la mortalité par cancer du poumon et par maladies cardio-respiratoires en 2002 avec projections d'ici 2020. Rapport d'experts. 2004.
12. Règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.
13. ANSES. L'évaluation et l'autorisation des produits phytopharmaceutiques, matières fertilisantes et supports de culture. Juin 2016.
14. Règlement (UE) n ° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE JO L 167 du 27.6.2012, p. 1–123.
15. <https://echa.europa.eu/fr/support/dossier-submission-tools/r4bp> Consulted 29th August 2016.
16. Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

17. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
18. UIPP. UIPP, Union des Industries de la Protection des Plantes | Chiffres clés [Internet]. [cited 2013 nov 7]. Available from: <http://www.uipp.org/Chiffres-cles>.
19. INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013.
20. Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006 Mar;16(2):115–24.
21. Tielemans E, Bretveld R, Schinkel J, Van Wendel De Joode B, Kromhout H, Gerritsen-Ebben R, et al. Exposure profiles of pesticides among greenhouse workers: implications for epidemiological studies. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007 Sep;17(6):501–9.
22. Ramwell CT, Johnson PD, Boxall ABA, Rimmer DA. Pesticide residues on the external surfaces of field crop sprayers: occupational exposure. *Ann Occup Hyg*. 2005 Jun;49(4):345–50.
23. de Cock J, Heederik D, Kromhout H, Boleij JS, Hoek F, Wegh H, et al. Determinants of exposure to captan in fruit growing. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1998 Mar;59(3):166–72.
24. Baldi I, Lebailly P, Bouvier G, Rondeau V, Kientz-Bouchart V, Canal-Raffin M, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in re-entry workers in vineyards: results of the PESTEXPO study. *Environ Res*. 2014 Jul;132:360–9.
25. ANSES. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Rapport d'étude scientifique de l'ANSES, 2010.
26. Teil M-J, Blanchard M, Chevreuil M. Atmospheric deposition of organochlorines (PCBs and pesticides) in northern France. *Chemosphere*. 2004 Apr;55(4):501–14.
27. INERIS. Exploitation de la base de données "pesticides". Rapport final, DRC-08-79914-08-782A, Fabrice Marlière, Août 2008.
28. Gunier RB, Ward MH, Airola M, Bell EM, Colt J, Nishioka M, et al. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):970–6.
29. Curl CL, Fenske RA, Elgethun K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect*. 2003 Mar;111(3):377–82.
30. BONSALL JL. Measurements of occupational exposure to pesticides. In: *Occupational Hazards of Pesticide Use*. TURNBULL GJ (ed). Taylor and Francis, London, 1985.
31. Adamis Z, Antal A, Füzesi I, Molnár J, Nagy L, Susán M. Occupational exposure to organophosphorus insecticides and synthetic pyrethroid. *Int Arch Occup Environ Health*. 1985;56(4):299–305.
32. Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, Bouchart V, Blanc-Lapierre A, Bouvier G, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012 Nov;22(6):593–600.

33. Fenske RA. Nonuniform dermal deposition patterns during occupational exposure to pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1990 Jun;19(3):332–7.
34. Bányiová K, Nečasová A, Kohoutek J, Justan I, Čupr P. New experimental data on the human dermal absorption of Simazine and Carbendazim help to refine the assessment of human exposure. *Chemosphere*. 2016 Feb;145:148–56.
35. Cherrie JW, Semple S, Christopher Y, Saleem A, Hughson GW, Philips A. How important is inadvertent ingestion of hazardous substances at work? *Ann Occup Hyg*. 2006 Oct;50(7):693–704.
36. Andrew Clayton C, Pellizzari ED, Whitmore RW, Quackenboss JJ, Adgate J, Sefton K. Distributions, associations, and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children’s Pesticide Exposure Study (MNCPEs). *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2003 Mar;13(2):100–11.
37. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, et al. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2005 Jul;15(4):297–309.
38. Lu C, Toepel K, Irish R, Fenske RA, Barr DB, Bravo R. Organic diets significantly lower children’s dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect*. 2006 Feb;114(2):260–3.
39. ANSES. Étude de l’alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 2 Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Avis de l’ANSES, Rapport d’expertise, 2011.
40. Fenske RA, Hamburger SJ, Guyton CL. Occupational exposure to fosetyl-Al fungicide during spraying of ornamentals in greenhouses. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1987 Sep;16(5):615–21.
41. InVS. Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles. Bilan et perspectives du programme régional inter-Cire, 2006.
42. Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, et al. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg*. 2009 Jan;53(1):69–81.
43. Blair A, Tarone R, Sandler D, Lynch CF, Rowland A, Wintersteen W, et al. Reliability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. *Epidemiol Camb Mass*. 2002 Jan;13(1):94–9.
44. Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. 1980 Nov;22(11):722–6.
45. Bouyer J, Hémon D. Studying the performance of a job exposure matrix. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S65–71.
46. Carles C, Bouvier G, Lebailly P, Baldi I. Use of job-exposure matrices to estimate occupational exposure to pesticides: A review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2016 May 18;

47. ICNIRP. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys.* 1998 Apr;74(4):494–522.
48. Recommandation du Conseil du 12 juillet 1999 relative à la limitation de l'exposition du public aux champs électromagnétiques (de 0 Hz à 300 GHz) (1999/519/CE).
49. Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM, Draper G, Hagihara J, Lowenthal RM, et al. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 2010 Sep 28;103(7):1128–35.
50. Décret n°2002-775 du 3 mai 2002 pris en application du 12° de l'article L. 32 du code des postes et télécommunications et relatif aux valeurs limites d'exposition du public aux champs électromagnétiques émis par les équipements utilisés dans les réseaux de télécommunication ou par les installations radioélectriques. 2002-775 mai, 2002.
51. Directive 2013/35/UE du Parlement Européen et du Conseil du 26 juin 2013 concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques (champs électromagnétiques) (vingtième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE) et abrogeant la directive 2004/40/CE.
52. Arrêté du 26 janvier 2007 modifiant l'arrêté du 17 mai 2001 modifié fixant les conditions techniques auxquelles doivent satisfaire les distributions d'énergie électrique.
53. London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng TC, Peters JM. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol.* 1991 Nov 1;134(9):923–37.
54. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol.* 1993 Oct 1;138(7):467–81.
55. Vistnes AI, Ramberg GB, Bjørnevik LR, Tynes T, Haldorsen T. Exposure of children to residential magnetic fields in Norway: is proximity to power lines an adequate predictor of exposure? *Bioelectromagnetics.* 1997;18(1):47–57.
56. McBride ML, Gallagher RP, Thériault G, Armstrong BG, Tamaro S, Spinelli JJ, et al. Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol.* 1999 May 1;149(9):831–42.
57. Schoenfeld ER, Henderson K, O'Leary E, Grimson R, Kaune W, Leske MC. Magnetic field exposure assessment: a comparison of various methods. *Bioelectromagnetics.* 1999 Dec;20(8):487–96.
58. Eskelinen T, Keinänen J, Salonen H, Juutilainen J. Use of spot measurements for assessing residential ELF magnetic field exposure: a validity study. *Bioelectromagnetics.* 2002 Feb;23(2):173–6.
59. <http://www.anfr.fr/accueil/>. Consulted 20th July 2016.
60. Afsset. Les radiofréquences: Mise à jour de l'expertise relative aux radiofréquences. Rapport d'étude scientifique, 2009.

61. Directive 1999/5/CE du Parlement européen et du Conseil, du 9 mars 1999, concernant les équipements hertziens et les équipements terminaux de télécommunications et la reconnaissance mutuelle de leur conformité.
62. Ordonnance n° 2001-670 du 25 juillet 2001 portant adaptation au droit communautaire du code de la propriété intellectuelle et du code des postes et télécommunications.
63. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Non-ionizing radiation, part 2: Radiofrequency electromagnetic fields, 2011.
64. <http://www.anfr.fr/controle-des-frequences/exposition-du-public-aux-ondes/la-mesure-de-champ/le-deroulement-dune-mesure/#menu2>. Consulted 30th August 2016.
65. Dufey F, Walsh L, Sogl M, Tschense A, Schnelzer M, Kreuzer M. Radiation dose dependent risk of liver cancer mortality in the German uranium miners cohort 1946-2003. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 2013 Mar;33(1):175–85.
66. Zhivin S, Laurier D, Caër-Lorho S, Acker A, Guseva Canu I. Impact of chemical exposure on cancer mortality in a French cohort of uranium processing workers. *Am J Ind Med*. 2013 Sep 6;
67. Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, et al. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 1996 Apr;104(4):362–9.
68. Montagni I, Guichard E, Carpenet C, Tzourio C, Kurth T. Screen time exposure and reporting of headaches in young adults: A cross-sectional study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2015 Dec 2;
69. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H, et al. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr*. 2009;9:58.
70. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2015 Jun;44(3):801–9.
71. Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, et al. The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology*. 1992;11 Suppl 1:14–8.
72. INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol*. 2010 Jun;39(3):675–94.
73. van Tongeren M, Kincl L, Richardson L, Benke G, Figuerola J, Kauppinen T, et al. Assessing occupational exposure to chemicals in an international epidemiological study of brain tumours. *Ann Occup Hyg*. 2013 Jun;57(5):610–26.
74. Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg*. 2000 août;44(5):391–403.
75. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med*. 2007 Oct;64(10):666–72.
76. IPCS. Biomarkers in risk assessment validity and validation. Geneva: World Health Organization. 2001.

77. <http://www.ign.fr/institut/institut/statut-et-missions> Consulted on 1st September 2016.
78. Hoar S. Job exposure matrix methodology. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1984 1983;21(1-2):9–26.
79. Pannett B, Coggon D, Acheson ED. A job-exposure matrix for use in population based studies in England and Wales. *Br J Ind Med*. 1985 Nov;42(11):777–83.
80. Steineck G, Plato N, Alfredsson L, Norell SE. Industry-related urothelial carcinogens: application of a job-exposure matrix to census data. *Am J Ind Med*. 1989;16(2):209–24.
81. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med*. 1993 Mar;23(3):491–502.
82. Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med*. 1998 avril;33(4):409–17.
83. Pukkala E, Guo J, Kyyrönen P, Lindbohm M-L, Sallmén M, Kauppinen T. National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health*. 2005 avril;31(2):97–107.
84. Guéguen A, Goldberg M, Bonenfant S, Martin JC. Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2004 juillet;61(7):586–93.
85. Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, Armstrong B, Vrijheid M, Dolk H, et al. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg*. 2002 juillet;46(5):465–77.
86. Brouwers MM, van Tongeren M, Hirst AA, Bretveld RW, Roeleveld N. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2009 Sep;66(9):607–14.
87. Semple SE, Dick F, Cherrie JW. Exposure assessment for a population-based case-control study combining a job-exposure matrix with interview data. *Scand J Work Environ Health*. 2004 juin;30(3):241–8.
88. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 2001 Feb;109(2):193–6.
89. Brouwers MM, van Tongeren M, Hirst AA, Bretveld RW, Roeleveld N. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2009;66(9):607–14.
90. Kauppinen T, Uuksulainen S, Saalo A, Mäkinen I, Pukkala E. Use of the Finnish Information System on Occupational Exposure (FINJEM) in epidemiologic, surveillance, and other applications. *Ann Occup Hyg*. 2014 Apr;58(3):380–96.
91. Ajani UA, Seddon JM, Hsieh CC, Egan KM, Albert DM, Gragoudas ES. Occupation and risk of uveal melanoma. An exploratory study. *Cancer*. 1992 décembre;70(12):2891–900.

92. Kromhout H, Heederik D, Dalderup LM, Kromhout D. Performance of two general job-exposure matrices in a study of lung cancer morbidity in the Zutphen cohort. *Am J Epidemiol*. 1992 Sep 15;136(6):698–711.
93. Magnani C, Coggon D, Osmond C, Acheson ED. Occupation and five cancers: a case-control study using death certificates. *Br J Ind Med*. 1987 Nov;44(11):769–76.
94. Dolin PJ, Cook-Mozaffari P. Occupation and bladder cancer: a death-certificate study. *Br J Cancer*. 1992 Sep;66(3):568–78.
95. Kauppinen T, Riala R, Seitsamo J, Hernberg S. Primary liver cancer and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Feb;18(1):18–25.
96. Richardson DB, Terschüren C, Hoffmann W. Occupational risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Northern Germany. *Am J Ind Med*. 2008 avril;51(4):258–68.
97. Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, Plato N. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *Am J Ind Med*. 2002 Sep;42(3):214–27.
98. Lope V, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Gustavsson P, Plato N, et al. Occupational exposure to chemicals and risk of thyroid cancer in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009 Jan;82(2):267–74.
99. Vasama-Neuvonen K, Pukkala E, Paakkulainen H, Mutanen P, Weiderpass E, Boffetta P, et al. Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am J Ind Med*. 1999 juillet;36(1):83–9.
100. Weiderpass E, Pukkala E, Kauppinen T, Mutanen P, Paakkulainen H, Vasama-Neuvonen K, et al. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am J Ind Med*. 1999 juillet;36(1):48–53.
101. Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G, Forbes A, Kauppinen T. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001 Jan;16(1):84–91.
102. Björk J, Albin M, Welinder H, Tinnerberg H, Mauritzson N, Kauppinen T, et al. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup Environ Med*. 2001 Nov;58(11):722–7.
103. Weiderpass E, Pukkala E, Vasama-Neuvonen K, Kauppinen T, Vainio H, Paakkulainen H, et al. Occupational exposures and cancers of the endometrium and cervix uteri in Finland. *Am J Ind Med*. 2001 juin;39(6):572–80.
104. Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2003 Nov 20;107(4):635–41.
105. Dryver E, Brandt L, Kauppinen T, Olsson H. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden. *Int J Occup Environ Health*. 2004 Mar;10(1):13–21.
106. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, Barber X, García de la Hera M, Kauppinen T. Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case-control study in eastern Spain. *Occup Environ Med*. 2008 Nov;65(11):774–81.

107. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, de la Hera MG, Moreno-Osset E, Carrato A, et al. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur J Epidemiol.* 2010 Oct;25(10):721–30.
108. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, Navarrete-Muñoz EM, Llorca J, Aragonés N, et al. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med.* 2012 avril;69(4):268–75.
109. Tarvainen L, Kyyräinen P, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2008;123(3):653–9.
110. Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomènech E, Gasull M, Garrido JA, et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med.* 2011 mai;68(5):332–8.
111. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. Mental retardation and parental occupation: a study on the applicability of job exposure matrices. *Br J Ind Med.* 1993 Oct;50(10):945–54.
112. Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER, Weber RF, van Kooij RJ, Veulemans H, et al. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril.* 1999 avril;71(4):690–6.
113. Seidler A, Raum E, Arabin B, Hellenbrand W, Walter U, Schwartz FW. Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small-for-gestational-age. *Am J Ind Med.* 1999 juillet;36(1):213–22.
114. Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med.* 2003;60(8):543–50.
115. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RFA. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004 Nov;112(15):1570–6.
116. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009 février;117(2):303–7.
117. Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 avril;88(4):241–50.
118. Nassar N, Abeywardana P, Barker A, Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med.* 2010 Sep;67(9):585–9.
119. Burdorf A, Brand T, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP. The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study. *Occup Environ Med.* 2011 Mar;68(3):197–204.
120. Morales-Suárez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup A-M, et al. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital

- malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2011;10(1):3–3.
121. Snijder CA, Roeleveld N, Te Velde E, Steegers EAP, Raat H, Hofman A, et al. Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Mar;27(3):910–20.
 122. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 mai;27(5):1510–7.
 123. Nugteren JJ, Snijder CA, Hofman A, Jaddoe VWV, Steegers EAP, Burdorf A. Work-Related Maternal Risk Factors and the Risk of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia during Pregnancy. The Generation R Study. *PloS One*. 2012;7(6):e39263–e39263.
 124. Wang C, Xie L, Zhou K, Zhan Y, Li Y, Li H, et al. Increased Risk for Congenital Heart Defects in Children Carrying the ABCB1 Gene C3435T Polymorphism and Maternal Periconceptual Toxicants Exposure. *PloS One*. 2013;8(7):e68807.
 125. Kauppinen TP, Mutanen PO, Seitsamo JT. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. *Scand J Work Environ Health*. 1992 avril;18(2):105–12.
 126. Post WK, Heederik D, Kromhout H, Kromhout D. Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): the Zutphen Study. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1994 juin;7(6):1048–55.
 127. Feldman AL, Johansson ALV, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Nov;17(9):677–82.
 128. Guo J, Pukkala E, Kyyrönen P, Lindbohm M-L, Heikkilä P, Kauppinen T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control CCC*. 2005 Mar;16(2):97–103.
 129. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(6):305–10.
 130. Kauppinen T, Uuksulainen S, Saalo A, Mäkinen I. Trends of occupational exposure to chemical agents in Finland in 1950-2020. *Ann Occup Hyg*. 2013 Jun;57(5):593–609.
 131. Settmi L, Boffetta P, Comba P, Terracini B. Epidemiologic study for the evaluation of the cancerogenic risk associated with pesticides. *Med Lav*. 1990 Nov;81(6):494–8.
 132. Miligi L, Settmi L, Masala G, Maiozzi P, Alberghini Maltoni S, Seniori Costantini A, et al. Pesticide exposure assessment: a crop exposure matrix. The Working Group on Pesticide Exposure Assessment. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S42–5.
 133. Nanni O, Ricci M, Lugaresi C, Amadori D, Falcini F, Buiatti E. Iterative use of a priori exposure matrices to improve the characterization of chemical exposures in agricultural work studies. *Scand J Work Environ Health*. 1993 juin;19(3):191–9.

134. Wood D, Astrakianakis G, Lang B, Le N, Bert J. Development of an agricultural job-exposure matrix for British Columbia, Canada. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. 2002;44(9):865–73.
135. Band PR, Abanto Z, Bert J, Lang B, Fang R, Gallagher RP, et al. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate*. 2011 février;71(2):168–83.
136. Daures JP, Momas I, Bernon J, Gremy F. A vine-growing exposure matrix in the Hérault area of France. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S36–41.
137. London L, Myers JE. Use of a crop and job specific exposure matrix for retrospective assessment of long-term exposure in studies of chronic neurotoxic effects of agrichemicals. *Occup Environ Med*. 1998 Mar;55(3):194–201.
138. Dick FD, Semple SE, van Tongeren M, Miller BG, Ritchie P, Sherriff D, et al. Development of a Task-Exposure Matrix (TEM) for Pesticide Use (TEMPEST). *Ann Occup Hyg*. 2010 juin;54(4):443–52.
139. Young HA, Mills PK, Riordan D, Cress R. Use of a crop and job specific exposure matrix for estimating cumulative exposure to triazine herbicides among females in a case-control study in the Central Valley of California. *Occup Environ Med*. 2004 Nov;61(11):945–51.
140. London L, Nell V, Thompson ML, Myers JE. Effects of long-term organophosphate exposures on neurological symptoms, vibration sense and tremor among South African farm workers. *Scand J Work Environ Health*. 1998 février;24(1):18–29.
141. Dalvie MA, Africa A, Solomons A, London L, Brouwer D, Kromhout H. Pesticide exposure and blood endosulfan levels after first season spray amongst farm workers in the Western Cape, South Africa. *J Environ Sci Health B*. 2009 Mar;44(3):271–7.
142. Kauppinen T, Partanen T. Use of plant- and period-specific job-exposure matrices in studies on occupational cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1988 Jun;14(3):161–7.
143. Heineman EF, Olsen JH, Pottern LM, Gomez M, Raffn E, Blair A. Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer Causes Control CCC*. 1992 Nov;3(6):555–68.
144. Kauppinen TP, Partanen TJ, Hernberg SG, Nickels JI, Luukkonen RA, Hakulinen TR, et al. Chemical exposures and respiratory cancer among Finnish woodworkers. *Br J Ind Med*. 1993 février;50(2):143–8.
145. Cocco P, Palli D, Buiatti E, Cipriani F, DeCarli A, Manca P, et al. Occupational exposures as risk factors for gastric cancer in Italy. *Cancer Causes Control CCC*. 1994 mai;5(3):241–8.
146. Karmaus W, Wolf N. Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane. *Environ Health Perspect*. 1995 décembre;103(12):1120–5.
147. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*. 1996 May;46(5):1275–84.
148. Gun RT, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H, et al. Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997 Mar;11(1):21–7.

149. Droste JH, Weyler JJ, Van Meerbeeck JP, Vermeire PA, van Sprundel MP. Occupational risk factors of lung cancer: a hospital based case-control study. *Occup Environ Med*. 1999 mai;56(5):322–7.
150. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control CCC*. 2005 décembre;16(10):1253–9.
151. Liew Z, Wang A, Bronstein J, Ritz B. Job exposure matrix (JEM)-derived estimates of lifetime occupational pesticide exposure and the risk of Parkinson’s disease. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):241–51.
152. Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, Dosemeci M. Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. 1995 Mar;37(3):336–48.
153. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med*. 2001 Jan;39(1):92–9.
154. Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health*. 2004 juin;30(3):215–22.
155. Allen RH, Mage DT, Gondy G, Kodali A, Christensen C, Coble J, et al. Investigation of job-related pesticide exposure in the third national health and nutrition examination survey. *Arch Environ Occup Health*. 2006 Mar;61(2):75–86.
156. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol*. 2008;167(8):976–85.
157. Rocheleau CM, Romitti PA, Sanderson WT, Sun L, Lawson CC, Waters MA, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Nov;91(11):927–36.
158. Kielb C, Lin S, Herdt-Losavio M, Bell E, Chapman B, Rocheleau CM, et al. Maternal periconceptional occupational exposure to pesticides and selected musculoskeletal birth defects. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 Jun 20;
159. Ji BT, Silverman DT, Dosemeci M, Dai Q, Gao YT, Blair A. Occupation and pancreatic cancer risk in Shanghai, China. *Am J Ind Med*. 1999 Jan;35(1):76–81.
160. Adegoke OJ, Blair A, Ou Shu X, Sanderson M, Addy CL, Dosemeci M, et al. Agreement of job-exposure matrix (JEM) assessed exposure and self-reported exposure among adult leukemia patients and controls in Shanghai. *Am J Ind Med*. 2004 Mar;45(3):281–8.
161. Krstev S, Dosemeci M, Lissowska J, Chow W-H, Zatonski W, Ward MH. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. *Occup Environ Med*. 2005 mai;62(5):318–24.
162. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*. 2003 Mar 1;157(5):409–14.

163. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dubroca B, Chrysostome V, et al. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology*. 2003 Oct;22(5):305–10.
164. Chrysostome V, Tison F, Yekhlef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology*. 2004 Jul;23(4):201–8.
165. Saberi Hosnijeh F, Christopher Y, Peeters P, Romieu I, Xun W, Riboli E, et al. Occupation and risk of lymphoid and myeloid leukaemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Occup Environ Med*. 2013 Jul;70(7):464–70.
166. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Postma DS, Vonk JM, et al. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occup Environ Med*. 2014 Feb;71(2):88–96.
167. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Postma DS, Vonk JM. Association of Occupational Pesticide Exposure With Accelerated Longitudinal Decline in Lung Function. *Am J Epidemiol*. 2014 Apr 29;
168. Wernli KJ, Astrakianakis G, Camp JE, Ray RM, Chang C-K, Li GD, et al. Development of a job exposure matrix (JEM) for the textile industry in Shanghai, China. *J Occup Environ Hyg*. 2006 Oct;3(10):521–9.
169. Chang C-K, Astrakianakis G, Thomas DB, Seixas NS, Ray RM, Gao DL, et al. Occupational exposures and risks of liver cancer among Shanghai female textile workers--a case-cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006 avril;35(2):361–9.
170. Li W, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Seixas NS, Camp JE, et al. Occupational risk factors for pancreatic cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med*. 2006 décembre;63(12):788–93.
171. Li W, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Seixas NS, Camp JE, et al. Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med*. 2006 Jan;63(1):39–44.
172. Ambroise D, Moulin J-J, Squinazi F, Protois J-C, Fontana J-M, Wild P. Cancer mortality among municipal pest-control workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 juin;78(5):387–93.
173. Nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles PCS. 2e édition, 1994. INSEE, République Française.
174. Insee - Définitions, méthodes et qualité - Nomenclature d'activités française 1993 [Internet]. [cited 2016 Jun 1]. Available from: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/naf1993/naf1993.htm>
175. <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/naf2003/naf2003.htm>.
176. <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/pcs2003/pcs2003.htm>.
177. <http://www.reseau-quetelet.cnrs.fr/spip/>.

178. Gunier RB, Harnly ME, Reynolds P, Hertz A, Von Behren J. Agricultural pesticide use in California: pesticide prioritization, use densities, and population distributions for a childhood cancer study. *Environ Health Perspect.* 2001 Oct;109(10):1071–8.
179. Rull RP, Ritz B. Historical pesticide exposure in California using pesticide use reports and land-use surveys: an assessment of misclassification error and bias. *Environ Health Perspect.* 2003 Oct;111(13):1582–9.
180. Nuckols JR, Gunier RB, Riggs P, Miller R, Reynolds P, Ward MH. Linkage of the California Pesticide Use Reporting Database with spatial land use data for exposure assessment. *Environ Health Perspect.* 2007 mai;115(5):684–9.
181. Ward MH, Nuckols JR, Weigel SJ, Maxwell SK, Cantor KP, Miller RS. Identifying populations potentially exposed to agricultural pesticides using remote sensing and a Geographic Information System. *Environ Health Perspect.* 2000 Jan;108(1):5–12.
182. Xiang H, Nuckols JR, Stallones L. A geographic information assessment of birth weight and crop production patterns around mother's residence. *Environ Res.* 2000 février;82(2):160–7.
183. Brody JG, Vorhees DJ, Melly SJ, Swedis SR, Drivas PJ, Rudel RA. Using GIS and historical records to reconstruct residential exposure to large-scale pesticide application. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002 Jan;12(1):64–80.
184. Royster MO, Hilborn ED, Barr D, Carty CL, Rhoney S, Walsh D. A pilot study of global positioning system/geographical information system measurement of residential proximity to agricultural fields and urinary organophosphate metabolite concentrations in toddlers. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002 Nov;12(6):433–40.
185. Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Validation of self-reported proximity to agricultural crops in a case-control study of neural tube defects. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006 Mar;16(2):147–55.
186. Ward MH, Lubin J, Giglierano J, Colt JS, Wolter C, Bekiroglu N, et al. Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. *Env Health Perspect.* 2006;114(6):893–7.
187. Avruskin GA, Meliker JR, Jacquez GM. Using satellite derived land cover information for a multi-temporal study of self-reported recall of proximity to farmland. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2008 juillet;18(4):381–91.
188. Warren JL, Luben TJ, Sanders AP, Brownstein NC, Herring AH, Meyer RE. An evaluation of metrics for assessing maternal exposure to agricultural pesticides. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013 Oct 23;
189. Warren JL, Luben TJ, Sanders AP, Brownstein NC, Herring AH, Meyer RE. An evaluation of metrics for assessing maternal exposure to agricultural pesticides. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2014 Oct;24(5):497–503.
190. Béranger R, Pérol O, Bujan L, Faure E, Blain J, Le Cornet C, et al. Studying the impact of early life exposures to pesticides on the risk of testicular germ cell tumors during adulthood (TESTIS project): study protocol. *BMC Cancer.* 2014;14:563.
191. Cornelis C, Schoeters G, Kellen E, Buntinx F, Zeegers M. Development of a GIS-based indicator for environmental pesticide exposure and its application to a Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Mar;212(2):172–85.

192. <http://www.leginfo.ca.gov/cgi-bin/displaycode?section=fac&group=14001-15000&file=14001-14015> Consulted 31st August 2016.
193. Ritz B, Costello S. Geographic model and biomarker-derived measures of pesticide exposure and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1076:378–87.
194. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol.* 2009 avril;169(8):919–26.
195. Ritz BR, Manthripragada AD, Costello S, Lincoln SJ, Farrer MJ, Cockburn M, et al. Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2009 juin;117(6):964–9.
196. Manthripragada AD, Costello S, Cockburn MG, Bronstein JM, Ritz B. Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. *Epidemiol Camb Mass.* 2010 Jan;21(1):87–94.
197. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol.* 2011 juillet;26(7):547–55.
198. Lee P-C, Bordelon Y, Bronstein J, Ritz B. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology.* 2012 Nov 13;79(20):2061–6.
199. Wang A, Cockburn M, Ly TT, Bronstein JM, Ritz B. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occup Environ Med.* 2014 Apr;71(4):275–81.
200. Bronstein JM, Paul K, Yang L, Haas RH, Shults CW, Le T, et al. Platelet mitochondrial activity and pesticide exposure in early Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015 May;30(6):862–6.
201. Narayan S, Sinsheimer JS, Paul KC, Liew Z, Cockburn M, Bronstein JM, et al. Genetic variability in ABCB1, occupational pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Environ Res.* 2015 Nov;143(Pt A):98–106.
202. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect.* 2002 Mar;110(3):319–24.
203. Reynolds P, Hurley SE, Goldberg DE, Yerabati S, Gunier RB, Hertz A, et al. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in the California Teachers Study cohort. *Environ Res.* 2004 Oct;96(2):206–18.
204. Reynolds P, Hurley SE, Gunier RB, Yerabati S, Quach T, Hertz A. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in California, 1988-1997. *Environ Health Perspect.* 2005 août;113(8):993–1000.
205. Marusek JC, Cockburn MG, Mills PK, Ritz BR. Control selection and pesticide exposure assessment via GIS in prostate cancer studies. *Am J Prev Med.* 2006 février;30(2 Suppl):S109–16.
206. Cockburn M, Mills P, Zhang X, Zadnick J, Goldberg D, Ritz B. Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California. *Am J Epidemiol.* 2011 juin;173(11):1280–8.

207. VoPham T, Brooks MM, Yuan J-M, Talbott EO, Ruddell D, Hart JE, et al. Pesticide exposure and hepatocellular carcinoma risk: A case-control study using a geographic information system (GIS) to link SEER-Medicare and California pesticide data. *Environ Res.* 2015 Nov;143(Pt A):68–82.
208. Gemmill A, Gunier RB, Bradman A, Eskenazi B, Harley KG. Residential proximity to methyl bromide use and birth outcomes in an agricultural population in California. *Environ Health Perspect.* 2013 Jun;121(6):737–43.
209. González-Alzaga B, Hernández AF, Rodríguez-Barranco M, Gómez I, Aguilar-Garduño C, López-Flores I, et al. Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environ Int.* 2015 Dec;85:229–37.
210. Brody JG, Aschengrau A, McKelvey W, Rudel RA, Swartz CH, Kennedy T. Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS. *Environ Health Perspect.* 2004 juin;112(8):889–97.
211. O’Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res.* 2004 février;94(2):134–44.
212. Carozza SE, Li B, Wang Q, Horel S, Cooper S. Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *Int J Hyg Env Health.* 2009;212(2):186–95.
213. Hoffmann W, Terschüeren C, Heimpel H, Feller A, Butte W, Hostrup O, et al. Population-based research on occupational and environmental factors for leukemia and non-Hodgkin’s lymphoma: the Northern Germany Leukemia and Lymphoma Study (NLL). *Am J Ind Med.* 2008 avril;51(4):246–57.
214. Lee P-C, Bordelon Y, Bronstein J, Ritz B. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology.* 2012 Nov 13;79(20):2061–6.
215. The CORINE Land Cover project. European Environment Agency. Available from: <http://www.eea.europa.eu/publications/COR0-landcover>
216. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/donnees-ligne/li/2539/0/base-donnees-geographique-corine-land-cover-clc.html>.
217. Recensements Agricoles. Agreste. Ministère de l’Agriculture, de l’agroalimentaire et de la Forêt. Available from: <http://agreste.agriculture.gouv.fr/recensement-agricole-2010/>
218. <http://agreste.agriculture.gouv.fr/page-d-accueil/article/donnees-en-ligne>.
219. <http://agreste.agriculture.gouv.fr/recensement-agricole-2010/publications-premieres-tendances/> Consulted on 30th september 2016.
220. Wartenberg D, Greenberg M, Lathrop R. Identification and characterization of populations living near high-voltage transmission lines: a pilot study. *Environ Health Perspect.* 1993 Dec;101(7):626–32.

221. Wartenberg D, Greenberg MR, Harris G. Environmental justice: a contrary finding for the case of high-voltage electric power transmission lines. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2010 May;20(3):237–44.
222. Valjus J, Hongisto M, Verkasalo P, Järvinen P, Heikkilä K, Koskenvuo M. Residential exposure to magnetic fields generated by 110-400 kV power lines in Finland. *Bioelectromagnetics*. 1995;16(6):365–76.
223. Blaasaas KG, Tynes T. Comparison of three different ways of measuring distances between residences and high voltage power lines. *Bioelectromagnetics*. 2002 May;23(4):288–91.
224. Andreuccetti D, Zoppetti N. Magnetic fields dispersed by high-voltage power lines: an advanced evaluation method based on 3-D models of electrical lines and the territory. *Radiat Prot Dosimetry*. 2004;111(4):343–7.
225. Verkasalo PK, Pukkala E, Hongisto MY, Valjus JE, Järvinen PJ, Heikkilä KV, et al. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *BMJ*. 1993 Oct 9;307(6909):895–9.
226. Aldrich TE, Andrews KW, Liboff AR. Brain cancer risk and electromagnetic fields (EMFs): assessing the geomagnetic component. *Arch Environ Health*. 2001 Aug;56(4):314–9.
227. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Residential and occupational exposures to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in women: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 2004 May 1;159(9):852–61.
228. Baumgardt-Elms C, Schümann M, Ahrens W, Broman K, Stang A, Jahn I, et al. Residential exposure to overhead high-voltage lines and the risk of testicular cancer: results of a population-based case-control study in Hamburg (Germany). *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 Feb;78(1):20–6.
229. Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ*. 2005 Jun 4;330(7503):1290.
230. Baldi I, Coureau G, Jaffré A, Gruber A, Ducamp S, Provost D, et al. Occupational and residential exposure to electromagnetic fields and risk of brain tumors in adults: a case-control study in Gironde, France. *Int J Cancer*. 2011 Sep 15;129(6):1477–84.
231. Habermann M, Marcílio I, Lopes M, Prado R, Souza M, Gouveia N. Social inequality and exposure to magnetic fields in the metropolitan region of São Paulo, Southeastern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2010 Aug;44(4):703–9.
232. Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A, Deschamps F, et al. Childhood leukaemia close to high-voltage power lines--the Geocap study, 2002-2007. *Br J Cancer*. 2013 May 14;108(9):1899–906.
233. Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *BMJ*. 1993 Oct 9;307(6909):891–5.
234. Pedersen C, Raaschou-Nielsen O, Rod NH, Frei P, Poulsen AH, Johansen C, et al. Distance from residence to power line and risk of childhood leukemia: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 Feb;25(2):171–7.

235. Pedersen C, Bräuner EV, Rod NH, Albieri V, Andersen CE, Ulbak K, et al. Distance to high-voltage power lines and risk of childhood leukemia--an analysis of confounding by and interaction with other potential risk factors. *PLoS One*. 2014;9(9):e107096.
236. Malagoli C, Fabbi S, Teggi S, Calzari M, Poli M, Ballotti E, et al. Risk of hematological malignancies associated with magnetic fields exposure from power lines: a case-control study in two municipalities of northern Italy. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2010;9:16.
237. Malagoli C, Crespi CM, Rodolfi R, Signorelli C, Poli M, Zanichelli P, et al. Maternal exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and the risk of birth defects. *Bioelectromagnetics*. 2012 Jul;33(5):405–9.
238. Kheifets L, Crespi CM, Hooper C, Oksuzyan S, Cockburn M, Ly T, et al. Epidemiologic study of residential proximity to transmission lines and childhood cancer in California: description of design, epidemiologic methods and study population. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015 Jan;25(1):45–52.
239. Vergara XP, Kavet R, Crespi CM, Hooper C, Silva JM, Kheifets L. Estimating magnetic fields of homes near transmission lines in the California Power Line Study. *Environ Res*. 2015 Jul;140:514–23.
240. Baldi I, Coureau G, Jaffré A, Gruber A, Ducamp S, Provost D, et al. Occupational and residential exposure to electromagnetic fields and risk of brain tumors in adults: a case-control study in Gironde, France. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2011 Sep 15;129(6):1477–84.
241. <http://www.rte-france.com/> Consulted on 15th September 2016.
242. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016 Jun;131(6):803–20.
243. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, et al. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol*. 2009 Dec;95(3):401–11.
244. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol*. 2012 Nov;14 Suppl 5:v1–49.
245. Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebailly P, Huchet A, et al. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro-Oncol*. 2011 Dec;13(12):1370–8.
246. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1953–68.
247. Burmeister LF. Cancer mortality in Iowa farmers, 1971-78. *J Natl Cancer Inst*. 1981 Mar;66(3):461–4.
248. Blair A, Malmer H, Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K. Cancer among farmers. A review. *Scand J Work Environ Health*. 1985 Dec;11(6):397–407.

249. Delzell E, Grufferman S. Mortality among white and nonwhite farmers in North Carolina, 1976-1978. *Am J Epidemiol*. 1985 Mar;121(3):391-402.
250. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Aug;18(4):209-15.
251. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 1998 Jan;8(1):64-74.
252. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med*. 1998 Sep;34(3):252-60.
253. Figà-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Bascherini S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol*. 1993 Aug;22(4):579-83.
254. Morrison HI, Semenciw RM, Morison D, Magwood S, Mao Y. Brain cancer and farming in western Canada. *Neuroepidemiology*. 1992;11(4-6):267-76.
255. Kross BC, Burmeister LF, Ogilvie LK, Fuortes LJ, Fu CM. Proportionate mortality study of golf course superintendents. *Am J Ind Med*. 1996 May;29(5):501-6.
256. Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2002 Dec;11(12):1678-83.
257. Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Rusiecki JA, Sandler DP, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Dec 1;96(23):1781-9.
258. Freeman LEB, Rusiecki JA, Hoppin JA, Lubin JH, Koutros S, Andreotti G, et al. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the agricultural health study (1994-2007). *Environ Health Perspect*. 2011 Sep;119(9):1253-9.
259. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*. 2015 Oct;72(10):736-44.
260. Silver SR, Bertke SJ, Hines CJ, Alavanja MCR, Hoppin JA, Lubin JH, et al. Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update. *Int J Cancer*. 2015 Dec 1;137(11):2630-43.
261. Ruder AM, Carreón T, Butler MA, Calvert GM, Davis-King KE, Waters MA, et al. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 15;169(12):1479-91.
262. Lee WJ, Colt JS, Heineman EF, McComb R, Weisenburger DD, Lijinsky W, et al. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med*. 2005 Nov;62(11):786-92.
263. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffre A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med*. 2007;64(8):509-14.

264. Ahlbom A, Navier IL, Norell S, Olin R, Spännare B. Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults. *Am J Epidemiol*. 1986 Aug;124(2):334–7.
265. Aschengrau A, Ozonoff D, Coogan P, Vezina R, Heeren T, Zhang Y. Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts. *Am J Public Health*. 1996 Sep;86(9):1289–96.
266. Godon D, Thouez JP, Lajoie P, Nadeau D. Incidence of cancers of the brain, the lymphatic tissues, and of leukemia and the use of pesticides among Quebec’s rural farm population, 1982–1983. *Geogr Med*. 1989;19:213–32.
267. Wilkinson P, Thakrar B, Shaddick G, Stevenson S, Pattenden S, Landon M, et al. Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. *Occup Environ Med*. 1997 Feb;54(2):101–7.
268. Mills PK. Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties. *Arch Environ Health*. 1998 Dec;53(6):410–3.
269. Chrisman J de R, Koifman S, de Novaes Sarcinelli P, Moreira JC, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 May;212(3):310–21.
270. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2013 Jun;56:19–31.
271. Chen M, Chang C-H, Tao L, Lu C. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):719–29.
272. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):692–8.
273. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiol Camb Mass*. 2000 Nov;11(6):624–34.
274. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields, 2002. Volume 80:445p.
275. SCENIHR. Health Effects of Exposure to EMF. Brussels: European Commission, Health and Consumers, 2009 DG:83p.
276. Elliott P, Shaddick G, Douglass M, de Hoogh K, Briggs DJ, Toledano MB. Adult cancers near high-voltage overhead power lines. *Epidemiol Camb Mass*. 2013 Mar;24(2):184–90.
277. WHO. Environmental health criteria 238. Extremely low frequency fields. Geneva: World Health Organization, 2007.
278. Kheifets LI, Afifi AA, Buffler PA, Zhang ZW. Occupational electric and magnetic field exposure and brain cancer: a meta-analysis. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. 1995 Dec;37(12):1327–41.

279. Kheifets L, Monroe J, Vergara X, Mezei G, Afifi AA. Occupational electromagnetic fields and leukemia and brain cancer: an update to two meta-analyses. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. 2008 Jun;50(6):677–88.
280. Kheifets L, Bowman JD, Checkoway H, Feychting M, Harrington JM, Kavet R, et al. Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med*. 2009 février;66(2):72–80.
281. Turner MC, Benke G, Bowman JD, Figuerola J, Fleming S, Hours M, et al. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and brain tumor risks in the INTEROCC study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Sep;23(9):1863–72.
282. Koeman T, van den Brandt PA, Slottje P, Schouten LJ, Goldbohm RA, Kromhout H, et al. Occupational extremely low-frequency magnetic field exposure and selected cancer outcomes in a prospective Dutch cohort. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 Feb;25(2):203–14.
283. Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. *Int J Radiat Biol*. 2002 Oct;78(10):931–6.
284. Hardell L, Hallquist A, Mild KH, Carlberg M, Pålsson A, Lilja A. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2002 Aug;11(4):377–86.
285. INTERPHONE Study Group. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2011 Oct;35(5):453–64.
286. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med*. 2014 Jul;71(7):514–22.
287. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A, ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect*. 2004 Dec;112(17):1741–54.
288. Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, Savitz DA, Swerdlow AJ, et al. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review. *Epidemiol Camb Mass*. 2009 Sep;20(5):639–52.
289. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol ISP*. 2009 Aug;16(2-3):113–22.
290. Khurana VG, Teo C, Kundi M, Hardell L, Carlberg M. Cell phones and brain tumors: a review including the long-term epidemiologic data. *Surg Neurol*. 2009 Sep;72(3):205–14; discussion 214–5.
291. Ha M, Lim H-J, Cho S-H, Choi H-D, Cho K-Y. Incidence of cancer in the vicinity of Korean AM radio transmitters. *Arch Environ Health*. 2003 Dec;58(12):756–62.
292. Szmigielski S. Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation. *Sci Total Environ*. 1996 Feb 2;180(1):9–17.

293. Berg G, Spallek J, Schüz J, Schlehofer B, Böhler E, Schlaefer K, et al. Occupational exposure to radio frequency/microwave radiation and the risk of brain tumors: Interphone Study Group, Germany. *Am J Epidemiol*. 2006 Sep 15;164(6):538–48.
294. http://professionnels.ign.fr/sites/default/files/DC_POINTADRESSE_2-1.pdf (consulted 21st june 2016).
295. http://professionnels.ign.fr/sites/default/files/DC_BDTOPO_2-1.pdf.
296. <http://dehaese.free.fr/Gmaps/testGeocoder.htm>.
297. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008;3:17.
298. (<http://sql.sh/736-base-donnees-villes-francaises>) Consulted on 30th September 2016.
299. Floderus B, Stenlund C, Persson T. Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control CCC*. 1999 Oct;10(5):323–32.
300. Feychting M, Forssén U, Floderus B. Occupational and residential magnetic field exposure and leukemia and central nervous system tumors. *Epidemiol Camb Mass*. 1997 juillet;8(4):384–9.
301. Villeneuve PJ, Agnew DA, Johnson KC, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 2002 Feb;31(1):210–7.
302. Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Yost M, Giles G. Occupational exposure to low frequency magnetic fields and the risk of low grade and high grade glioma. *Cancer Causes Control CCC*. 2007 avril;18(3):305–13.
303. Coble JB, Dosemeci M, Stewart PA, Blair A, Bowman J, Fine HA, et al. Occupational exposure to magnetic fields and the risk of brain tumors. *Neuro-Oncol*. 2009 juin;11(3):242–9.
304. <http://www.enedis.fr/histoire-du-reseau-de-distribution-de-lelectricite> Consulted 5th october 2016.
305. Kengne-Kuetche Charly. Impact de l'exposition professionnelle aux pesticides sur la croissance fœtale et l'âge gestationnel en population générale : étude transversale dans la cohorte Elfe. Mémoire de Master 2 d'épidémiologie. Université de Montpellier. 2016.
306. Coordination Nationale Elfe. Analyse d'attrition au cours des premières années de suivi Elfe. 2013.
307. Baldi I, Carles C, Blanc-Lapierre A, Fabbro-Peray P, Druet-Cabanac M, Boutet-Robinet E, et al. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015 Dec 23;
308. Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Gruber A, Leffondré K, Lebailly P, Fabrigoule C, et al. Cognitive Disorders and Occupational Exposure to Organophosphates: Results From the PHYTONER Study. *Am J Epidemiol*. 2013 Mar 27;

309. Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime. 2012-665 mai, 2012.
310. Décret n° 2015-636 du 5 juin 2015 révisant et complétant les tableaux de maladies professionnelles annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime. 2015-636 juin, 2015.
311. Ritz B, Rull RP. Assessment of environmental exposures from agricultural pesticides in childhood leukaemia studies: challenges and opportunities. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132(2):148–55.

ANNEXES

Annexe 1 : Publication 1

Title

Use of job-exposure matrices to estimate occupational exposure to pesticides: a review

Running title

Job-exposure matrices and pesticide exposure

Authors

Carles Camille MD^{1,2,3}, Bouvier Ghislaine PhD^{1,3}, Lebailly Pierre PhD^{4,5,6}, Baldi Isabelle PhD^{1,2,3}

¹ Université Bordeaux, ISPED, Equipe Epicène, Bordeaux, France

² CHU de Bordeaux, Service de Médecine du Travail, Bordeaux, France

³ INSERM, ISPED, Centre INSERM U897, Bordeaux, France

⁴ INSERM, UMR1086-Cancers et Préventions, Caen, France

⁵ Université Caen Normandie, Caen, France

⁶ Centre François Baclesse, Caen, France

Correspondence: Dr Camille Carles, Equipe Epicène, Centre de Recherche INSERM U897, Université de Bordeaux, ISPED case 11, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

Tel.: 033 5 57 57 12 34. Fax: 033 5 57 57 16 98.

E-mail: camille.carles@isped.u-bordeaux2.fr

Abstract

The health effects of pesticides have been extensively studied in epidemiology, mainly in agricultural populations. However, pesticide exposure assessment remains a key methodological issue for epidemiological studies. Besides self-reported information, expert

assessment or metrology, job-exposure matrices still appear to be an interesting tool. We reviewed all existing matrices assessing occupational exposure to pesticides in epidemiological studies and described the exposure parameters they included. We identified two types of matrices, i) generic ones that are generally used in case-control studies and document broad categories of pesticides in a large range of jobs, and ii) specific matrices, developed for use in agricultural cohorts, that generally provide exposure metrics at the active ingredient level. The various applications of these matrices in epidemiological studies have proven that they are valuable tools to assess pesticide exposure. Specific matrices are particularly promising for use in agricultural cohorts. However, results obtained with matrices have rarely been compared to those obtained with other tools. In addition, the external validity of the given estimates has not been adequately discussed. Yet, matrices would help in reducing misclassification and in quantifying cumulated exposures, in order to improve knowledge about the chronic health effects of pesticides.

Key words (3-6)

Job exposure matrix, pesticides, occupational exposure, review, health effects, epidemiology

Introduction

Major advances in the chemical industry have resulted in the development of a very wide range of chemicals and commercial products used to fight pests (weeds, insects and fungi), and to a large increase in their tonnages in the last century. With about 80 000 tons used in agriculture per year, France is ranked first among pesticide users in Europe and fifth in the world, behind the United States, Brazil, Japan and China (1).

The health effects of pesticides have been studied in numerous epidemiological studies, mainly in agricultural populations. The most investigated hypotheses concern cancer occurrence (2–4), neurological disorders (Parkinson's and Alzheimer's diseases and

amyotrophic lateral sclerosis) (5–7), cognitive and psychiatric disorders (8–10) and reproductive and developmental disorders (11,12).

However, knowledge is still limited regarding exposure to specific pesticides in agriculture during some specific tasks and in subgroups of workers. For example, women have been rarely studied because they are rarely in charge of treatment tasks. Yet they may be exposed during other tasks on the farm, like re-entering fields (13) or taking care of livestock. Moreover, few studies have been conducted on non-agricultural populations, yet numerous other occupations are likely to be concerned by pesticide exposure. For instance, gardeners, carpenters and joiners, road-menders, railway workers, hygiene professionals, veterinarians, firemen and others are directly or indirectly exposed to herbicides, insecticides or fungicides (14–16).

Pesticide exposure assessment is critical for the validity of epidemiological studies. Owing to the short half-life of most pesticides and to the practical difficulties and costs in large populations, direct methods such as biological and environmental measurements can be performed only in very specific contexts. As a result, indirect methods of estimation are more frequently used. They include questionnaires collecting job titles and occupational history, self-reported information from participants, experts' judgment and job-exposure matrices. Using job titles as indicators of occupational pesticide exposure has proven to induce exposure misclassification, because not all farmers and farm-workers, for instance, have performed pesticide treatments themselves, nor have they performed the same tasks during their working life (17). But the reliability of self-reported information on lifelong use of pesticides is questionable (18,19) because of the wide range of agents possibly used, and because farm-workers not in charge of pesticide ordering or treatment planning may not be fully aware of pesticide names (20). Thus, in addition to questionnaires or job calendars, expert assessment has been used to ascertain pesticide exposure at job or individual levels (21). However, experts' judgment remains a subjective, time-consuming and not fully reproducible method. Mathematical models or algorithms have also been used to assess

past or recent exposure intensity by taking into account atmospheric or water dispersion of substances (22-24). But these methods require specific data (such as local weather conditions or wind direction), for which collection is often difficult or even impossible, particularly in retrospective studies.

Initially proposed for occupational cancer research in the eighties, job-exposure matrices enable the assessment of exposure to occupational agents based on job calendars. Job-exposure matrices are composed of a table crossing jobs and lists of substances and providing exposure parameters (like frequency, probability and intensity) in each cell and frequently include an historical dimension to take into account exposure variation over time. Regarding exposure to pesticides, several matrices have been developed, some of them to assess exposures within agricultural populations (e.g. in agricultural cohorts), while others have been designed to identify occupational exposures among the general population (mainly in case-control studies). The use of matrices reduces subjects' recall of occupational history, which has been proven to be remembered more reliably than pesticide use history (19).

This article reviews all existing job-exposure matrices for assessing occupational exposures to pesticides in epidemiological studies and describes the characteristics of the exposure parameters provided. The results obtained with each matrix and comparisons with other exposure assessment methods are then discussed.

Methods

To obtain a comprehensive overview of the peer-reviewed literature, the Medline database was used with no restriction in time and by using the final search algorithm: *(job exposure matrix OR task exposure matrix OR "exposure matrix") AND (English [language] OR French [language])*.

The search strategy aimed to identify all job exposure matrices built to assess pesticide occupational exposure in epidemiological studies. We collected publications describing the

development of original job-exposure matrices with presentation of their methodological issues, and publications in which the tool was applied to populations to assess subjects' exposures.

We did not include any term for pesticide exposure in the search algorithm because some matrices not indexed on these terms could have included relevant exposures. A three-stage selection of the publications was carried out by CC, first on publication titles, secondly on abstracts, and finally on full-text reading, in order to exclude off-topic publications and those reporting matrices with no pesticide exposure assessment.

We also carefully searched for publications not retrieved by the algorithm by screening all the references cited by the publications retained in our final selection.

We then classified all selected publications in two groups: i) generic matrices defining occupational pesticide exposure within general populations, ii) matrices specific to the agricultural industry. Among these two groups, we distinguished: i) publications presenting matrices with their methodological issues (including the description of the exposure metrics); ii) publications reporting epidemiological studies in which matrices were applied, for which the methodology was described elsewhere; iii) publications describing studies having developed ad hoc matrices, from their own data and for their own purpose or matrices for which the methodology was not published in the literature; and iv) publications in non-agricultural sectors such as textile and pest control industries.

A reading grid was filled in for each publication in order to extract the following data: objective, design; location, population, time period; classifications used for encoding jobs; names of pesticides or active ingredients considered; types of exposure metrics; data sources; applications of the matrix in epidemiological studies.

Results

Results of the three-stage selection of the publications are presented in Figure 1. The search algorithm identified 716 publications from which 355 were excluded as their titles clearly focused on exposures other than pesticides. Most of them concerned electromagnetic fields (N=68), asbestos and silica (N=54), other chemicals (N=46), dust and particles (N=34) and miscellaneous other occupational exposures such as physical agents, solvents, metals, fumes and exhausts, psychosocial factors and work conditions. Titles also made it possible to exclude publications describing matrices developed for industries in which there is no apparent use of pesticides (mines, electrical and nuclear industries, asphalt and rubber industries, health care, etc.) (N=70) or studies clearly off-topic (toxicology, virology, sociology, ecology, etc.) (N=47). In the second step, 78 publications were excluded after reading the abstracts as no pesticide use was described in the matrix (N=70) or no matrix was actually described (N=8). Among the remaining 166 publications selected for full text-reading, 77 publications were excluded as they did not include any pesticide exposure (N=68) or job exposure matrix (N=2), or they were reviews that used matrices but did not describe quantitative results on matrix exposure metrics (N=7). Finally, 89 publications using a job exposure matrix to assess occupational exposure to pesticides were selected from the initial algorithm and nine publications, not found initially, were added as a result of screening their reference lists.

Among these 98 publications, 56 publications referred to generic matrices usable in the general population (including 12 methodological articles described in Table 1 and 44 applications in epidemiological studies described in Table 2) and 11 articles referring to matrices specific to the agricultural industry, including nine methodological publications (Table 3) and two applications. The remaining publications presented ad hoc job-exposure matrices developed for the purpose of a single study (N=26) (Table 4) or matrices developed for pesticide exposures in non-agricultural industries (N=5).

1) Matrices for use in the general population

a) Methodological publications (Table 1)

The 12 publications reporting matrices for use in the general population actually corresponded to eight separate job-exposure matrices developed in six different countries. The first three were built in the United States (hereafter named “Harvard JEM”) (25,26), in the United Kingdom (“UK JEM1”) (27) and in Sweden (“Swedish JEM1”) (28,29) in the 1980s. Afterwards, matrices were developed in Finland (FINJEM) (30,31), in France (SUMEX) (32), two others in the United Kingdom (UK JEM2 (33,34) and JEM3 (35)), and another in Sweden (Swedish JEM2) (36). Each matrix used country-specific job title and industry classifications except one (Swedish JEM1) (28,29), which used an international job title classification. None of these matrices was specific to pesticides and they included up to 400 different chemical and physical agents. Pesticides were most often considered as a general group of substances (28,29,35,36) or separately as herbicides, insecticides or fungicides (27,30,31) except for arsenic, which was considered separately in 5 matrices (25–27,30,31,36). In the Harvard JEM (25,26), only copper and arsenicals were included. Only two matrices, the UK JEM2 (33,34) and the SUMEX JEM (32), assessed pesticides more precisely at the chemical class or active ingredient level. The UK JEM2 (33,34) focused on ten groups of endocrine-disrupting compounds including pesticides (organochlorines, carbamates, dithiocarbamates, triazines, organophosphates, tributyltin, pyrethroids, others). The SUMEX JEM (32) included a selection of insecticides and herbicides (arsenicals, organophosphates, phenols, paraquat and diquat). None of these publications specified which job titles were classified as exposed to pesticides.

Exposure metrics were generally defined on the basis of expert assessments, together with literature in UK JEMs 1 (27) & 2 (33,34) and in Swedish JEM1 (28,29). The Harvard JEM (25,26) relied only on the literature and the SUMEX metrics (32) were derived from a survey among French workers in which workplace measurements were made for each of the 102 chemicals that could possibly be present in the working environment. The FINJEM also included exposure measurements performed in the field (30). Most of these matrices

provided an assessment of the probability of exposure as categorical (none, possible, probable or low, moderate, high) (27,33–36) or numerical variables (in % of exposed workers) (30,32). The intensity of exposure was provided as a categorical variable (e.g. low, medium, high) (27,32) or as a numerical variable (average level of pesticides in ppm or mg/m³) only in the FINJEM (30). The SUMEX considered frequency of exposure as the duration of exposure in hours per week (32). In the Swedish JEM1 (28,29), a positive predictive value of the matrix' classification of exposure was calculated by comparison with the proportion of subjects classified as exposed in the literature and industrial hygienists expert assessment as "gold standard". Then this positive predictive value was used as a categorical variable (low, moderate, high) to estimate pesticide occupational exposure. The UK JEM1 (27) provided an exposure score combining levels of probability and intensity as a categorical variable (low, moderate, high). Exposure metrics provided by the matrix were evaluated as higher (UK JEM1) (27) or lower (SUMEX) (32) than those obtained with expert assessment. One study found the matrix metrics to be lower than self-reported information on exposure (UK JEM3) (35). Few JEMs detailed their threshold for exposure. The Swedish JEM1 (29) used the value of 10% of the predictive positive value of the JEM estimates. The UK JEM2 (34) and SUMEX (32) used the background level in the general population. The UK JEM3 (35) used the current occupational exposure limit in force in the United Kingdom at the time of study. The FINJEM (30) and the UK JEM3 (35) took into account the various routes of exposure (inhalation, ingestion or dermal) to assess occupational pesticide exposure but without giving details of the methods. Only the FINJEM (30) included a time period in exposure estimates by considering separate exposure metrics according to the periods 1945-1959, 1960-1984, 1985-1994 and 1995-1997 in the original publication, and the periods 1998-2000, 2001-2003, 2004-2006, 2007-2009 and 2010-2012 in the most recent update (37).

b) Application in epidemiological studies (Table 2)

We identified 44 publications that used one of the generic matrices described above to study the potential health effects of pesticide exposure. Only four studies were conducted outside Europe (one in the United States using the Harvard JEM, two in Australia using the FINJEM or UK JEM2 and one in China using the UK JEM2). All other applications were conducted in European countries and used either the FINJEM (N=15), UK JEM1 (N=9), UK JEM2 (N=11) or the Swedish JEM1 matrix (N=4). European countries using these JEM were the Netherlands (N=11), Finland (N=8), Sweden (N=6), Spain (N=6), UK (N=4), Germany (N=2), Italy (N=1) and Denmark (N=1). Health effects studied in the applications were mainly cancers (38–59) and reproductive or developmental disorders (60–73), generally in case-control studies (38,39,41,45–47,51,54,57,59,60,64–67,71,73–76) but also in historical (40,43,44,48,49,52,55,56,68,77) or prospective (42,61,69,70,72,78) cohort studies. The studies were based on different data sources of occupations. Some collected self-reported data by using questionnaires on complete occupational history (39,41,42,45–47,53,62,74–76), on selected occupations according to the disease or exposures of interest (50,58) or on occupations held during specific time periods like pregnancy or the periconceptional period (60,63–73). Some studies collected or used data on a limited number of occupations or only on the current occupation, or the two longest-held occupations in lifetime (54,57,59,61) or the longest occupation recorded in national census records (43,44,48,49,52,55,56,67,77–79), in death records (38,40) or in disease registries (63). Even when information on pesticide functional groups or chemical families was available in the generic matrices (27,30,32,33), exposure to pesticides was often analyzed for the generic pesticide group only (54,57–59,75,77–79), in particular with the UK JEM2 (63–73). Exposure metrics given by the generic matrices were not always used as such in epidemiological studies. Several studies estimated pesticide exposure as a binary metric (exposed/unexposed, low/high exposure, improbable/probable exposure), even when more precise estimations were available (38–40,42,46,60,62,65,66,70–73,75,78). In several studies, the very low number of workers in the highest exposure category (five subjects or fewer, or even none), prevented researchers from analyzing the results (42,43,48,49,54,55,57,61,69,77).

2) Matrices for use in the agricultural industry (Table 3)

a) Methods of matrices specific to the agricultural industry

Nine publications reported the development of eight matrices specific to the agricultural industry in the 1990s and 2000s. Three matrices were developed in Italy (80–82), one in Canada (83,84), one in France (85), one in South Africa (86), one in Scotland (87) and one in the USA (88). Agricultural populations were specifically targeted by these matrices. Five matrices (83–88) considered specific tasks like spraying, mixing and tractor-driving, but the three Italian matrices (80–82) were based on jobs (farm-working or working in agriculture). Three matrices studied occupational pesticide exposure during re-entry tasks (83,84,86,88). Crops were used alongside tasks to assess occupational exposure to pesticides. The number of crops included in the matrices ranged from one (vines (85)) to 45 crop and animal commodities (83,84). Most matrices included vines, wheat and barley, truck-farming and orchards. Among other crops, corn, sugar beet, rice and olive trees were frequently included. Pesticides were defined at the active ingredient level and commercial products were also frequently included in the matrix. Two matrices focused on a specific chemical group of pesticides: organophosphate insecticides in the South African matrix (86), and triazine herbicides in the Californian matrix (88). The most frequent source of data used to assess exposure metrics was expert judgment from plant pathologists, crop specialists, entomologists, or experts from local Ministries of Agriculture (80–84,86,87). Self-reported information from farmers or farm-workers were also collected (questionnaires on pesticide use and on occupational history, treatment calendars) (83–85,87), along with other types of records: sales data (80–82), data on pesticide use from the California DPR's pesticide use database (88), national statistics on pesticide use (82), original articles published in environmental or medical journals (83,84,87), and state or government reports (83,84). Probability and intensity of exposure were the two main metrics included in the matrices. Probability was generally defined as the proportion of workers using a specific pesticide (83,84,87), and intensity as the quantity of product per surface unit (e.g. kg/ha) (81,85).

Frequency of exposure was generally defined as the number of treatments performed during a time period (81,83,84). Two publications did not detail the exposure metrics (80,82).

In some publications, exposure estimates provided by the matrices were compared to expert assessment (82–85) or self-reported data (81,86). They generally concluded in a good agreement between expert assessment or self-reported results and matrix results.

Lastly, four of these specific matrices took into account the evolution of exposure over time, by calendar year (80,82–84) or longer time periods (85).

b) Applications in epidemiological studies

Two publications presented applications of the South African agricultural matrix in epidemiological studies (89,90). One analyzed the association between neurological symptoms in South African farm-workers and organophosphate exposure (89). The exposure metrics derived from the matrix were: cumulative exposure expressed as kilograms of organophosphates during lifetime; average intensity of lifetime organophosphate exposure in kilograms per year; lifetime days driving mist-blowers; lifetime days in all exposed job activities. All the exposure metrics were studied among all workers, applicators and non-applicators separately. The other publication compared endosulfan exposure assessed by the matrix and blood levels of this pesticide amongst South African farm-workers (90). JEM exposure estimates were calculated as the sum of duration task scores (duration in hours) multiplied by a task weight. Tasks studied in the publication were: tractor-spraying with mist-blower, tractor driver of handsprayer configuration, mixing of pesticides indoor and outdoor, handspraying from back of tractor, back spraying, maintenance of equipment, thinning work in orchards, and shaping work in orchards. Serum endosulfan levels were measured on baseline samples collected a day before spraying and post-spraying samples collected within 24 hours after spraying (for application tasks or re-entry tasks). The JEM score was weakly correlated with post-spraying endosulfan levels (p -value = 0.685).

3) Ad hoc matrices (Table 4)

We identified 28 epidemiological studies that used ad hoc matrices, i.e., developed for the purpose of a unique study (91–100), or used in several studies, generally in a particular context, with no previous publication of the method: e.g. matrices created by P Stewart (15,16,101–105), M Dosemeci (106–108), I Baldi (14,109,110), and the ALOHA JEM (111–113). In particular, the ad hoc JEMs created by P Stewart (15,16,101–105) are a hybrid between a job-exposure matrix and expert raters' assessment. They were based both on the literature and industrial hygienists' experience. In the studies, they were applied by an expert rater and the results were coupled with expert raters' assessment of a confidence value. When information on job titles and businesses was unavailable, the expert rater based the estimates on his own professional judgement.

The health effects studied were mainly cancers (15,91–94,98,99,101–103,106–108,111), and the study design was mostly case-control (91–94,96–106,106–110). However, other outcomes were studied such as neurological diseases (14,96,97,100,109,110), birth outcomes (95,104,105) and respiratory diseases (112,113). Various pesticide definitions were used in these matrices. They were sometimes considered as a generic group (91,94,99,100,106–110,112), were classified in functional groups (H/F/I) (14–16,92,93,96,101–105,111,113), or were identified at the active ingredient level (95,98). The occupations concerned were detailed very precisely in some studies (14,15,94,98,109). Occupational data (lifetime occupational history, current or longest held occupation) were self-reported by study participants in most studies, more or less precisely (14–16,93–100,102–111,113,114), or were obtained from databases (91,92,101). In some studies, the information was complemented by job-specific questionnaires (97–99,103,104,108).

Exposure metrics were variable: binary variable (unexposed/exposed) (94–96,108) or qualitative classes of exposure (e.g. no/low/high) (92,111,113) or exposure scores combining probability, intensity and/or frequency (14–16,91,100,102–104,106,109,110,115).

A few publications validated matrix exposure estimates (16,96,98,107). Most of them compared the results with self-reported data and found that the matrices limited the recall bias but may have underestimated exposure (96,98,107). One publication based on the NHANES data found a good agreement between pesticide urinary metabolite levels and JEM estimates for recent exposure (16).

4) Other matrices in non-agricultural industries

Four publications concerned pesticide occupational exposures in the textile industry in China (116). Employment in the textile industry is considered possibly carcinogenic to humans because of numerous exposures, including dust, physical agents and chemicals. Pesticides are used in textile finishing for several specific processes: singeing; shearing; brushing; resin finishing; raising or napping; antibiotic finishing; UV finishing; coating; moisturizing. Data sources used to build the matrix were detailed data on Chinese textile factories, a priori and a posteriori expert assessment, and metrological data (although not for pesticide exposure). Pesticide exposure was assessed as a whole generic group. The exposure metric given by the matrix was binary (ever/never) associated with duration of exposure in years (116). The matrix was applied to study various cancer risks: liver (117), pancreas (118) and nasopharynx (119) among Chinese female textile workers, but each time the number of female workers exposed to pesticides was very low (n=2-3 cases / 45 controls).

Another publication used a matrix specific to pest-control workers in a mortality historical cohort study in France (120). Urban pest-control workers are exposed to numerous chemicals including pesticides. The matrix was created in a context of a possible excess of cancer in workers in a large French city. Exposure to insecticides and rodenticides was estimated by a cumulative score combining intensity, frequency and duration of exposure. Operatives who had been in charge of disinfection in houses were considered to have the greatest potential exposure to pesticides (i.e., insecticides and rodenticides).

Discussion

Assessing occupational exposure to pesticides is the most challenging issue in epidemiological studies on the chronic health impact of these substances. Several strategies have been used to overcome the difficulties, including the development of occupational exposure matrices. Until this review, no exhaustive inventory of these tools was available. Our comprehensive search identified nine matrices for use in the general population that addressed pesticide exposures, eight matrices specifically designed for agricultural settings and miscellaneous ad hoc matrices.

Generic matrices are primarily designed to allow examination of a wide range and diversity of exposures in case-control studies exploring rare diseases. Even if these matrices use only broad categories of pesticides (like insecticides, fungicides and herbicides) and simple exposure metrics, they offer the opportunity for identifying all pesticide-exposed jobs in the community. Thus, just like the FINJEM matrix, they have been used in quite a large number of applications, even outside the country where they have been developed. Most of these matrices have been developed from expert judgment, frequently aided by literature data and sometimes by exposure measurements. Considering the diversity of pesticide types and exposure situations, generic matrices are limited by the difficulty for an expert to be familiar with all jobs involving pesticide use and the availability of published data on exposures. Another limitation is the lack of information on reference exposure levels that could help determining a threshold of exposure. SUMEX (32) and UK JEM2 (34) classified a job as “exposed” if it was above the background level whereas for UK JEM3 (35) the threshold was a legal exposure limit. Such differences induce classification differences between matrices. These difficulties are even greater when considering the temporal and geographical variations in exposures, which are not frequently addressed in the matrix design. Some matrices have not been updated since their creation, while others have incorporated major changes in occupational exposure over time (30,37), therefore, the researchers can use estimates from the most relevant period according to the latency of the studied health outcome (30). Use of generic matrices in other countries raises methodological issues

because of differences in the economic structure, gender and age distribution of the populations (74). For example, using the FINJEM matrix in a Spanish population to assess occupational exposure to asbestos may increase a misclassification bias because of differences regarding the presence of asbestos mines and use of asbestos in construction (54). Even though it was not studied, the same might be true for occupational pesticide exposure, because of differences between countries in terms of climate, crops, type of land and treatment habits. Moreover, occupational and industry codes may be country-specific and recoding the data into other classifications can lead to misclassification (37,121). Using these matrices in epidemiological studies also requires collecting occupational history from study participants. The reliability and validity of self-reported occupational histories (including dates of beginning and end, job title and industry) have been considered reasonably accurate in a number of studies (122). However, generic matrices are unable to account for variability in exposures within jobs and are prone to misclassification. Nevertheless, as exposure assessment is independent of the individual's status (case/control) with these matrices, this misclassification is more likely to be non-differential and could lead to underestimating the true associations. Another demographic parameter could influence occupational exposure assessment: workers' gender (43,44). Indeed, men and women in the same job title can perform very different tasks and therefore encounter different types and levels of exposures.

Most studies applying generic matrices found similar associations between pesticide exposure and the health effect of interest to those found in epidemiological studies assessing exposure with other methods (43,45,49,57,61,64,66).

Some authors have stated that generic matrices are a valid tool to study health risks related to occupational exposures (41,52,55) and are more effective than the alternative tools, such as self-reporting (38,60). In several applications of generic matrices, the importance of job and exposure categories when building a matrix was discussed. Job groups on the job axis of the matrix are considered homogeneous exposure groups. If the level of detail is too low,

exposed jobs become diluted in larger groups and the exposure assessment is less accurate (38,42,48). Furthermore, exposure groups must refer to agents with similar health risks and modes of action to assess the impact of occupational exposure more accurately (39).

The limitations of generic matrices have led to the development of specific matrices in agriculture. The eight of them that have been created since the 90s provide more detailed information and generally include the identification of individual active ingredients. They do not rely on job titles but on the identification of crops or livestock, sometimes complemented by items on specific tasks such as treatment. Only three of the agricultural matrices studied re-entry tasks (83,84,86,88) although they are now considered to be as subject to exposure as spraying and mixing tasks (13). These specific matrices were mainly designed for application in agricultural cohort studies in which participants provide detailed information on their activities. They more frequently include quantitative estimates of intensity of exposure by using the dose per acre (81,83,85–87). As for generic matrices, it is challenging to assess remote past exposures, to cover relevant time periods for exploring chronic diseases, and to take into account historical changes in patterns of use. Thus, several existing matrices focus on a given crop (vines (85)) or a given chemical group (triazine herbicides (88)), organophosphorus insecticides (86)), since it is very time-consuming to address all crops and all chemical groups. The reliability of these specific matrices is critically dependent on the accuracy of the information used to build the exposure metrics. This is why some of them use multiple sources of information to determine exposure metrics (British Columbia (83,84)). It has also been suggested that incorporating hygiene measurements to document levels of exposure associated with tasks would improve the quality of the tools, in particular for intensity estimates(122).

Matrices are not the only methods used to assess pesticide exposures in epidemiological studies: self-reporting from the study subjects, expert or panel of experts' judgment, environmental or biological measurements, and mathematical models or algorithms have also been used. These methods are not fully independent as matrices often

rely on experts' judgment, which itself is sometimes based on individuals' reports, the latter being subject to influence by the questions formulated by experts (122). Each exposure assessment strategy presents limitations but few publications studied their performances. However, some studies compared matrix results with self-reported data (27,35,39,42,45,60,64,68,85,96,98,107) and/or with expert assessment (27,32,41,46,50,74,82,83) and/or with urinary or serum measurements (16,86,89,90). The comparison of job-exposure matrix to self-reported data or expert assessment found inconsistent results, with job-exposure matrices either underestimating (50,68,96,98) or overestimating (27,46,64) pesticide exposure, or with good agreement between both (39,62,107). The comparison of job-exposure matrix estimates with biomarkers found good agreement, with higher concentrations of pesticide biomarkers in JEM exposed workers (16,86,89,90).

Job-exposure matrices seem to better estimate occupational exposure to pesticides than expert assessment or self-reported data when information on occupational history is scarce (46) and when exposure agents are common (prevalence among workers >10%) (74). Job-exposure matrices also make it possible to identify occupational exposures that are not recalled in self-reported data (60), thus limiting a recall bias.

The use of two exposure estimates, one estimating high exposure versus none or low exposure, ("high potential exposure" estimate) and another estimating low or high exposure versus none ("all potential exposure" estimate) to evaluate the validity of a job-exposure matrix, provided different results (74). With the "high potential exposure" estimate, sensitivity was low, specificity was high, the association between exposure and health effect tended towards unity and the misclassification bias increased when the agent was rarer. With the "all potential exposure" estimate, sensitivity was better, specificity was lower, the association between exposure and health effects also tended towards unity but the misclassification bias was higher and increased when the agent was common.

Even if they are not fully independent, there is a need for further research to compare the different exposure assessment methods and to investigate ways to reduce exposure misclassification in epidemiological studies.

Conclusion

Several exposure matrices based on job or crop history have been developed and used in epidemiological studies in the past decades. Two types of matrices have been built : generic ones that are generally used in case-control studies and document broad categories of pesticides in a large range of jobs, and specific matrices, developed for use in agricultural cohorts, that generally provide exposure metrics at the active ingredient level.

Dealing with the challenge of occupational pesticide exposure assessment is difficult, because of the wide range of crops, pests and available substances that may change over time and between climates and countries. To conclude the literature review in this article, the following recommendations can be issued to improve both specific and generic job-exposure matrices:

i) workers' gender should be considered in the design of the job-exposure matrix (43,44); ii) exposure parameters included in the matrix should be completed and updated over time (30,37); iii) exposure metrics should be as precise as possible: at least functional groups, chemical families or groups with similar effects and at best specific active ingredients; iv) job groups under consideration in generic matrices should not be too large and must refer to homogeneous exposure groups (38,42,48); v) intensity estimates should be validated with metrology at the workplace whenever possible (122); vi) jobs and industries should be coded into common international codes and crops defined with precision, to make the use of the matrices easier in other countries (37,121); vii) sources of information used to build the matrix should be wisely chosen and their accuracy assessed; viii) not only direct exposure through treatment tasks but also indirect exposure when re-entering the field or being in contact with contaminated material should be included in the matrices (13).

Acknowledgements

The study was supported by a grant from the *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (ANSES) (Project EST-13-164). The authors thank R Cooke for his helpful collaboration.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. UIPP. UIPP, Union des Industries de la Protection des Plantes | Chiffres clés [Internet]. [cited 2015 may 4]. Available from: <http://www.uipp.org/Boite-a-outils/Publications>.
2. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1209–26.
3. Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2003 Sep;60(9):634–42.
4. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med*. 1998 Sep;34(3):252–60.
5. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect*. 2012 Mar;120(3):340–7.
6. Santibañez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2007 Nov;64(11):723–32.
7. Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MCR, et al. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*. 2012 Jun;33(3):457–62.
8. Ismail AA, Bodner TE, Rohlman DS. Neurobehavioral performance among agricultural workers and pesticide applicators: a meta-analytic study. *Occup Environ Med*. 2012 Jul;69(7):457–64.
9. Beseler C, Stallones L, Hoppin JA, Alavanja MC, Blair A, Keefe T, et al. Depression and pesticide exposures in female spouses of licensed pesticide applicators in the agricultural health study cohort. *J Occup Environ Med*. 2006;48(10):1005–13.
10. Beard JD, Umbach DM, Hoppin JA, Richards M, Alavanja MCR, Blair A, et al. Suicide and pesticide use among pesticide applicators and their spouses in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2011 Nov;119(11):1610–5.
11. Hanke W, Jurewicz J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health*. 2004;17(2):223–43.
12. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2009 février;5(1):17–24.
13. Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Gruber A, Leffondré K, Lebailly P, Fabrigoule C, et al. Cognitive Disorders and Occupational Exposure to Organophosphates: Results From the PHYTONER Study. *Am J Epidemiol*. 2013 Mar 27;
14. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*. 2003 Mar 1;157(5):409–14.

15. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med.* 2001 Jan;39(1):92–9.
16. Allen RH, Mage DT, Gondy G, Kodali A, Christensen C, Coble J, et al. Investigation of job-related pesticide exposure in the third national health and nutrition examination survey. *Arch Environ Occup Health.* 2006 Mar;61(2):75–86.
17. MacFarlane E, Glass D, Fritschi L. Is farm-related job title an adequate surrogate for pesticide exposure in occupational cancer epidemiology? *Occup Environ Med.* 2009 Aug;66(8):497–501.
18. Hoppin JA, Tolbert PE, Flagg EW, Blair A, Zahm SH. Use of a life events calendar approach to elicit occupational history from farmers. *Am J Ind Med.* 1998 Nov;34(5):470–6.
19. Blair A, Tarone R, Sandler D, Lynch CF, Rowland A, Wintersteen W, et al. Reliability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. *Epidemiol Camb Mass.* 2002 Jan;13(1):94–9.
20. Stewart PA, Prince JK, Colt JS, Ward MH. A method for assessing occupational pesticide exposures of farmworkers. *Am J Ind Med.* 2001 Nov;40(5):561–70.
21. Firestone JA, Lundin JI, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, et al. Occupational factors and risk of Parkinson’s disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med.* 2010 Mar;53(3):217–23.
22. Ihrig MM, Shalat SL, Baynes C. A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiol Camb Mass.* 1998 mai;9(3):290–4.
23. Brody JG, Vorhees DJ, Melly SJ, Swedis SR, Drivas PJ, Rudel RA. Using GIS and historical records to reconstruct residential exposure to large-scale pesticide application. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002 Jan;12(1):64–80.
24. Kamińska IA, Ołdak A, Turski WA. Geographical Information System (GIS) as a tool for monitoring and analysing pesticide pollution and its impact on public health. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2004;11(2):181–4.
25. Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* 1980 Nov;22(11):722–6.
26. Hoar S. Job exposure matrix methodology. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1984 1983;21(1-2):9–26.
27. Pannett B, Coggon D, Acheson ED. A job-exposure matrix for use in population based studies in England and Wales. *Br J Ind Med.* 1985 Nov;42(11):777–83.
28. Steineck G, Plato N, Alfredsson L, Norell SE. Industry-related urothelial carcinogens: application of a job-exposure matrix to census data. *Am J Ind Med.* 1989;16(2):209–24.
29. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med.* 1993 Mar;23(3):491–502.
30. Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med.* 1998 avril;33(4):409–17.

31. Pukkala E, Guo J, Kyyrönen P, Lindbohm M-L, Sallmén M, Kauppinen T. National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health*. 2005 avril;31(2):97–107.
32. Guéguen A, Goldberg M, Bonenfant S, Martin JC. Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2004 juillet;61(7):586–93.
33. Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, Armstrong B, Vrijheid M, Dolk H, et al. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg*. 2002 juillet;46(5):465–77.
34. Brouwers MM, van Tongeren M, Hirst AA, Bretveld RW, Roeleveld N. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2009;66(9):607–14.
35. Semple SE, Dick F, Cherrie JW. Exposure assessment for a population-based case-control study combining a job-exposure matrix with interview data. *Scand J Work Environ Health*. 2004 juin;30(3):241–8.
36. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 2001 Feb;109(2):193–6.
37. Kauppinen T, Uuskulainen S, Saalo A, Mäkinen I, Pukkala E. Use of the Finnish Information System on Occupational Exposure (FINJEM) in epidemiologic, surveillance, and other applications. *Ann Occup Hyg*. 2014 Apr;58(3):380–96.
38. Magnani C, Coggon D, Osmond C, Acheson ED. Occupation and five cancers: a case-control study using death certificates. *Br J Ind Med*. 1987 Nov;44(11):769–76.
39. Ajani UA, Seddon JM, Hsieh CC, Egan KM, Albert DM, Gragoudas ES. Occupation and risk of uveal melanoma. An exploratory study. *Cancer*. 1992 décembre;70(12):2891–900.
40. Dolin PJ, Cook-Mozaffari P. Occupation and bladder cancer: a death-certificate study. *Br J Cancer*. 1992 Sep;66(3):568–78.
41. Kauppinen T, Riala R, Seitsamo J, Hernberg S. Primary liver cancer and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Feb;18(1):18–25.
42. Kromhout H, Heederik D, Dalderup LM, Kromhout D. Performance of two general job-exposure matrices in a study of lung cancer morbidity in the Zutphen cohort. *Am J Epidemiol*. 1992 Sep 15;136(6):698–711.
43. Vasama-Neuvonen K, Pukkala E, Paakkulainen H, Mutanen P, Weiderpass E, Boffetta P, et al. Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am J Ind Med*. 1999 juillet;36(1):83–9.
44. Weiderpass E, Pukkala E, Kauppinen T, Mutanen P, Paakkulainen H, Vasama-Neuvonen K, et al. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am J Ind Med*. 1999 juillet;36(1):48–53.

45. Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg.* 2000;44(5):391–403.
46. Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G, Forbes A, Kauppinen T. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001 Jan;16(1):84–91.
47. Björk J, Albin M, Welinder H, Tinnerberg H, Mauritzson N, Kauppinen T, et al. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup Environ Med.* 2001 Nov;58(11):722–7.
48. Weiderpass E, Pukkala E, Vasama-Neuvonen K, Kauppinen T, Vainio H, Paakkulainen H, et al. Occupational exposures and cancers of the endometrium and cervix uteri in Finland. *Am J Ind Med.* 2001 juin;39(6):572–80.
49. Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, Plato N. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *Am J Ind Med.* 2002 Sep;42(3):214–27.
50. Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2003 Nov 20;107(4):635–41.
51. Dryver E, Brandt L, Kauppinen T, Olsson H. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden. *Int J Occup Environ Health.* 2004 Mar;10(1):13–21.
52. Guo J, Pukkala E, Kyyrönen P, Lindbohm M-L, Heikkilä P, Kauppinen T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control CCC.* 2005 Mar;16(2):97–103.
53. Richardson DB, Terschüren C, Hoffmann W. Occupational risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Northern Germany. *Am J Ind Med.* 2008 avril;51(4):258–68.
54. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, Barber X, García de la Hera M, Kauppinen T. Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case-control study in eastern Spain. *Occup Environ Med.* 2008 Nov;65(11):774–81.
55. Tarvainen L, Kyyrönen P, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2008;123(3):653–9.
56. Lope V, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Gustavsson P, Plato N, et al. Occupational exposure to chemicals and risk of thyroid cancer in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009 Jan;82(2):267–74.
57. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, de la Hera MG, Moreno-Osset E, Carrato A, et al. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur J Epidemiol.* 2010 Oct;25(10):721–30.
58. Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomènech E, Gasull M, Garrido JA, et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med.* 2011 mai;68(5):332–8.

59. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, Navarrete-Muñoz EM, Llorca J, Aragonés N, et al. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med*. 2012 avril;69(4):268–75.
60. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. Mental retardation and parental occupation: a study on the applicability of job exposure matrices. *Br J Ind Med*. 1993 Oct;50(10):945–54.
61. Seidler A, Raum E, Arabin B, Hellenbrand W, Walter U, Schwartz FW. Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small-for-gestational-age. *Am J Ind Med*. 1999 juillet;36(1):213–22.
62. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Vermeulen R, Veulemans H, Kromhout H, et al. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med*. 1999 Mar;56(3):145–51.
63. Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med*. 2003;60(8):543–50.
64. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RFA. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect*. 2004 Nov;112(15):1570–6.
65. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect*. 2009 février;117(2):303–7.
66. Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 avril;88(4):241–50.
67. Nassar N, Abeywardana P, Barker A, Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med*. 2010 Sep;67(9):585–9.
68. Burdorf A, Brand T, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP. The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study. *Occup Environ Med*. 2011 Mar;68(3):197–204.
69. Morales-Suárez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup A-M, et al. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2011;10(1):3–3.
70. Snijder CA, Roeleveld N, Velde E Te, Steegers EAP, Raat H, Hofman A, et al. Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Mar;27(3):910–20.
71. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 mai;27(5):1510–7.

72. Nugteren JJ, Snijder CA, Hofman A, Jaddoe VWV, Steegers EAP, Burdorf A. Work-Related Maternal Risk Factors and the Risk of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia during Pregnancy. The Generation R Study. *PloS One*. 2012;7(6):e39263–e39263.
73. Wang C, Xie L, Zhou K, Zhan Y, Li Y, Li H, et al. Increased Risk for Congenital Heart Defects in Children Carrying the ABCB1 Gene C3435T Polymorphism and Maternal Periconceptional Toxicants Exposure. *PloS One*. 2013;8(7):e68807.
74. Kauppinen TP, Mutanen PO, Seitsamo JT. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. *Scand J Work Environ Health*. 1992 avril;18(2):105–12.
75. Post WK, Heederik D, Kromhout H, Kromhout D. Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): the Zutphen Study. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1994 juin;7(6):1048–55.
76. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med*. 2007 Oct;64(10):666–72.
77. Feldman AL, Johansson ALV, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Nov;17(9):677–82.
78. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(6):305–10.
79. Kauppinen T, Uuksulainen S, Saalo A, Mäkinen I. Trends of occupational exposure to chemical agents in Finland in 1950–2020. *Ann Occup Hyg*. 2013 Jun;57(5):593–609.
80. Settimi L, Boffetta P, Comba P, Terracini B. Epidemiologic study for the evaluation of the cancerogenic risk associated with pesticides. *Med Lav*. 1990 Nov;81(6):494–8.
81. Nanni O, Ricci M, Lugaresi C, Amadori D, Falcini F, Buiatti E. Iterative use of a priori exposure matrices to improve the characterization of chemical exposures in agricultural work studies. *Scand J Work Environ Health*. 1993 juin;19(3):191–9.
82. Miligi L, Settimi L, Masala G, Maiozzi P, Alberghini Maltoni S, Seniori Costantini A, et al. Pesticide exposure assessment: a crop exposure matrix. The Working Group on Pesticide Exposure Assessment. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S42–5.
83. Wood D, Astrakianakis G, Lang B, Le N, Bert J. Development of an agricultural job-exposure matrix for British Columbia, Canada. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. 2002;44(9):865–73.
84. Band PR, Abanto Z, Bert J, Lang B, Fang R, Gallagher RP, et al. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate*. 2011 février;71(2):168–83.
85. Daures JP, Momas I, Bernon J, Gremy F. A vine-growing exposure matrix in the Hérault area of France. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S36–41.

86. London L, Myers JE. Use of a crop and job specific exposure matrix for retrospective assessment of long-term exposure in studies of chronic neurotoxic effects of agrichemicals. *Occup Environ Med*. 1998 Mar;55(3):194–201.
87. Dick FD, Semple SE, van Tongeren M, Miller BG, Ritchie P, Sherriff D, et al. Development of a Task-Exposure Matrix (TEM) for Pesticide Use (TEMPEST). *Ann Occup Hyg*. 2010 juin;54(4):443–52.
88. Young HA, Mills PK, Riordan D, Cress R. Use of a crop and job specific exposure matrix for estimating cumulative exposure to triazine herbicides among females in a case-control study in the Central Valley of California. *Occup Environ Med*. 2004 Nov;61(11):945–51.
89. London L, Nell V, Thompson ML, Myers JE. Effects of long-term organophosphate exposures on neurological symptoms, vibration sense and tremor among South African farm workers. *Scand J Work Environ Health*. 1998 février;24(1):18–29.
90. Dalvie MA, Africa A, Solomons A, London L, Brouwer D, Kromhout H. Pesticide exposure and blood endosulfan levels after first season spray amongst farm workers in the Western Cape, South Africa. *J Environ Sci Health B*. 2009 Mar;44(3):271–7.
91. Kauppinen T, Partanen T. Use of plant- and period-specific job-exposure matrices in studies on occupational cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1988 Jun;14(3):161–7.
92. Heineman EF, Olsen JH, Pottern LM, Gomez M, Raffn E, Blair A. Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer Causes Control CCC*. 1992 Nov;3(6):555–68.
93. Kauppinen TP, Partanen TJ, Hernberg SG, Nickels JI, Luukkonen RA, Hakulinen TR, et al. Chemical exposures and respiratory cancer among Finnish woodworkers. *Br J Ind Med*. 1993 février;50(2):143–8.
94. Cocco P, Palli D, Buiatti E, Cipriani F, DeCarli A, Manca P, et al. Occupational exposures as risk factors for gastric cancer in Italy. *Cancer Causes Control CCC*. 1994 mai;5(3):241–8.
95. Karmaus W, Wolf N. Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane. *Environ Health Perspect*. 1995 décembre;103(12):1120–5.
96. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*. 1996 mai;46(5):1275–84.
97. Gun RT, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H, et al. Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997 Mar;11(1):21–7.
98. Droste JH, Weyler JJ, Van Meerbeeck JP, Vermeire PA, van Sprundel MP. Occupational risk factors of lung cancer: a hospital based case-control study. *Occup Environ Med*. 1999 mai;56(5):322–7.
99. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control CCC*. 2005 décembre;16(10):1253–9.

100. Liew Z, Wang A, Bronstein J, Ritz B. Job exposure matrix (JEM)-derived estimates of lifetime occupational pesticide exposure and the risk of Parkinson's disease. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):241–51.
101. Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, Dosemeci M. Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. 1995 Mar;37(3):336–48.
102. Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health*. 2004 juin;30(3):215–22.
103. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol*. 2008;167(8):976–85.
104. Rocheleau CM, Romitti PA, Sanderson WT, Sun L, Lawson CC, Waters MA, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Nov;91(11):927–36.
105. Kielb C, Lin S, Herdt-Losavio M, Bell E, Chapman B, Rocheleau CM, et al. Maternal periconceptional occupational exposure to pesticides and selected musculoskeletal birth defects. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 Jun 20;
106. Ji BT, Silverman DT, Dosemeci M, Dai Q, Gao YT, Blair A. Occupation and pancreatic cancer risk in Shanghai, China. *Am J Ind Med*. 1999 Jan;35(1):76–81.
107. Adegoke OJ, Blair A, Ou Shu X, Sanderson M, Addy CL, Dosemeci M, et al. Agreement of job-exposure matrix (JEM) assessed exposure and self-reported exposure among adult leukemia patients and controls in Shanghai. *Am J Ind Med*. 2004 Mar;45(3):281–8.
108. Krstev S, Dosemeci M, Lissowska J, Chow W-H, Zatonski W, Ward MH. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. *Occup Environ Med*. 2005 mai;62(5):318–24.
109. Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dubroca B, Chrysostome V, et al. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology*. 2003 Oct;22(5):305–10.
110. Chrysostome V, Tison F, Yekhle F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology*. 2004 Jul;23(4):201–8.
111. Saberi Hosnijeh F, Christopher Y, Peeters P, Romieu I, Xun W, Riboli E, et al. Occupation and risk of lymphoid and myeloid leukaemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Occup Environ Med*. 2013 Jul;70(7):464–70.
112. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Postma DS, Vonk JM. Association of Occupational Pesticide Exposure With Accelerated Longitudinal Decline in Lung Function. *Am J Epidemiol*. 2014 Apr 29;
113. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Postma DS, Vonk JM, et al. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occup Environ Med*. 2014 Feb;71(2):88–96.

114. Abarikwu SO, Adesiyan AC, Oyeloja TO, Oyeyemi MO, Farombi EO. Changes in sperm characteristics and induction of oxidative stress in the testis and epididymis of experimental rats by a herbicide, atrazine. *Arch Env Contam Toxicol*. 2009;58(3):874–82.
115. Blair A, Zheng T, Linos A, Stewart PA, Zhang YW, Cantor KP. Occupation and leukemia: a population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am J Ind Med*. 2001 juillet;40(1):3–14.
116. Wernli KJ, Astrakianakis G, Camp JE, Ray RM, Chang C-K, Li GD, et al. Development of a job exposure matrix (JEM) for the textile industry in Shanghai, China. *J Occup Environ Hyg*. 2006 Oct;3(10):521–9.
117. Chang C-K, Astrakianakis G, Thomas DB, Seixas NS, Ray RM, Gao DL, et al. Occupational exposures and risks of liver cancer among Shanghai female textile workers--a case-cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006 avril;35(2):361–9.
118. Li W, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Seixas NS, Camp JE, et al. Occupational risk factors for pancreatic cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med*. 2006 décembre;63(12):788–93.
119. Li W, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Seixas NS, Camp JE, et al. Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med*. 2006 Jan;63(1):39–44.
120. Ambroise D, Moulin J-J, Squinazi F, Protois J-C, Fontana J-M, Wild P. Cancer mortality among municipal pest-control workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 juin;78(5):387–93.
121. Koeman T, S M Offermans N, Christopher-de Vries Y, Slottje P, Van Den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. JEMs and Incompatible Occupational Coding Systems: Effect of Manual and Automatic Recoding of Job Codes on Exposure Assignment. *Ann Occup Hyg*. 2012 Jul 17;
122. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*. 2002 Sep;59(9):575–93; discussion 594.

Table 1: Publications focusing on generic job-exposure matrices including methodology and pesticide exposure metrics

| Author, year | Country | Job title classification | Industry classification | Exposure agents | Pesticides | Data sources | Exposure metrics | JEM Validation | Time period |
|------------------------------------|---------|---|---|---|--|--|--|--|---|
| Hoar 1980 Hoar 1983 | US | US Dictionary of Occupational Titles | US Standard Industrial Classification Manual | 400 known or suspected carcinogens and other chemicals | Copper Arsenical pesticides | Literature | Degree of exposure <i>Light</i> <i>Moderate</i> <i>Heavy</i> | ND | ND |
| Pannett 1985 | UK | UK Registrar General 1966 Classification of occupations | UK Registrar General 1968 Classification of Industries | 669 combinations job-industry 49 agents | Herbicides Arsenic and arsenical pesticides | Expert assessment Literature other JEMs | Probability & intensity combined : <i>High</i> : high % of heavily exposed workers, <i>Moderate</i> : high % of lightly exposed workers or low % of heavily exposed workers, <i>Low</i> : low % of lightly exposed workers | Expert assessment based on self-reported data: overestimation of exposure by JEM | ND |
| Steineck 1989 Plato 1993 | Sweden | 292 job titles International Labor Organization Classification 1960 | 308 Industries Swedish Standard Industrial Classification of all economic activities, 1960 | 57 agents known or suspected carcinogens | Pesticides | Expert assessment Literature Swedish National Census (self report of exposure) | Predictive positive value of the JEM vs self-report in the census: <i>low</i> (10%-1/3), <i>moderate</i> (1/3-2/3), <i>high</i> (>2/3) Intensity used only for asbestos and solvents. Exposure not considered if prevalence <10% | ND | ND |
| Kauppinen 1998 Pukkala 2005 | Finland | 311 job titles Occupational Classification of Finnish Census 1970-85 | Occupational Classification of Finnish Census 1970-85 | Physical, biological, ergonomic, psychosocial and chemicals agents | Insecticides herbicides fungicides Arsenic | Metrology Expert assessment | Probability : exposure prevalence among workers (considered if >5%) Intensity : annual average level of exposure among exposed workers (in ppm or mg/m3 for chemicals) | ND | 1945-59; 60-84; 85-94 ; 95-97 ; 98-2000; 2001-2003; 2004-2006; 2007-2009; 2010-2012 |
| Feychting 2001 | Sweden | Nordic occupational classification | Nordic Industry register 1969 | Asbestos, chrome, nickel, mercury, oils, solvents, metals, benzene, PAH, lead, textile dust, chemicals in general | Arsenic, pesticides | Expert assessment Swedish matrices | Probability <i>None</i> <i>Possible</i> <i>Probable</i> | ND | ND |
| Van Tongeren 2002 Brouwers 2009 | UK | 348 job titles Categories of Occupations 1980 UK Standard Occupational Classification, 2000 | Not used | 10 groups of EDC including pesticides 33 subgroups of EDC | Organochlorines, carbamates, dithiocarbamates, triazines, organophosphates, tributyltin, pyrethroids, others | Expert assessment Literature | Probability <i>Unlikely</i> (<background levels) <i>Possible</i> (<10%) <i>Probable</i> (≤10%) | ND | ND |
| Guéguen 2004 | France | Occupations and socio-occupational categories PCS, INSEE | French industry Classification NAF 1993 | 102 chemicals, biological & physical agents, organisational factors | Arsenic, organophosphates, phenols, paraquat, diquat | SUMER-94 survey from the Ministry of Labour | Probability : % of exposed workers Intensity : <i>low</i> (slightly > to that of general population) , <i>medium</i> (<50% regulatory threshold=TLV), <i>high</i> (50-100% TLV), <i>very high</i> (>TLV) Frequency : exposure duration in hours/week (<2h, 2-10h, 10-20h, >20h) | Expert assessment : underestimation of exposure by JEM | ND |
| Semple 2004 | UK | 60 job titles | UK Standard Industrial Classification of Economic Activities 1992 | Solvents, metals | Pesticides | Expert assessment | Probability <i>None</i> <i>Low</i> <i>Medium</i> <i>High</i> | Self-reported data: under-estimation of exposure by JEM | ND |

ine disrupting compounds; INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques ; JEM: job-exposure matrix; .ND: Not described in the publication

Table 2: Publications focusing on applications of the generic job-exposure matrices described in Table 1

| Matrix | Reference | Country | Disease | Study design | | Pesticides | Use of exposure metrics | | | |
|---------------------|-----------|-------------|-----------------------------------|------------------------|---|--|---|---------------|----|-------------------------------------|
| | | | | Sources of information | | | P | I | F | Score |
| Harvard JEM | | | | | | | | | | |
| | (39) | USA | Uveal melanoma | CC | Q / OH | Pesticides | E vs UnE | | | |
| | (42) | Netherlands | Lung cancer | PC | Q / OH | Arsenic | E vs UnE | | | |
| | (60) | Netherlands | Mental retardation | CC | Q / parental occupations during periconceptional period and pregnancy | Arsenic | E vs UnE | | | |
| | (62) | Netherlands | Male infertility | CS | Q / OH +job specific Q | Pesticides Herbicides Fungicides Insecticides | E vs UnE | | | |
| UK JEM1 | | | | | | | | | | |
| | (38) | UK | Five cancers | CC | DC / longest held occupation | Herbicides | E vs UnE | | | |
| | (40) | UK | Bladder cancer | RC | DC / longest held occupation | Fertilizers | E vs UnE | | | |
| | (41) | Finland | Liver cancer | CC | Q / OH | Herbicides | None/low/high | None/low/high | NA | High : High P+I Low : Low P or I |
| | (74) | Finland | Misclassification | CC | Q / OH | Herbicides | None/low/high | None/low/high | NA | High : High P+I Low : Low P or I |
| | (42) | Netherlands | Lung cancer | PC | Q / OH | Herbicides Arsenic | E vs UnE | | | |
| | (60) | Netherlands | Mental retardation | CC | Q / parental occupations during periconceptional period and pregnancy | Herbicides Arsenic | High vs low & null exposure | | | |
| | (75) | Netherlands | Chronic non specific lung disease | CC | Q / OH | Pesticides | E vs UnE | | | |
| | (61) | Germany | Small for gestational age infants | PC | Q / current occupation | Herbicides | Low/high | Low/high | NA | P*I*working hours/day |
| | (53) | Germany | Non-Hodgkin's lymphoma | CC | Q / OH | Herbicides Arsenic | Low/medium/high | Low/high | NA | sum of P*I*total duration (hours) |
| Swedish JEM1 | | | | | | | | | | |
| | (78) | Sweden | Rheumatological disease | PC | Swedish CR / current occupation | Pesticides | Exposed (<34%) Unexposed (≥34%) | NA | NA | NA |
| | (49) | Sweden | Glioma & meningioma | RC | Swedish CR / current occupation | Pesticides Herbicides Arsenic | No (<10%) Possible (10-66%) Probable (>66%) | NA | NA | NA |
| | (56) | Sweden | Thyroid cancer | RC | Swedish CR / current occupation | Pesticides Herbicides Arsenic | No (<10%) Possible (10-66%) Probable (>66%) | Low/high | NA | NA |
| | (77) | Sweden | Parkinson's disease | RC | Swedish Twin Registry / current occupation | Pesticides | 0(0%) 1 (1-10%) 2 (10-66%) 3 (>66%) | NA | NA | NA |

| Matrix | Reference | Country | Disease | Study design | | Pesticides | Use of exposure metrics | | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------------------------------|------------------------|---|---|---------------------------------------|----------|----|--|
| | | | | Sources of information | | | P | I | F | Score |
| FINJEM | | | | | | | | | | |
| | (43) | Finland | Ovarian cancer | RC | Finnish CR / longest held occupation | Insecticides Herbicides Fungicides Arsenic | Exposed (<20%) Unexposed (≥20%) | units/m3 | NA | P*I None (0), Low (<median) Medium- high (≥median) |
| | (44) | Finland | Breast cancer | RC | Finnish CR / longest held occupation | Insecticides Herbicides Fungicides Arsenic | Exposed (<20%) Unexposed (≥20%) | units/m3 | NA | P*I None (0), Low (<median) Medium- high (≥median) |
| | (45) | Spain | Pancreatic cancer | CC | Q / OH | Insecticides Herbicides Fungicides Arsenic | % | units/m3 | NA | P*I None (0) Low (<75 th Pe) High (≥75 th Pe) |
| | (46) | Australia | Glioma | CC | Q / OH | Insecticides (OP, OC) | % | units/m3 | NA | Exposed/ Unexposed |
| | (47) | Sweden | Chronic myeloid leukemia | CC | Q / OH | Pesticides | % | units/m3 | NA | NA |
| | (48) | Finland | Endometrium & cervix uteri cancer | RC | Finnish CR/ longest held occupation | Insecticides Herbicides Fungicides Arsenic | % | Low/high | NA | P*I None (0), Low (<median) Medium- high (≥median) |
| | (50) | Spain | Pancreatic cancer | Cca | Q / 10 occupations related to pancreatic cancer + 2 occupations of at least 6 years | Pesticides | % | units/m3 | NA | P*I None (0), Low (<median) Medium- high (≥median) |
| | (51) | Sweden | Non-Hodgkin's Lymphoma | CC | Q / 25 occupation listed + OH up to 8 occupations | Insecticides Herbicides | % | units/m3 | NA | P*I Exposed/ Unexposed |
| | (52) | Finland | Testicular cancer | RC | Finnish CR / longest held occupation | Insecticides Herbicides Fungicides Arsenic | % | units/m3 | NA | P*I none/low/high |
| | (54) | Spain | Oesophageal cancer | CC | Q / two longest held occupations | Pesticides | % | units/m3 | NA | P*I None (0), Low (<75 th P) High (≥75 th P) |
| | (55) | Finland | Cancer of the mouth & pharynx | RC | Finnish CR / longest held occupation | Insecticides Herbicides Fungicides Arsenic | % | units/m3 | NA | P*I low/middle/ high |
| | (57) | Spain | Pancreatic cancer | CC | Q / two longest held occupations | Pesticides | % | units/m3 | NA | P*I None (0), Low (<75 th P) High (≥75 th P) |

| Matrix | Reference | Country | Disease | Study design | | Pesticides | Use of exposure metrics | | | |
|-------------------|-----------|--|---------------------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------------|--|----|---|
| | | | | Source of information | | | P | I | F | Score |
| FINJEM | (58) | Spain | Pancreatic cancer | CS | Q/ 10 occupations related to pancreatic cancer + 2 additional occupations | Pesticides | % | units/m3 | NA | P*I None (0), Low (<75 th P) High (≥75 th P) |
| | (59) | Spain | Stomach cancer | CC | Q/ two longest held occupations | Pesticides | % | units/m3 | NA | P*I None (0), Low (<75 th P) High (≥75 th P) |
| | (79) | Finland | Trends of occupational exposure | Repeat CS | Finnish CR / longest held occupation | Pesticides Arsenic | % | None (0-10% of Finnish OEL) Low (11-50%) High (>50%) | NA | NA |
| UK JEM2 | (63) | UK | Hypospadias | CS | DR, birth registries / occupation at time of birth | Pesticides | Unlikely/possible/probable | NA | NA | NA |
| | (64) | Netherlands | Cryptorchidism hypospadias | CC | Q/ longest held occupation during first trimester (mothers) or around fertilization (fathers) | Pesticides | Unlikely-possible/probable | NA | NA | NA |
| | (65) | UK | Hypospadias | CC | Q/ longest held maternal occupation during first trimester pregnancy | Pesticides | E vs UnE | NA | NA | NA |
| | (66) | Italy | Hypospadias | CC | Q/ longest held maternal occupation during periconceptual period | Pesticides | Improbable/probable | NA | NA | P weighted by number of EDC exposures |
| | (67) | Australia | Hypospadias | CC | DR, birth registries / current occupation | Pesticides | Unlikely/possible-probable | NA | NA | NA |
| | (68) | Netherlands | Pregnancy issues | RC | Q/ current maternal occupation | Pesticides | Unlikely/possible/probable | NA | NA | NA |
| | (69) | Denmark | male genital malformations | PC | Q/ current or most recent parental occupation | Pesticides | Unlikely/possible/probable | NA | NA | NA |
| | (71) | Netherlands | Fetal growth | PC | Q/ current maternal occupation | Pesticides | E vs UnE | NA | NA | NA |
| | (70) | Netherlands | Congenital heart defects | CC | Q/ current parental occupation | Pesticides | E vs UnE | NA | NA | NA |
| | (72) | Netherlands | Preeclampsia | PC | Q/ current maternal occupation | Pesticides | E vs UnE | NA | NA | NA |
| | (73) | China | Congenital heart defects | CC | Q/ maternal occupations during periconceptual period | Pesticides | E vs UnE | NA | NA | NA |
| Simple JEM | | | | | | | | | | |
| | (76) | Europe (Scotland, Italy, Sweden, Romania, Malta) | Parkinson's disease | CC | Q/ OH | Pesticides | NA | Separately for dermal, inhalation & ingestion routes Continuous | NA | Sum of annual I /number of years None (0) Low (<median) High (≥median) |

P: probability; I: intensity; F: frequency; CC: case-control study; PC: prospective cohort study; CS: cross-sectional study; RC: retrospective cohort study; Q: questionnaire; OH: occupational history; DC: death records; CR: census registry; DR:disease registry; MO: maternal occupation; PO: parental occupation; NA : not available in the publication; T: threshold; Pe: percentile; OEL: occupational exposure limit; EDC: endocrine disrupting compounds; E vs UnE: exposed vs unexposed

Table 3: Publications focusing on professional agricultural matrices, including data on methodology and pesticide exposure metrics

| Author Year | Study population | Jobs & tasks | Crops | | | | | | | | Exposure agents | Data sources | Exposure metrics | JEM validation | Time periods | |
|-------------------|---|---|----------------|------|-------------------|-----------|------------|-------------------|-------------|-------------|---|--|---|--|--|--|
| | | | Wheat & Barley | Corn | Orchard | Vineyards | Sugar beet | Truck farming | Greenhouses | Other crops | | | | | | |
| Settimi 1990 (80) | Farm workers in Italy 14 areas | Farm working (not detailed) | Yes | Yes | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Rice Olive | 440 active ingredients & mixtures Trade names | Expert assessment based on national statistics Records of pesticide sales (from suppliers, farmers) Consultant's knowledge | Optimal frequency of use, Type of treatment (seed treatment, targeted pest) | No | Estimates available for each calendar year from 1950 to 1990 |
| Daures 1993 (85) | Wine-growers in Southern France (Herauld department) | Spraying (backpack, handsprayer, atomizer, tractormounted sprayer, helicopter) Powdering (manual or not) | No | No | No | Yes | No | No | No | No | Commercial products & active ingredients classified by functional groups Liquids/powders | Treatment calendars (in 85 interviewed vine-growers) Self-reported data | Probability for a given period = sum of (number of yrs of use/number of yrs working in vine-growing) Intensity : average quantity of pesticide/ha of treated surface | Expert assessment: good agreement with the JEM Actual data of vine-growers: good agreement Spearman coefficient (0.72) | <1958; 1958-1965; 1966-1970; 1971-1978; >1978 | |
| Miligi 1993 (82) | Farm workers in Italy | Farm working (not detailed) | Yes | Yes | Yes ^{*1} | Yes | Yes | Yes ^{*2} | Yes | No | Rice Olive | 440 active ingredients or mixtures Chemical families Trade names | Expert assessment National statistics on pesticide use Records of pesticide suppliers & sales | Exposed/not exposed | Expert assessment on self-reported job history of 26 subjects: high sensibility & low specificity of the JEM | Estimates available for each calendar year from 1950 to 1993 |
| Nanni 1993 (81) | Farm workers in Italy | Working in agriculture (direct use) | Yes | No | Yes ^{*3} | Yes | Yes | Yes ^{*4} | No | No | Seeds | Active ingredients | Expert assessment on crop diseases (phytopathologist) National statistics of pesticide sales Records from pesticide producers Annual report of widely used pesticides | 10 crop infestation matrices Intensity : treatment dose (kg/ha) Frequency : number of treatments per year Cumulative exposure in kg of product | Self-reported data on pesticide use (for DDT, malathion & mancozeb): overestimation by the JEM | No |
| London 1998* (86) | Pesticide applicators & other farmworkers in South Africa (Western Cape province) | Spraying with mist blower or back-pack sprayer, mixing (indoor & outdoor), maintenance, thinning orchards, re-entry in vineyards, monitoring in orchards, gardening, animal dipping | Yes | No | Yes ^{*5} | Yes | No | Yes ^{*6} | No | No | Insecticides Organophosphates Endosulfan | Expert assessment Oral LD50 | Intensity : relative exposure in % compared to tractor spraying with mist blower (=100%) combined with weight for farming type expressed in kg/ha | JEM repeatability: Self-reported data of 10% random subsample 3 month after survey Correlation coefficient 0.64 & 0.99 for cumulative exposure variables | No | |

| Author Year | Study population | Jobs & tasks | Crops | | | | | | | | Exposure agents | Data sources | Exposure metrics | JEM validation | Time periods |
|----------------------------------|---|---|-------------------------------|------|---------|-----------|------------|---------------|-------------|--|--|--|---|--|--|
| | | | Wheat & Barley | Corn | Orchard | Vineyards | Sugar beet | Truck farming | Greenhouses | Other crops | | | | | |
| Wood 2002 (83) Band 2011 (84) | Farm workers with at least 20 years of experience in British Columbia, Canada | Type of work: combination of regions (n=8), crops (1996 canadian agricultural census, n=45), job titles (n=6, <i>crop farmers, crop farmworker, crop machinery operator, livestock farmer, livestock farmworker, livestock machine operator</i>) & tasks (n=36 including <i>re-entry & application</i>) | 45 crop or animal commodities | | | | | | | | Functional groups & active ingredients (n=180) | Expert assessment Self-reported data Literature Information from governmental agencies & ministries (including recommendations of use & practice) | Probability: % of exposed workers Models used for registration Frequency: number of exposure days/year Hazard: estimates as high, medium, low according to the ratio of pesticide absorbed dose/reference dose or acceptable daily intake (mg/kg/day) | Expert assessment (plant pathologist, entomologist, crop specialists, specialist from Federal Ministry of Agriculture): good agreement Quantitative results from literature: good agreement | Estimates available for each calendar year from 1950 to 1998 |
| Young 2004 (88) | Farm workers in California | Mixing, spraying, ploughing, planting, harvesting, weeding, pruning, thinning, tying vines, burning, fertilizing, equipment driving, transportation, management | No | Yes | *7 | Yes | No | *8 | No | Alfalfa olive Chris tmas tree sorg hum | Triazine herbicides: Atrazine, cimazine, cyanazine | Pesticide Use Database from California Department of Pesticide Regulation | Intensity: relative exposure in % compared to pesticide mixing (=100%) weighted by crop type & county ; Expressed in pounds/acre | No | No |
| Dick 2010 (87) | Pesticide applicators in Scotland | 81 tasks: combination of crop or livestock, pest or plant, time of the year (spring, summer), grouped in 8 categories: arable farming, agricultural livestock, amenity, aquaculture, domestic indoor, forestry, gardening | NA | | | | | | | | Functional groups Chemical groups (OC, OP, carbamates, other insecticides, herbicides C1 (simazine, atrazine, bromacil...), D (diquat, paraquat), O (2.4D, diclorprop, MCPA...), carbamate fungicides, other fungicides, avicides, rabbit control, rodenticides | Expert assessment Self-reported data on occupational history Literature National statistics | Separately for dermal & inhalation routes Probability Intensity: score from 0 to 4 based on % of workplace exposure limit for inhalation & mg/h based on a field study (on chlorpyrifos) | No | No |

*Applications of the JEM: London 1998 (86); Dalvie 2009 (87)

JEM: job-exposure matrix; DDT: dichlorodiphenyltrichloroethane; LD50: median lethal dose; NA: not available in the publication

*1: orchards, *2: vegetables, *3: fruit trees, *4 strawberries & vegetables, *5 apple & citrus, *6 potatoes, *7 citrus, *8 almonds, walnuts, avocados

Table 4: Publications focusing on ad hoc job-exposure matrices

| Reference Country | Disease | Study design | JEM data sources | Other agents | Pesticides | Exposing jobs | Sources of information on occupations | Exposure metrics | | | |
|---|---------------------|--------------|---|---|---|--|--|--|------------|----|------------|
| | | | | | | | | P | I | F | Score |
| JEMs created for the purpose of a unique study | | | | | | | | | | | |
| Kauppinen 1988 Finland 91 | Respiratory cancer | CC in RC | Metrology Expert assessment Literature | Formaldehyde, wood dust, engine exhausts, glues, solvents, chloro-phenols, terpenes, fungal spores, bis-chloromethylether | Pesticides | NA | Finnish CR / current occupation | NA | Continuous | NA | I*duration |
| Heineman 1992 Denmark 92 | Multiple myeloma | CC | Expert assessment | 20 categories of substances 27 specific substances | Pesticides Fungicides (wood) | Agriculture Forestry Gardening Wood industry | Danish supplementary pension fund / occupations held from 1964 | None, possible, probable | | | |
| Kauppinen 1993 Finland 93 | Respiratory cancer | CC | Metrology self-reported data | 12 major agents of the wood industry | Impregnation agents of wood Insecticides Fungicides | Manufacture of plywood, doors, windows Sawmills | Plant records Q/OH | Exposed vs Unexposed Exposed 1 month-5years / UnExposed Exposed > 5years / UnExposed | | | |
| Cocco 1994 Italy 94 | Gastric cancer | CC | Expert assessment | Nitrosamine, fertilizers, mineral dusts, nitrogen oxydes, asbestos | Pesticides | Farm advisors, veterinarians, natural scientists; Architects, chemists, designers, draftsmen, engineers, physicists; Farm owners and managers, farm workers and drivers of agricultural vehicles; Bakers, butchers, food and wine producers; Tobacco selectors, curers & packers; Chemical & petrochemical workers | Q / Three longest occupations in work history | Exposed vs Unexposed | | | |
| Karmaus 1995 Germany 95 | Birth weight | CS | Metrology Self-reported data | Wood preservatives Pentachlorophenols γ- hexachlorocyclo-hexane, polychlo-rinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans | Lindane | Employee in daycare centers | Q / current occupation | Exposed vs Unexposed | | | |
| Seidler 1996 Germany 96 | Parkinson's disease | CC | Expert assessment | Neurotoxic agents, alkylated phosphates | Wood preservatives | NA | Q / OH | Exposed vs Unexposed | | | |
| Gun 1997 Australia 97 | Alzheimer disease | CC | NA | 8000 potential hazards | OP | NA | Q / OH + Job specific Q | Continuous | NA | NA | NA |
| Droste 1999 Belgium 98 | Lung cancer | CC | Expert assessment Self-reported data Literature | 16 potential carcinogens | <i>Lindane; Arsenic; Other pesticides</i> | Agriculture & fishing, chemical industry, timber & wooden furnitures, textile industry, manufacture of leather goods, paper products or printing | Q / OH + Job specific Q | Exposed vs Unexposed Cumulative duration (years) | | | |
| Morales 2005 Denmark, Sweden, Germany, France, Italy, Spain 99 | Mycosis fungoides | CC | NA | AHH, low frequency EMF, chrome, silica | Pesticides | NA | Q / OH + Job specific Q | Exposed vs Unexposed Duration of work /week/year (hours) | | | |
| Liew 2014 USA (Inspired by Young 2004) 100 | Parkinson's disease | CC | Expert assessment Self-reported data | / | Pesticides | Farming related jobs | Q/OH | Lifetime cumulative score based on job weights on pesticide tasks and duration : None/low/medium/high (T 0 & quartiles) | | | |

| Reference Country | Disease | Study design | JEM data sources | Other agents | Pesticides | Exposing jobs | Sources of information on occupations | Exposure metrics | | | |
|---|---|--------------|---|---|---|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | | P | I | F | Score |
| JEMs created by PA Stewart (unpublished) | | | | | | | | | | | |
| Cantor 1995 USA 101 | Breast cancer | CC | Expert assessment Literature (from Occupational Safety & Health Administration) | 31 physical and chemical agents | Insecticides Herbicides | NA | DC / usual occupation | 5 classes 0/1/2/3/4 | 4 classes 0/1/2/3 | NA | P*I |
| Ji 2001 USA 15 | Pancreatic cancer | CC | Expert assessment Literature | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fungicides | Food and beverage preparation; maid, houseman; janitor, cleaner; farmer; farm worker; gardener; water and sewage treatment plant operator; laundering and dry-cleaning operator; textile machine operator; welder and cutter | Q / longest held occupation | NA | NA | NA | P*I classes : None 0 Low 1 Moderate 2 High 3 |
| Baris 2004 USA 102 | Multiple myeloma | CC | Literature | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fungicides | NA | Q / longest held occupation | 3classes 0/1/2-4 | 3classes 0/1/2-4 | NA | P*I classes: None Low Moderate High + continuous trend |
| Allen 2006 USA 16 | Detection of urinary pesticide analytes | PC | Expert assessment | / | Pesticides Insecticides Herbicides | cook, food preparation operators, agricultural jobs | Q / longest held occupation | 4 classes 0-4% 5-10% 11-50% 51-90% <90% | 5 classes 0/1/2/3/4 | NA | 3 classes P & I negligible; P low & I low to medium; P medium or high & I high |
| Samanic 2008 USA 103 | Brain tumor | CC | Dermal biometry Expert assessment Literature | / | Insecticides Herbicides | Farm workers, pest control workers, gardeners, greenhouse workers, forestry workers, golf tenders, pesticides production operators | Q / OH + Job specific Q | 5 classes 0% 1-33% 34-66% 67-89% >89% | 4 classes ≤1mg/hr 1-10 mg/hr 11-100 mg/hr >100 mg/hr | 4 classes <2 hrs/w 2-10 hrs/w 11-20 hrs/w <20 hrs/w | Sum of I*F*duration ofjob categorized by quartiles |
| Rocheleau 2011 USA 104 | Hypospadias | CC | NA | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fungicides | Farmers, agricultural laborers, property managers, landlords | Q / MO periconceptual & pregnancy + Job specific Q | 4 classes 0-33%, 34-66%, 67-89%, <89% | 3 classes 1-10 mg/hr 11-100mg/hr <100 mg/hr | 4 classes <2 hrs/w 2-10 hrs/w 11-20 hrs/w <20 hrs/w | I*F*hours worked/week* days worked in exposure window |
| Kielb 2013 USA 105 | Musculoskeletal birth defects | CC | NA | / | Any pesticide Insecticides Herbicides Fungicides | NA | Q / MO periconceptual | 3 classes 1-33%, 34-66%, 67-89%, <89% | NA | NA | Exposed/ Unexposed |
| JEMs created by M Dosemeci (unpublished) | | | | | | | | | | | |
| Ji 1999 China 106 | Pancreatic cancer | CC | NA | EMF, benzene, solvents | Pesticides | NA | Q / OH | NA | NA | NA | Cumulative scores P * I / D None, low, medium, high |
| Adegoke 2004 China 107 | Leukemia | CC | NA | Benzene, other organic solvents, EMF | Pesticides | NA | Q / OH | Exposed vs Unexposed | | | |
| Krstev 2005 Poland 108 | Stomach cancer | CC | NA | General dusts, inorganic & organic dusts, metal dusts, asbestos, nitrosamines | Pesticides | NA | Q / OH + exposure specific Q | Exposed/Unexposed | | | |

| Reference Country | Disease | Study design | JEM data sources | Other agents | Pesticides | Exposing jobs | Sources of information on occupations | Exposure metrics | | | Score |
|---|------------------------------------|-----------------|---|---|--|--|--|--|--|----|---|
| | | | | | | | | P | I | F | |
| JEM created by Baldi et al (unpublished) | | | | | | | | | | | |
| Baldi 2003 France 14 | Neuro- degenerative diseases | PC | Expert assessment Self-reported data | / | Pesticides Insecticides Herbicides Fungicides | Vine-grower; fruit-grower; farmer; horticulturist; poultry or mixed animal breeder; gardener; carpenter; herbivore breeder; Veterinarian; furniture craftsman; technician in agriculture; fire fighter; farm or forest machine driver; breeding worker | Q / OH | 0 possible certain | 0.5 if <i>P=possible</i> 1 to 3 if <i>P=certain</i> | NA | sum of (I*duration) by calendar period |
| Baldi 2003 France 109 | Parkinson's disease | CC | Expert assessment Self-reported data | / | Pesticides | Vine-grower; fruit-grower; farmer; horticulturist; poultry or mixed animal breeder; gardener; carpenter; herbivore breeder; Veterinarian; furniture craftsman; technician in agriculture; fire fighter; farm or forest machine driver; breeding worker | Q / 1-6 occupations | 0 possible certain | 0.5 if <i>P=possible</i> 1 to 3 if <i>P=certain</i> | NA | sum of (I*duration) by calendar period |
| Chrysoptome 2004 France 110 | Multiple system atrophy | CC | Expert assessment | / | Pesticides | NA | Q / 1-8 occupations | 0 possible certain | 0.5 if <i>P=possible</i> 1 to 3 if <i>P=certain</i> | NA | sum of (I*duration) by calendar period |
| Aloha JEM (Unpublished) | | | | | | | | | | | |
| Saberi 2013 Europe (10 countries) 111 | Leukemia | PC | NA | Aromatic solvents, chlorinated solvents, formaldehyde, metals, animal products, ionizing radiations | Pesticides Insecticides Herbicides | NA | Q / ever worked in 52 occupations at high risk of cancer | No/low/high exposure | | | |
| De Jong 2014 Netherlands 112 | Airway obstruction | PC | NA | Solvents, VGDF | Pesticides Insecticides Herbicides | NA | Q / current or last held occupation | No/low/high exposure | | | |
| De Jong 2014 Netherlands 113 | Decline in lung function | PC | NA | / | Pesticides | NA | Q / current or last held occupation + 3 main occupations | No (=0)/low (=1)/high (=4) exposure + cumulative E in 3 principal jobs: Exposure score*number of years | | | |

P: probability; I: intensity; F: frequency; CC: case-control study; PC: prospective cohort study; CS: cross-sectional study; RC: retrospective cohort study; NA: not available in the publication; OP: organophosphates; EMF: electromagnetic fields; AHH: aromatic and/or halogenated hydrocarbons; CR: census records; Q: questionnaire; OH: occupational history; DC: death certificates; MO: maternal occupation; VGDF: vapors, gases, dusts and fume

Annexe 2 : Analyses non ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux pesticides estimée par les scores de surface et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France

| | Toutes tumeurs cérébrales | | | | Gliomes | | | | Méningiomes | | | |
|---|---------------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
| | C (n=490) | T (n=980) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=273) | T (n=546) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=217) | T (n=434) | OR (95%CI) | p- valeur |
| Exposition aux céréales CLC | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 490 | 980 | 1,00 [0,96-1,05] | 0,947 | 273 | 546 | 1,02 [0,95-1,09] | 0,657 | 217 | 434 | 0,99 [0,93-1,06] | 0,774 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,488 | | | | 0,363 | | | | 0,999 |
| Non | 316 | 647 | Référence | | 173 | 361 | Référence | | 143 | 286 | Référence | |
| Oui | 174 | 333 | 1,10 [0,84-1,46] | | 100 | 185 | 1,18 [0,83-1,69] | | 74 | 148 | 1,00 [0,65-1,54] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,421 | | | | 0,561 | | | | 0,632 |
| Non | 316 | 647 | Référence | | 173 | 361 | Référence | | 143 | 286 | Référence | |
| ≤ P75 | 138 | 248 | 1,15 [0,86-1,53] | | 81 | 144 | 1,22 [0,84-1,76] | | 57 | 104 | 1,05 [0,68-1,65] | |
| > P75 | 36 | 85 | 0,89 [0,56-1,42] | | 19 | 41 | 1,01 [0,53-1,93] | | 17 | 44 | 0,77 [0,39-1,54] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,776 | | | | 0,408 | | | | 0,857 |
| Non | 316 | 647 | Référence | | 173 | 361 | Référence | | 143 | 286 | Référence | |
| ≤ P95 | 166 | 318 | 1,10 [0,83-1,45] | | 95 | 179 | 1,17 [0,81-1,67] | | 71 | 139 | 1,01 [0,65-1,56] | |
| > P95 | 8 | 15 | 1,19 [0,45-3,13] | | 5 | 6 | 2,53 [0,54-11,99] | | 3 | 9 | 0,70 [0,18-2,69] | |
| Exposition aux céréales SAU | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 490 | 980 | 1,02 [1,00-1,05] | 0,080 | 273 | 546 | 1,01 [0,98-1,04] | 0,617 | 217 | 434 | 1,04 [1,00-1,08] | 0,037 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,927 | | | | 0,226 | | | | 0,128 |
| Non | 58 | 117 | Référence | | 39 | 63 | Référence | | 19 | 54 | Référence | |
| Oui | 432 | 863 | 1,02 [0,71-1,46] | | 234 | 483 | 0,75 [0,47-1,20] | | 198 | 380 | 1,56 [0,88-2,78] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,104 | | | | 0,177 | | | | 0,084 |
| Non | 58 | 117 | Référence | | 39 | 63 | Référence | | 19 | 54 | Référence | |
| ≤ P75 | 305 | 654 | 0,95 [0,66-1,36] | | 167 | 368 | 0,70 [0,44-1,13] | | 138 | 286 | 1,44 [0,80-2,58] | |
| > P75 | 127 | 209 | 1,27 [0,84-1,92] | | 67 | 115 | 0,91 [0,53-1,57] | | 60 | 94 | 2,04 [1,05-3,94] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,375 | | | | 0,126 | | | | 0,29 |
| Non | 58 | 117 | Référence | | 39 | 63 | Référence | | 19 | 54 | Référence | |
| ≤ P95 | 403 | 821 | 1,00 [0,70-1,43] | | 217 | 462 | 0,72 [0,45-1,15] | | 186 | 359 | 1,56 [0,87-2,77] | |
| > P95 | 29 | 42 | 1,43 [0,79-2,61] | | 17 | 21 | 1,27 [0,58-2,79] | | 12 | 21 | 1,83 [0,71-4,74] | |

A continuer page suivante

| | Toutes tumeurs cérébrales | | | | Gliomes | | | | Méningiomes | | | |
|------------------------------------|---------------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
| | C (n=490) | T (n=980) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=273) | T (n=546) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=217) | T (n=434) | OR (95%CI) | p- valeur |
| Exposition aux vignes CLC | | | | | | | | | | | | |
| Numérique | 490 | 980 | 0,99 [0,96-1,03] | 0,660 | 273 | 546 | 1,00 [0,95-1,04] | 0,908 | 217 | 434 | 0,99 [0,94-1,04] | 0,629 |
| Binaire | | | | 0,041 | | | | 0,136 | | | | 0,177 |
| Non | 365 | 688 | Référence | | 201 | 380 | Référence | | 164 | 308 | Référence | |
| Oui | 125 | 292 | 0,74 [0,55-0,99] | | 72 | 166 | 0,74 [0,49-1,10] | | 53 | 126 | 0,74 [0,48-1,15] | |
| Catégorisé sur le 75ème percentile | | | | 0,058 | | | | 0,144 | | | | 0,374 |
| Non | 365 | 688 | Référence | | 201 | 380 | Référence | | 164 | 308 | Référence | |
| ≤ P75 | 89 | 224 | 0,67 [0,48-0,93] | | 50 | 128 | 0,65 [0,42-1,02] | | 39 | 96 | 0,71 [0,44-1,15] | |
| > P75 | 36 | 68 | 0,92 [0,59-1,44] | | 22 | 38 | 0,99 [0,55-1,78] | | 14 | 30 | 0,83 [0,41-1,68] | |
| Catégorisé sur le 95ème percentile | | | | 0,035 | | | | 0,14 | | | | 0,259 |
| Non | 365 | 688 | Référence | | 201 | 380 | Référence | | 164 | 308 | Référence | |
| ≤ P95 | 115 | 280 | 0,70 [0,51-0,94] | | 66 | 159 | 0,69 [0,45-1,05] | | 49 | 121 | 0,71 [0,45-1,11] | |
| > P95 | 10 | 12 | 1,44 [0,62-3,37] | | 6 | 7 | 1,50 [0,50-4,52] | | 4 | 5 | 1,38 [0,37-5,21] | |
| Exposition aux vignes SAU | | | | | | | | | | | | |
| Numérique | 490 | 980 | 0,98 [0,97-0,99] | 0,036 | 273 | 546 | 0,98 [0,96-1,00] | 0,069 | 217 | 434 | 0,99 [0,96-1,01] | 0,295 |
| Binaire | | | | 0,786 | | | | 0,306 | | | | 0,471 |
| Non | 194 | 384 | Référence | | 109 | 207 | Référence | | 85 | 177 | Référence | |
| Oui | 296 | 596 | 0,95 [0,63-1,42] | | 164 | 339 | 0,75 [0,43-1,30] | | 132 | 257 | 1,26 [0,68-2,33] | |
| Catégorisé sur le 75ème percentile | | | | 0,353 | | | | 0,393 | | | | 0,464 |
| Non | 194 | 384 | Référence | | 109 | 207 | Référence | | 85 | 177 | Référence | |
| ≤ P75 | 226 | 431 | 0,98 [0,65-1,47] | | 122 | 242 | 0,78 [0,45-1,35] | | 104 | 189 | 1,29 [0,70-2,40] | |
| > P75 | 70 | 165 | 0,76 [0,46-1,26] | | 42 | 97 | 0,63 [0,32-1,23] | | 28 | 68 | 0,99 [0,45-2,15] | |
| Catégorisé sur le 95ème percentile | | | | 0,443 | | | | 0,321 | | | | 0,687 |
| Non | 194 | 384 | Référence | | 109 | 207 | Référence | | 85 | 177 | Référence | |
| ≤ P95 | 283 | 558 | 0,96 [0,64-1,44] | | 156 | 314 | 0,77 [0,44-1,33] | | 127 | 244 | 1,26 [0,68-2,34] | |
| > P95 | 13 | 38 | 0,63 [0,30-1,34] | | 8 | 25 | 0,48 [0,18-1,26] | | 5 | 13 | 0,97 [0,28-3,32] | |

A continuer page suivante

| | Toutes tumeurs cérébrales | | | | Gliomes | | | | Méningiomes | | | |
|------------------------------------|---------------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|
| | C (n=490) | T (n=980) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=273) | T (n=546) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=217) | T (n=434) | OR (95%CI) | p- valeur |
| Exposition aux vergers CLC | | | | | | | | | | | | |
| Numérique | 490 | 980 | 0,68 [0,24-1,94] | 0,470 | 273 | 546 | 0,93 [0,40-2,16] | 0,868 | 217 | 434 | - | - |
| Binaire | | | | 0,167 | | | | 0,99 | | | | - |
| Non | 486 | 963 | Référence | | 269 | 538 | Référence | | 217 | 425 | Référence | |
| Oui | 4 | 17 | 0,46 [0,15-1,39] | | 4 | 8 | 0,99 [0,28-3,49] | | 0 | 9 | - | |
| Catégorisé sur le 95ème percentile | | | | 0,253 | | | | 0,711 | | | | - |
| Non | 486 | 963 | Référence | | 269 | 538 | Référence | | 217 | 425 | Référence | |
| ≤ P75 | 2 | 14 | 0,29 [0,07-1,28] | | 2 | 6 | 0,69 [0,14-3,44] | | 0 | 8 | - | |
| > P75 | 2 | 3 | 1,20 [0,20-7,20] | | 2 | 2 | 1,92 [0,27-13,71] | | 0 | 1 | - | |
| Catégorisé sur le 95ème percentile | | | | - | | | | - | | | | - |
| Non | 486 | 963 | Référence | | 269 | 538 | Référence | | 217 | 425 | Référence | |
| ≤ P95 | 4 | 15 | 0,52 [0,17-1,61] | | 4 | 7 | 1,15 [0,32-4,20] | | 0 | 8 | - | |
| > P95 | 0 | 2 | - | | 0 | 1 | - | | 0 | 1 | - | |
| Exposition aux vergers SAU | | | | | | | | | | | | |
| Numérique | 490 | 980 | 1,06 [0,74-1,53] | 0,736 | 273 | 546 | 0,99 [0,64-1,53] | 0,949 | 217 | 434 | 1,26 [0,66-2,41] | 0,490 |
| Binaire | | | | 0,452 | | | | 0,890 | | | | 0,341 |
| Non | 325 | 635 | Référence | | 176 | 350 | Référence | | 149 | 285 | Référence | |
| Oui | 165 | 345 | 0,89 [0,66-1,20] | | 97 | 196 | 0,97 [0,65-1,46] | | 68 | 149 | 0,81 [0,52-1,25] | |
| Catégorisé sur le 75ème percentile | | | | 0,692 | | | | 0,822 | | | | 0,619 |
| Non | 325 | 635 | Référence | | 176 | 350 | Référence | | 149 | 285 | Référence | |
| ≤ P75 | 121 | 260 | 0,88 [0,65-1,19] | | 68 | 144 | 0,94 [0,62-1,43] | | 53 | 116 | 0,82 [0,52-1,27] | |
| > P75 | 44 | 85 | 0,97 [0,60-1,56] | | 29 | 52 | 1,12 [0,61-2,03] | | 15 | 33 | 0,75 [0,33-1,68] | |
| Catégorisé sur le 95ème percentile | | | | 0,128 | | | | 0,434 | | | | 0,233 |
| Non | 325 | 635 | Référence | | 176 | 350 | Référence | | 149 | 285 | Référence | |
| ≤ P95 | 153 | 333 | 0,87 [0,65-1,18] | | 89 | 187 | 0,95 [0,63-1,42] | | 64 | 146 | 0,79 [0,51-1,24] | |
| > P95 | 12 | 12 | 2,05 [0,82-5,11] | | 8 | 9 | 1,88 [0,64-5,51] | | 4 | 3 | 2,79 [0,48-16,36] | |

C: cas; T: témoins; OR: odds ratio; IC: intervalle de confiance

Annexe 3 : Analyses non ajustées de la relation entre exposition résidentielle aux champs EBF et tumeurs cérébrales. CERENAT, 2004-2006, France

| | Toutes tumeurs cérébrales | | | | Gliomes | | | | Méningiomes | | | |
|---|---------------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
| | C (n=490) | T (n=980) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=273) | T (n=546) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=217) | T (n=434) | OR (95%CI) | p- valeur |
| Score "nombre de lignes électriques" | | | | | | | | | | | | |
| <i>Numérique</i> | 490 | 980 | 1,00 [0,98-1,02] | 0,859 | 273 | 546 | 1,00 [0,97-1,03] | 0,896 | 217 | 434 | 1,00 [0,97-1,02] | 0,732 |
| <i>Binaire</i> | | | | 0,949 | | | | 0,949 | | | | 0,545 |
| Non | 430 | 852 | Référence | | 239 | 477 | Référence | | 191 | 375 | Référence | |
| Oui | 60 | 128 | 0,93 [0,66-1,30] | | 34 | 69 | 0,99 [0,62-1,56] | | 26 | 59 | 0,86 [0,52-1,41] | |
| <i>Catégorisé sur le 75ème percentile</i> | | | | 0,901 | | | | 0,997 | | | | 0,824 |
| Non | 430 | 852 | Référence | | 239 | 477 | Référence | | 191 | 375 | Référence | |
| ≤ P75 | 46 | 97 | 0,93 [0,64-1,36] | | 27 | 55 | 0,98 [0,59-1,62] | | 19 | 42 | 0,87 [0,49-1,55] | |
| > P75 | 14 | 31 | 0,90 [0,47-1,72] | | 7 | 14 | 1,00 [0,40-2,50] | | 7 | 17 | 0,81 [0,32-2,03] | |
| <i>Catégorisé sur le 95ème percentile</i> | | | | 0,857 | | | | 0,867 | | | | 0,829 |
| Non | 430 | 852 | Référence | | 239 | 477 | Référence | | 191 | 375 | Référence | |
| ≤ P95 | 57 | 123 | 0,92 [0,65-1,29] | | 33 | 68 | 0,97 [0,61-1,54] | | 24 | 55 | 0,85 [0,51-1,43] | |
| > P95 | 3 | 5 | 1,18 [0,28-4,94] | | 1 | 1 | 2,07 [0,13-33,33] | | 2 | 4 | 0,92 [0,17-5,09] | |
| Distance minimale d'une ligne électrique | | | | 0,346 | | | | 0,228 | | | | 0,955 |
| > 600 m | 209 | 444 | Référence | | 116 | 250 | Référence | | 93 | 194 | Référence | |
| 200-599 m | 163 | 311 | 1,13 [0,87-1,47] | | 94 | 182 | 1,12 [0,79-1,59] | | 69 | 129 | 1,14 [0,77-1,70] | |
| 100-199 m | 58 | 101 | 1,24 [0,85-1,81] | | 31 | 51 | 1,32 [0,78-2,23] | | 27 | 50 | 1,13 [0,65-1,95] | |
| 50-99 m | 30 | 78 | 0,82 [0,51-1,32] | | 13 | 40 | 0,73 [0,38-1,43] | | 17 | 38 | 0,92 [0,47-1,81] | |
| <50m | 30 | 46 | 1,42 [0,85-2,37] | | 19 | 23 | 1,86 [0,93-3,71] | | 11 | 23 | 1,02 [0,46-2,23] | |

A continuer page suivante

| | Toutes tumeurs cérébrales | | | | Gliomes | | | | Méningiomes | | | |
|---|---------------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
| | C (n=490) | T (n=980) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=273) | T (n=546) | OR (95%CI) | p- valeur | C (n=217) | T (n=434) | OR (95%CI) | p- valeur |
| Distance minimale d'une ligne Haute Tension | | | | | | | | | | | | |
| <i>3 catégories</i> | | | | 0,064 | | | | 0,067 | | | | 0,677 |
| > 200 m | 398 | 825 | Référence | | 225 | 469 | Référence | | 173 | 356 | Référence | |
| 50-199m | 73 | 136 | 1,12 [0,82-1,55] | | 36 | 68 | 1,10 [0,70-1,72] | | 37 | 68 | 1,13 [0,71-1,79] | |
| <50m | 19 | 19 | 2,19 [1,12-4,31] | | 12 | 9 | 2,89 [1,17-7,13] | | 7 | 10 | 1,50 [0,53-4,24] | |
| <i>5 catégories</i> | | | | 0,124 | | | | 0,084 | | | | 0,729 |
| > 600 m | 251 | 549 | Référence | | 140 | 314 | Référence | | 111 | 235 | Référence | |
| 200-599 m | 147 | 278 | 1,18 [0,91-1,53] | | 85 | 157 | 1,25 [0,88-1,76] | | 62 | 121 | 1,10 [0,74-1,63] | |
| 100-199 m | 45 | 81 | 1,23 [0,82-1,84] | | 26 | 40 | 1,45 [0,84-2,51] | | 19 | 41 | 0,97 [0,53-1,79] | |
| 50-99 m | 28 | 53 | 1,21 [0,73-2,02] | | 10 | 26 | 0,92 [0,42-1,97] | | 18 | 27 | 1,53 [0,76-3,08] | |
| <50m | 19 | 19 | 2,36 [1,19-4,68] | | 12 | 9 | 3,10 [1,24-7,74] | | 7 | 10 | 1,57 [0,55-4,51] | |
| Distance minimale d'une ligne Très Haute Tension | | | | | | | | | | | | |
| <i>3 catégories</i> | | | | 0,601 | | | | 0,641 | | | | 0,602 |
| > 200 m | 443 | 870 | Référence | | 249 | 492 | Référence | | 194 | 378 | Référence | |
| 50-199m | 34 | 82 | 0,81 [0,53-1,24] | | 15 | 39 | 0,76 [0,41-1,43] | | 19 | 43 | 0,84 [0,47-1,51] | |
| <50m | 13 | 28 | 0,90 [0,46-1,74] | | 9 | 15 | 1,14 [0,50-2,63] | | 4 | 13 | 0,60 [0,20-1,87] | |
| <i>5 catégories</i> | | | | 0,871 | | | | 0,595 | | | | 0,726 |
| > 600 m | 344 | 669 | Référence | | 193 | 382 | Référence | | 151 | 287 | Référence | |
| 200-599 m | 99 | 201 | 0,96 [0,72-1,28] | | 56 | 110 | 1,02 [0,70-1,50] | | 43 | 91 | 0,90 [0,59-1,38] | |
| 100-199 m | 22 | 50 | 0,85 [0,51-1,43] | | 11 | 20 | 1,09 [0,51-2,33] | | 11 | 30 | 0,69 [0,34-1,41] | |
| 50-99 m | 12 | 32 | 0,72 [0,36-1,45] | | 4 | 19 | 0,40 [0,13-1,24] | | 8 | 13 | 1,17 [0,46-3,01] | |
| <50m | 13 | 28 | 0,88 [0,45-1,72] | | 9 | 15 | 1,12 [0,49-2,60] | | 4 | 13 | 0,59 [0,19-1,83] | |

C: cas; T: témoins; OR: odds ratio; IC: intervalle de confiance