



HAL
open science

Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides

Clément Piel

► **To cite this version:**

Clément Piel. Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0466 . tel-01982467

HAL Id: tel-01982467

<https://theses.hal.science/tel-01982467>

Submitted on 15 Jan 2019

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
SPÉCIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE, OPTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Par Clément PIEL
Né le 9 janvier 1991 à Rosny-sous-Bois

**Tumeurs du système nerveux central
et expositions agricoles aux pesticides**

Sous la direction d'Isabelle BALDI

Soutenue publiquement le 26 novembre 2018

Membres du jury :

Madame Isabelle MOMAS, Pr, Université Paris-Descartes
Monsieur Christophe PARIS, PU-PH, Université de Rennes 1
Monsieur Alain MONNEREAU, PH, Institut Bergonié
Monsieur Kurt STRAIF, DR, Centre international de recherche sur le cancer
Madame Stéphanie VANDENTORREN, DR, Santé publique France
Madame Isabelle BALDI, PU-PH, Université de Bordeaux
Monsieur Jean-Noël JOUZEL, CR, Centre de sociologie des organisations
Monsieur Pierre LEBAILLY, MCU, Université de Caen-Normandie

Président et Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse
Invité
Invité

À mes très chers parents, pour leur indéfectible soutien

Remerciements

À Isabelle Baldi, merci de m'avoir confié ce projet de recherche et de m'avoir soutenu tout au long de la thèse. Par ton altruisme, ta persévérance et ton intelligence, tu m'as permis à progresser aux niveaux professionnel et personnel.

À Pierre Lebailly et Isabelle Baldi, merci de m'avoir permis d'accéder, avec le soutien de l'équipe Agrican, à des données d'une grande qualité. Pour tous les projets que vous avez construits ensemble, vous avez toute mon admiration et mon profond respect. Merci également pour votre rigueur et de votre intégrité.

Aux membres du jury, Isabelle Momas, Christophe Paris, Alain Monnereau, Kurt Straif, Stéphanie Vandentorren, Isabelle Baldi, Jean-Noël Jouzel et Pierre Lebailly, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de votre présence.

À toutes les personnes qui ont participé à ce travail de thèse, pour leurs contributions scientifiques et leurs relectures, je remercie particulièrement Isabelle Baldi, Émilie Berteaud, Béatrix Béziat, Mathilde Boulanger, Mathilde Bureau, Camille Carles, Anne Grüber, Yannick Lecluse, Pierre Lebailly, Clémentine Lemarchand, Élisabeth Marcotullio, Stéphanie Perrier, Camille Pouchieu, Virginie Rondeau, Xavier Schwall, Séverine Tual et le groupe Agrican.

À l'équipe pédagogique de l'Isped, pour la qualité des enseignements et pour m'avoir fait confiance sur le master. Merci en particulier à Gaëlle Coureau, j'ai vraiment apprécié nos moments d'échanges avec Brice et j'ai beaucoup appris tout au long de cette belle aventure pédagogique. Merci également à Karen Leffondré pour ton sens de la pédagogie et tes précieux conseils sur le doctorat.

Aux membres de l'équipe Épicène, merci pour votre accueil et votre soutien méthodologique. Merci en particulier à Virginie pour ton oreille attentive et pour ton intérêt pour notre travail. Merci également à Christel pour ton aide à toutes les étapes de mon parcours.

À mes proches, merci à Lucile, pour tout ce que tu m'apportes chaque jour, à ma famille et à mes amis pour votre soutien, votre confiance et vos encouragements. Merci en particulier à Angeline, Hélène, Louis et Marion, je garderai longtemps en mémoire ces très belles années passées tous ensemble !

Le XX^e siècle a été le siècle de l'hygiène bactériologique,
Le XXI^e siècle doit être le siècle de l'hygiène chimique

Déclaration de M. François Hollande, Président de la République,
3^e conférence environnementale, à Paris le 27 novembre 2014

Sommaire

LISTE DES PUBLICATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES ABREVIATIONS	16
PRESENTATION DES OBJECTIFS	19
1 CONTEXTE	22
1.1 LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	22
1.1.1 RAPPELS ANATOMIQUES	22
1.1.2 DEFINITION ET CLASSIFICATION	23
1.1.3 INCIDENCE ET EVOLUTION	25
1.1.4 ÉTIOLOGIE	26
1.2 PESTICIDES ET UTILISATIONS EN MILIEU AGRICOLE	28
1.2.1 DEFINITIONS	28
1.2.2 HISTORIQUE ET UTILISATIONS	29
1.2.3 CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET EVOLUTIONS	31
1.3 EFFETS DES PESTICIDES SUR LA SANTE EN MILIEU AGRICOLE	36
1.3.1 VOLET TOXICOLOGIE : PESTICIDES ET CANCEROGENESE	37
1.3.2 VOLET EXPOLOGIE : EXPOSITIONS CHRONIQUES AUX PESTICIDES AGRICOLES	38
1.3.3 VOLET EPIDEMIOLOGIE : PESTICIDES AGRICOLES ET RISQUES DE CANCERS	42
1.3.4 TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET PESTICIDES AGRICOLES	44
1.4 LA COHORTE AGRICAN (AGRICULTURE & CANCER)	60
1.4.1 PRESENTATION DE L'ETUDE	60
1.4.2 INCLUSION ET RECUEIL DES DONNEES	62
1.4.3 SUIVI DES PARTICIPANTS	64
2 TUMEURS CEREBRALES ET TYPES DE CULTURES ET D'ELEVAGES	67
2.1 MATERIEL ET METHODES	67
2.1.1 GESTION DES DONNEES RECUEILLIES A L'INCLUSION	67
2.1.2 GESTION DES DONNEES RECUEILLIES AU COURS DU SUIVI	73
2.1.3 DEFINITION DE LA POPULATION D'ETUDE	75
2.1.4 ANALYSES DESCRIPTIVES	76
2.1.5 ANALYSES DE SURVIE	76

2.2	RESULTATS	80
2.2.1	DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE A L'INCLUSION	80
2.2.2	DESCRIPTION DES DONNEES D'EXPOSITION	84
2.2.3	DESCRIPTION DES PARTICIPANTS DECEDES ET PERDUS DE VUE	87
2.2.4	DESCRIPTION DES CAS INCIDENTS DE TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	87
2.2.5	ANALYSE DU ROLE DES EXPOSITIONS AUX CULTURES ET AUX ELEVAGES	91
2.2.6	ROLE DES DUREES D'EXPOSITION AUX CULTURES ET AUX ELEVAGES	97
2.2.7	ROLE DES TACHES REALISEES SUR LES CULTURES ET LES ELEVAGES	99
2.3	DISCUSSION	104
2.3.1	RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	104
2.3.2	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	105
2.3.3	INTERPRETATION DES RESULTATS ET COMPARAISON A LA LITTERATURE	112
2.3.4	CONCLUSIONS	120
3	<u>PRIORISATION DES MATIERES ACTIVES</u>	122
3.1	INTRODUCTION	122
3.2	METHODES	124
3.2.1	IDENTIFICATION DES PESTICIDES POTENTIELLEMENT CANCEROGENES	124
3.2.2	SYNTHESE DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES	127
3.2.3	ÉVALUATION <i>IN SILICO</i> DE LA PERMEATION CEREBRALE	128
3.2.4	IDENTIFICATION DES PESTICIDES NITROSABLES	132
3.2.5	SYNTHESE ET CALCUL D'UN SCORE GLOBAL DE PRIORITE	135
3.3	RESULTATS	137
3.3.1	DESCRIPTION DES SCORES INDIVIDUELS	137
3.3.2	DESCRIPTION DES SCORES DE PRIORITE	139
3.4	DISCUSSION	142
3.4.1	RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	142
3.4.2	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE ET COMPARAISON A LA LITTERATURE	142
3.4.3	CONCLUSIONS	148
4	<u>DEVELOPPEMENT DE PESTIMAT : TABLE DES CARBAMATES</u>	150
4.1	PRESENTATION DE LA MATRICE CULTURES-EXPOSITIONS PESTIMAT	150
4.1.1	PRINCIPE GENERAL	150
4.1.2	SOURCES DE DONNEES	152
4.1.3	DETERMINATION DES PARAMETRES D'EXPOSITION	154
4.1.4	CONTEXTE ACTUEL ET OBJECTIFS DE LA THESE	156
4.2	PRESENTATION DE LA TABLE DES CARBAMATES	158
4.2.1	LISTE EXHAUSTIVE DES MATIERES ACTIVES	158
4.2.2	MECANISMES D'ACTION ET RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE	159
4.2.3	DESCRIPTION DES UTILISATIONS EN AGRICULTURE	164
4.2.4	CONCLUSIONS	169

5	ÉTUDE DE MATIERES ACTIVES PESTICIDES	171
5.1	INTRODUCTION	171
5.2	METHODES	175
5.2.1	ÉVALUATION DES EXPOSITIONS	175
5.2.2	ANALYSES DESCRIPTIVES	176
5.2.3	ANALYSES DE SURVIE	177
5.3	RESULTATS	181
5.3.1	DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LES GROUPES D'EXPOSITION	181
5.3.2	DESCRIPTION DES DONNEES D'EXPOSITION	184
5.3.3	ANALYSES DES EXPOSITIONS AUX MATIERES ACTIVES PESTICIDES	190
5.3.1	ANALYSE DES DUREES D'EXPOSITION AUX MATIERES ACTIVES PESTICIDES	197
5.4	DISCUSSION	201
5.4.1	RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	201
5.4.2	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	201
5.4.3	INTERPRETATION DES RESULTATS ET COMPARAISON A LA LITTERATURE	204
5.4.4	CONCLUSIONS	212
	CONCLUSION GENERALE	215
	BIBLIOGRAPHIE	219
6	ANNEXES	232
6.1	AGRICAN — AUTO-QUESTIONNAIRE D'INCLUSION	232
6.2	TABLEAUX DE RESULTATS	240
	RÉSUMÉ / ABSTRACT	272

Liste des publications

➤ Articles issus de la thèse

Piel C, Pouchieu C, Carles C, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, Grüber A, Lecluse Y, Migault L, Rondeau V, Schwall X, Tual S, AGRICAN group, Lebailly P, Baldi I. *Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN*. [EN RÉVISION]

Piel C, Pouchieu C, Migault L, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, Carles C, Grüber A, Lecluse Y, Rondeau V, Schwall X, Tual S, AGRICAN group, Lebailly P, Baldi I. *Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN*. *Int J Epidemiol*. Nov 2018.

Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, Boulanger M, Grüber A, Rondeau V, Marcotullio E, Lebailly P, Baldi I, AGRICAN group. *Central nervous system tumours and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN*. *Int J Cancer*. Nov 2017; 141(9):1771-82.

➤ Communications liées à la thèse

Piel C. Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles dans la cohorte Agrican. 35e Congrès National de Médecine et Santé au Travail (CNMST). 6 Juil 2018. Marseille. Communication orale : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1775878518304715>.

Piel C. *Central nervous system tumours and agricultural exposures in the prospective cohort Agrican* (1161). 32e Congress of the International Commission on Occupational Health (ICOH). 1er Avr 2018. Dublin (Irlande). Poster: https://oem.bmj.com/content/75/Suppl_2/A463.2

Piel C. Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles dans la cohorte Agrican. 18^e colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail (Aderest). 12 Mar 2018. Angers. Communication orale : <http://ester.univ-angers.fr/fr/activites/aderest-2018/programme.html>

Piel C. Pesticides et tumeurs du système nerveux central (Agrican). Rencontre scientifique : Pesticides et Santé en Nouvelle Aquitaine : état des connaissances. 3 Fév 2017. Bordeaux. Conférence : <http://www.canal-u.tv/?redirectVideo=33165>.

Piel C. *Central nervous system tumours and agricultural exposures in the prospective cohort Agrican* (O25-2). 23e International Epidemiology in Occupational Health (EPICOH) Conference. 1er Sep 2016. Barcelone (Espagne). Communication orale : http://oem.bmj.com/content/73/Suppl_1/A48.1

➤ **Autres articles publiés au cours de la thèse**

- Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, Guizard AV, Delafosse P, Marcotullio E, Pons R, Piel C, Pouchieu C, Baldi I, Clin B, Lebailly P, AGRICAN group. *Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming: results from the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort*. *Occup Environ Med*. Sep 2018 (DOI: 10.1136/oemed-2017-104976).
- Pouchieu C, Piel C, Carles C, Grüber A, Helmer C, Tual S, Marcotullio E, Lebailly P, Baldi I. *Response to: Pesticide exposure and Parkinson's disease in the AGRICAN study*. *Int J Epidemiol*. 2018 Mar 15 (DOI : 10.1093/ije/dyy036).
- Pouchieu C, Raheison C, Piel C, Migault L, Carles C, Fabbro-Peray P, Loiseau H, Guillamo JS, Lebailly P, Baldi I. *Allergic conditions and risk of glioma and meningioma in the CERENAT case-control study*. *J Neuro-Oncol*. Juin 2018; 138(2):271-81.
- Migault L, Piel C, Carles C, Delva F, Lacourt A, Cardis E, Zaros C, de Seze R, Baldi I, Bouvier G. *Maternal cumulative exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and pregnancy outcomes in the Elfe cohort*. *Environ Int*. Déc 2017; 112:165-73.
- Pouchieu C, Piel C, Carles C, Grüber A, Helmer C, Tual S, Marcotullio E, Lebailly P, Baldi I. *Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study*. *Int J Epidemiol*. Fév 2018; 47(1):299-310.
- Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, 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 Env Epid*. Mai 2018; 28(3):281-8.
- Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, Piel C, Migault L, Pouchieu C, Fabbro-Peray P, Lebailly P, Baldi I. *Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population*. *Environ Res*. Août 2017; 159:321-30.
- Tual S, Lemarchand C, Boulanger M, Piel C, Pons R, Pouchieu C, Levêque-Morlais N, Perrier S, Clin B, Marcotullio E, Guizard AV, Velten M, Baldi I, Lebailly P. *État des lieux du risque de cancer au sein de la cohorte AGRICAN*. *Arc Mal Prof Enviro*. Déc 2016; 77(6):1005.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Appréciation de la présomption d'un lien entre exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) et cancer chez l'adulte d'après l'analyse des résultats des études épidémiologiques, Inserm.....	44
Tableau 2 : Liste des 50 matières actives pesticides étudiées dès la phase d'inclusion, AHS	56
Tableau 3 : Bilan des suivis en termes de mortalité et d'incidence pour les tumeurs du système nerveux central, AHS.....	57
Tableau 4 : Expositions à des pesticides spécifiques et risque de tumeurs du système nerveux central, AHS.....	60
Tableau 5 : Définition des variables d'exposition aux tâches sur une culture et/ou un élevage	70
Tableau 6 : Recodage des types histologiques de tumeurs du système nerveux central à partir des codes morphologiques.....	74
Tableau 7 : Gestion des cas prévalents en fonction de la date de diagnostic	75
Tableau 8 : Recensement des variables d'ajustement dans la littérature portant sur les risques de tumeurs du système nerveux central en agriculture.....	78
Tableau 9 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon l'exposition globale à l'agriculture, Agrican, 2005-2007	81
Tableau 10 : Causes initiales intermédiaires de décès impliquant une tumeur du système nerveux central dans la population d'étude, Agrican, 2005-2013	87
Tableau 11 : Causes de décès impliquant une tumeur du système nerveux central parmi les cas incidents, Agrican, 2005-2013	89
Tableau 12 : Caractéristiques des cas incidents de tumeurs du système nerveux central à l'inclusion selon le type histologique, Agrican, 2005-2007	89
Tableau 13 : Analyses multivariées présentant les variables d'ajustement sélectionnées à l'issue des procédures descendantes selon l'exposition globale à l'agriculture en modélisant les risques des tumeurs du système nerveux central, Agrican, 2005-2013	92
Tableau 14 : Expositions professionnelles vie entière aux types de cultures et d'élevages et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013.....	94
Tableau 15 : Synthèse des analyses de sensibilité réalisées dans le cadre de l'étude des types de cultures et d'élevages, Agrican, 2005-2013	96
Tableau 16 : Durées des expositions professionnelles vie entière aux types de cultures et d'élevages et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013	98
Tableau 17 : Expositions professionnelles vie entière aux tâches spécifiques des types de cultures et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013.....	100
Tableau 18 : Expositions professionnelles vie entière aux tâches spécifiques des types d'élevages et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013.....	103
Tableau 19 : Classification de la cancérogénicité selon le niveau de preuve scientifique par les principaux organismes d'évaluation	125
Tableau 20 : Synthèse des évaluations de la cancérogénicité	127

Tableau 21: Synthèse des données épidémiologiques et toxicologiques de neurotoxicité centrale sous la forme d'un score de neurotoxicité centrale	128
Tableau 22 : Liste des composés N-nitrosés évalués pour leur cancérogénicité par le CIRC	134
Tableau 23 : Liste des pesticides identifiés comme nitrosables dans la littérature	136
Tableau 24 : Répartition des classifications de la cancérogénicité par institution	137
Tableau 25 : Liste des matières actives pesticides hautement prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central.....	141
Tableau 26 : Principales sources de données et paramètres d'exposition renseignés, Pestimat	152
Tableau 27 : Liste des tables de la matrice cultures-expositions Pestimat.....	157
Tableau 28 : Liste exhaustive des matières actives incluses dans la table des carbamates (nom et numéro CAS), Pestimat	158
Tableau 29 : Pharmacophore et principal représentant des carbamates, des thiocarbamates et des dithiocarbamates.	159
Tableau 30 : Formule semi-développée de l'acétylcholine, du carbofuran et du pyrimicarbe	161
Tableau 31 : Formule semi-développée d'un ester de phénol, d'une oxime et de l'aldicarbe	161
Tableau 32 : Formule semi-développée du benfuracarbe, du carbosulfan et du dimetilan	162
Tableau 33 : Modes d'action des matières actives herbicides de la table des carbamates, Pestimat	162
Tableau 34 : Modes d'action des matières actives fongicides, tables des carbamates et des dithiocarbamates, Pestimat	163
Tableau 35 : Formule semi-développée du benfuracarbe, du carbosulfan et du dimetilan	163
Tableau 36 : Utilisations agricoles des carbamates insecticides homologués en France, 1950-2017, Pestimat.....	166
Tableau 37 : Utilisations agricoles des herbicides carbamates et thiocarbamates homologués en France, 1950-2017, Pestimat	167
Tableau 38 : Utilisations agricoles des fongicides carbamates et dithiocarbamates homologués en France, 1950-2017, Pestimat	168
Tableau 39 : Évaluations de la cancérogénicité et scores de priorisation des carbamates, des thiocarbamates et des dithiocarbamates.....	172
Tableau 40 : Caractéristiques à l'inclusion selon l'exposition globale aux matières actives étudiées, Agrican, 2005-2007	182
Tableau 41 : Résumé des corrélations entre les variables d'exposition aux matières actives avant et après le regroupement des variables colinéaires.....	187
Tableau 42 : Analyses multivariées présentant les variables d'ajustement sélectionnées à l'issue des procédures descendantes selon l'exposition globale aux matières actives en modélisant les risques des tumeurs du système nerveux central, Agrican, 2005-2013.....	191
Tableau 43 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013.....	192
Tableau 44 : Synthèse des analyses de sensibilité réalisées dans le cadre de l'étude des matières actives (dithio/thio)-carbamates, Agrican, 2005-2013	196

Tableau 45 : Durées d'expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013.....	198
Tableau 46 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon que l'exposition globale à l'agriculture soit déterminée ou indéterminée, Agrican, 2005-2007	240
Tableau 47 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon le type d'activité agricole, Agrican, N=170 858, 2005-2007.....	241
Tableau 48 : Corrélations entre activités agricoles, Agrican, 2005-2007	242
Tableau 49 : Corrélations entre activités agricoles et départements de résidence, Agrican, 2005-2007	243
Tableau 50 : Corrélations entre comportements évolutifs et départements de résidence, Agrican, 2005-2007	244
Tableau 51 : Calculs de puissances <i>a posteriori</i> pour les analyses principales analyses principales, Agrican, 2005-2013	245
Tableau 52 : Expositions professionnelles vie entière à des activités de culture et d'élevage et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité ajustées sur les co-expositions aux autres activités agricoles, Agrican, 2005-2013.....	246
Tableau 53 : Expositions professionnelles vie entière à des activités de culture et d'élevage et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité avec un groupe de référence unique constitué par les participants aux parcours non-agricoles, Agrican, 2005-2013	247
Tableau 54 : Expositions professionnelles vie entière à des activités de culture et d'élevage et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité excluant les participants aux parcours non-agricoles des groupes de référence, Agrican, 2005-2013	248
Tableau 55 : Liste des matières actives pesticides prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central.....	249
Tableau 56 : Liste des matières actives exclues de la table des carbamates (nom et numéro CAS), Pestimat.....	254
Tableau 57 : Formule semi-développée des matières actives de la table des carbamates, Pestimat	256
Tableau 58 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon le type de matière active, Agrican, N=170 858, 2005-2007.....	258
Tableau 59 : Corrélations entre les variables d'exposition aux carbamates insecticides, Agrican, 2005-2007	259
Tableau 60 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux carbamates insecticides, Agrican, 2005-2007.....	260
Tableau 61 : Corrélations entre les variables d'exposition aux herbicides carbamates et thiocarbamates, Agrican, 2005-2007.....	261
Tableau 62 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux herbicides carbamates et thiocarbamates, Agrican, 2005-2007.....	262
Tableau 63 : Corrélations entre les variables d'exposition aux fongicides carbamates et dithiocarbamates, Agrican, 2005-2007.....	263
Tableau 64 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux herbicides carbamates et thiocarbamates, Agrican, 2005-2007.....	264

Tableau 65 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux insecticides, aux herbicides et aux fongicides, Agrican, 2005-2007.....	265
Tableau 66 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité incluant tous les participants non exposés à la matière active pesticide étudiée dans le groupe de référence, Agrican, 2005-2013	266
Tableau 67 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité évaluant l'impact des expositions indirectes en viticulture et en arboriculture, Agrican, 2005-2013	267
Tableau 68 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité excluant les participants aux parcours non-agricoles des groupes de référence, Agrican, 2005-2013.....	268
Tableau 69 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité réalisées après imputation multiple par équation chaînée sur les variables d'ajustement, Agrican, 2005-2013	269
Tableau 70 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité considérant une période de latence de 10 ans entre le début de l'exposition et la date d'inclusion dans l'étude, Agrican, 2005-2013	269
Tableau 71 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité considérant un délai minimum de 10 ans entre la fin de l'exposition et la date d'inclusion dans l'étude, Agrican, 2005-2013.....	270
Tableau 72 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité en ajustant sur les 10 départements de résidence, Agrican, 2005-2013	270

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du système nerveux central	22
Figure 2 : Incidence des tumeurs du système nerveux central par type histologique en Gironde, période 2000-2013.....	24
Figure 3 : Incidence des tumeurs neuro-épithéliales (à gauche) et des tumeurs des méninges (à droite) par classe d'âge en Gironde, période 2000-2013	24
Figure 4 : Le cadre européen règlementaire des pesticides	29
Figure 5 : Évolution des quantités de produits phytopharmaceutiques vendues, période 1996-2013	30
Figure 6 : Processus d'homologation des produits phytopharmaceutiques.....	32
Figure 7 : Les grandes étapes des démarches d'évaluation des risques	33
Figure 8 : Les étapes de la cancérogénèse	37
Figure 9 : Exemple de la matrice emplois-exposition à la silice cristalline réalisée dans le cadre du programme Matgéné	42
Figure 10 : Calendrier des grandes étapes de l'étude Agrican, 2005-2020.....	61
Figure 11 : Périodes de création et répartition géographique et des registres des cancers en France en 2015.....	63
Figure 12 : Description du statut et du secteur d'activité des actifs de la MSA en 2017	68
Figure 13 : Arbre de décision permettant de distinguer les agriculteurs des participants aux parcours non-agricoles, Agrican, N=181 842	69
Figure 14 : Chronologie du suivi des participants d'Agrican	75
Figure 15 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon le type de cultures et d'élevages, Agrican, 2005-2007	84
Figure 16 : Fréquences d'utilisateurs de pesticides par type de cultures et d'élevages, Agrican, 2005-2007	85
Figure 17 : Proportions d'agriculteurs co-exposés à différents types de cultures et d'élevages chez les agriculteurs, Agrican, 2005-2007	85
Figure 18 : Nombre de cultures et d'élevages effectués par les agriculteurs, Agrican, 2005-2007	86
Figure 19 : Description des types histologiques et du comportement évolutif des cas incidents de tumeurs du système nerveux central, Agrican, 2005-2013	88
Figure 20 : Diagramme de flux de sélection initiale des matières actives pesticides potentiellement cancérogènes	127
Figure 21 : Représentation schématique de la barrière hémato-encéphalique localisée au niveau des capillaires cérébraux	129
Figure 22 : Formule semi-développée des composés N-nitrosés.....	132
Figure 23 : Distribution du score de cancérogénicité	138
Figure 24 : Distribution des scores global et additif de priorité	139

Figure 25 : Schéma général d'une table de la matrice Pestimat.....	151
Figure 26 : Extrait de la table des carbamates sur culture de pomme de terre, Pestimat	155
Figure 27 : Inhibition réversible de l'acétylcholinestérase par un carbamate	160
Figure 28 : Nombre de matières actives carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates homologuées en France sur la période 1950 et 2017, Pestimat.....	165
Figure 29 : Arbre de décision permettant de définir les groupes de référence pour l'étude des matières actives (dithio/thio)-carbamates dans les analyses principales et de sensibilité, illustration avec le cas du carbaryl, Agrican, N=170 858	178
Figure 30 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon la classe de pesticides étudiée, Agrican, 2005-2007	183
Figure 31 : Représentation des co-expositions entre les classes de pesticides étudiées, Agrican	184
Figure 32 : Nombre de matières actives auxquelles étaient potentiellement exposés les utilisateurs de pesticides, Agrican, 2005-2007	185
Figure 33 : Contribution relative des différentes modalités d'utilisation des insecticides carbamates, Agrican.....	188
Figure 34 : Contribution relative des différents types de cultures et d'élevages aux expositions aux carbamates insecticides, Agrican	189

Liste des abréviations

Acta	Association de Coordination Technique Agricole
Afssa	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
Agrican	<i>AGRIculture & CANcer</i>
AHS	<i>Agricultural Health Study</i>
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSP	Agence Nationale de Santé Publique (Santé publique France)
AOEL	<i>Acceptable Operator Exposure Levels</i>
ARC	Association pour la Recherche sur le Cancer
Bac	Baccalauréat
BEP	Brevet d'Études Professionnelles
BEPA	Brevet d'Études Professionnelles Agricoles
BEPC	Brevet d'Études du Premier Cycle
BTS	Brevet de Technicien Supérieur
CAP	Certificat d'Aptitude Professionnelle
CAPA	Certificat d'Aptitude Professionnelle Agricole
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CE	Communauté Européenne
Cemagref	Centre national du machinisme agricole du génie rural, des eaux et des forêts
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM-10	Dixième édition de la Classification Internationale des Maladies
CIM-O-3	Troisième édition de Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie
Cipa	Compilation des index phytosanitaires Acta
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
Cnil	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CR	Chargé de Recherche
DIM	Cyclohexandione
DR	Directeur de Recherche
DSENO	Dose Sans Effet Nocif Observé
DUT	Diplôme Universitaire Technologique
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
Efsa	<i>European Food Safety Authority</i>
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
EPICENE	Épidémiologie du cancer et expositions environnementales
EPTC	S-éthyl-dipropylthiocarbamate
ERU	Excès de Risque Unitaire
ETU	Éthylène-Thio-Urée
FA	Fraction Attribuable
FOP	Aryloxyphénoxypropionate
FRAC	<i>Fungicide Resistance Action Committee's</i>
Francim	France Cancer Incidence et Mortalité

GABA	Acide γ -amino-butérique
HAS	Haute Autorité de Santé
HRAC	<i>Herbicide Resistance Action Committee's</i>
Inma	Institut National de Médecine Agricole
Inra	Institut National de la Recherche Agronomique
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IPCS	<i>International Programme on Chemical Safety</i>
IRAC	<i>Insecticide Resistance Action Committee's</i>
Irstea	Institut national de Recherche en Sciences et Technologies pour l'Environnement et l'Agriculture
IWLD	Exposition cumulée pondérée par l'intensité (<i>Intensity-Weighted LD</i>)
LD	Exposition cumulée (<i>Lifetime exposure days</i>)
LNH	Lymphomes Non Hodgkiniens
MCU	Maître de conférences des universités
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ND	Non Déterminé
NIEHS	<i>National Institute of Environmental Health Sciences</i>
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NOAEL	<i>No Observable Adverse Effect Level</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Onema	Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques
OR	Odds ratio
PAN	<i>Pesticide Action Network</i>
PH	Praticien Hospitalier
PPDB	<i>Pesticide Properties Database</i>
PPP	Produit phytopharmaceutique
Pr	Professeur
PUPH	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
RNIPP	Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques
RR	Risque relatif
SAU	Surface Agricole Utilisée
SIR	<i>Standardized Incidence Ratio</i>
SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry Specification</i>
SMR	<i>Standardized Mortality Ratio</i>
UIPP	Union des Industries de la Protection des Plantes
V	Coefficient V de Cramer
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VR	Variation relative
VTR	Valeurs Toxicologiques de Référence

PRÉSENTATION DES OBJECTIFS

Présentation des objectifs

Les tumeurs du système nerveux central sont des maladies relativement rares, mais leur fréquence a augmenté au cours des dernières décennies dans la plupart des pays industrialisés. Si le vieillissement de la population et les progrès dans les techniques diagnostiques expliquent en partie cette augmentation du nombre de cas, des facteurs de risque évitables liés au mode de vie ou à l'environnement sont également suspectés d'y contribuer. L'hypothèse du rôle de l'exposition aux pesticides repose sur la mise en évidence, à partir des années 1980, d'un excès de risque de tumeurs du système nerveux central chez les agriculteurs en comparaison avec la population générale.

Les pesticides sont des molécules utilisées principalement en agriculture pour lutter contre des organismes vivants considérés comme nuisibles pour d'autres organismes vivants. En France, suite à l'essor de la chimie organique et à la révolution agricole qui s'est produite à la fin de la Seconde Guerre mondiale, la consommation de pesticides de synthèse — jusqu'alors très marginale — s'est généralisée et a doublé tous les dix ans jusqu'à la fin des années 1990. En considérant les utilisations passées et actuelles, les pesticides sont représentés par plus d'un millier de matières actives très hétérogènes. Face au constat de l'impact des pesticides sur la santé humaine et l'environnement et des préoccupations sociétales qu'il suscite, l'État a mis en place depuis les années 2000 des initiatives visant à réduire progressivement leur utilisation. Toutefois, l'agriculture française fait face à une situation de dépendance aux pesticides.

Si le profil toxicologique aigu des pesticides est généralement bien connu, les principales interrogations concernent aujourd'hui les effets à long terme des expositions chroniques, y compris à de faibles doses. Pour ces effets, les pathologies les mieux documentées dans la littérature scientifique sont les troubles neurologiques, les atteintes de la fonction de reproduction, les altérations du développement et les cancers. Grâce à un grand nombre d'études scientifiques, le niveau de preuves de cancérogénicité chez l'Homme est désormais suffisant pour certaines matières actives comme les dérivés arsenicaux. Toutefois plusieurs questionnements persistent, du fait que la reconstitution des expositions professionnelles des agriculteurs reste un véritable défi dans les études épidémiologiques, notamment pour les tumeurs cérébrales.

En effet, des biais de mémorisation peuvent survenir lorsque les participants sont interrogés sur leurs expositions antérieures, parfois plusieurs années auparavant, à des matières actives spécifiques. Dans les études cas-témoins en particulier, l'état de santé des cas au moment de l'enquête ne permet pas toujours de les interroger directement, et des proches doivent alors répondre à leur place. Par ailleurs, du fait du nombre de cas souvent limité, en raison de l'incidence relativement faible des tumeurs cérébrales par rapport à d'autres types de

cancers, il est rare de pouvoir étudier ces tumeurs dans les cohortes agricoles. Par conséquent, si depuis les années 2000, l'hypothèse du rôle des pesticides dans la survenue de tumeurs du système nerveux central est mieux documentée dans la littérature scientifique, très peu d'études ont pu à ce jour explorer avec précision le lien avec des pesticides spécifiques.

Depuis 2005, la cohorte prospective Agrican (AGRIculture & CANcer) est l'une des plus grandes études au niveau mondial sur la santé en milieu agricole. Avec plus de 180 000 participants répartis dans 11 départements de France métropolitaine, elle vise à explorer le rôle des expositions agricoles sur le risque de cancers. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est d'étudier, au sein de la cohorte Agrican, le rôle des expositions agricoles aux pesticides dans l'incidence des principaux types histologiques de tumeurs du système nerveux central. Pour répondre à cet objectif, deux approches complémentaires seront mises en œuvre dans cette thèse pour évaluer rétrospectivement et indirectement les expositions professionnelles vie entière des participants à des pesticides.

➤ **Étude des types de cultures et d'élevages**

La première approche consistera à étudier les expositions des agriculteurs à un large panel de cultures et d'élevages, avec une attention particulière sur le rôle des tâches conduisant à une exposition à des pesticides.

Cette approche vise à identifier d'éventuelles variations de risque de tumeurs du système nerveux central selon les secteurs agricoles et à améliorer les connaissances sur la présomption de lien entre ces tumeurs et l'exposition aux pesticides (sans distinction).

➤ **Étude de matières actives pesticides**

La seconde approche consistera à étudier le rôle de certaines matières actives, familles chimiques ou mélanges de pesticides possiblement impliqués dans la survenue des tumeurs du système nerveux central.

Pour permettre la réalisation de ces analyses sur des pesticides spécifiques dans Agrican, deux étapes devront être franchies au préalable :

- La première étape de travail consistera à mettre au point une stratégie de priorisation pour identifier les matières actives pesticides les plus pertinentes à étudier vis-à-vis des tumeurs du système nerveux central.
- La seconde étape de travail consistera à poursuivre le développement de la matrice cultures-expositions Pestimat pour reconstituer les utilisations dans les principaux secteurs agricoles français des pesticides sélectionnés à la première étape.

CHAPITRE 1

CONTEXTE

1 Contexte

1.1 Les tumeurs du système nerveux central

1.1.1 Rappels anatomiques

Le système nerveux central est constitué de la moelle épinière et de l'encéphale qui regroupe le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet (**Figure 1**). Le cerveau est enveloppé et protégé par les méninges et la boîte crânienne. Il surplombe le cervelet qui joue un rôle dans l'équilibre et la coordination des mouvements, et le tronc cérébral qui le relie à la moelle épinière. Les nerfs crâniens émergent directement du cerveau et du tronc cérébral (par opposition aux nerfs spinaux qui émergent de la moelle épinière). La fonction principale de la moelle épinière est la transmission des messages nerveux entre le cerveau et le reste du corps. Plusieurs zones fonctionnelles ont été identifiées au sein du système nerveux central, chacune étant impliquée, avec d'autres, dans différentes fonctions comme le langage, la conscience, la mémoire, les émotions, le comportement ou encore les mouvements.

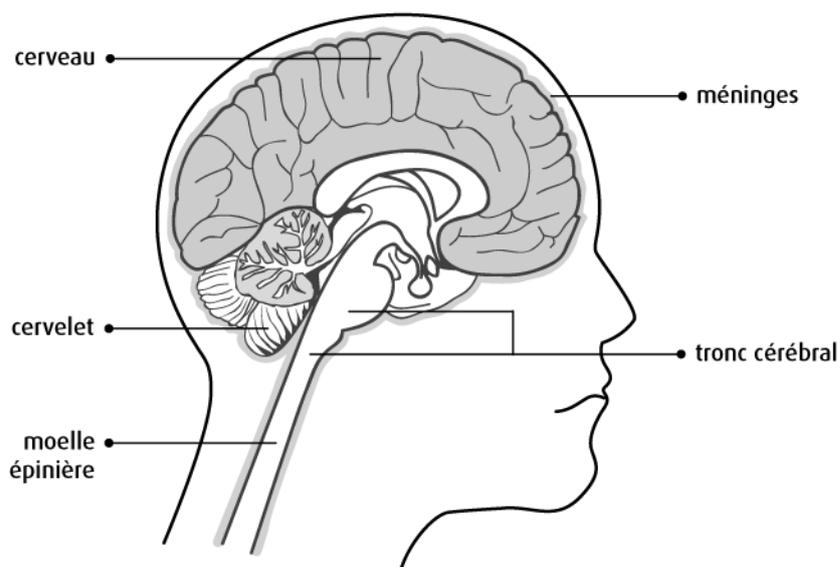


Figure 1 : Anatomie du système nerveux central

Source : société canadienne du cancer 2018

L'unité fonctionnelle du tissu nerveux est le neurone ou cellule nerveuse. Les cellules nerveuses reçoivent, traitent et transmettent les informations. Connectés entre eux, ces milliards de neurones sont capables de gérer plusieurs informations à la fois et sont entourés par d'autres cellules dites gliales. Les cellules gliales assurent le maintien de l'homéostasie, produisent la myéline et jouent un rôle de

soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène, en éliminant les cellules mortes et en combattant les pathogènes. Il en existe quatre principaux types : astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes et les cellules microgliales.

1.1.2 Définition et classification

Les tumeurs primitives du système nerveux central sont des pathologies bénignes ou malignes dues à des proliférations de cellules situées en majorité dans le cerveau (tumeurs cérébrales) et, plus rarement, dans la moelle épinière (tumeurs médullaires). Les tumeurs bénignes, ou non cancéreuses, se développent lentement et restent localisées. Les tumeurs malignes, cancéreuses, se développent plus rapidement et ont tendance à envahir les tissus voisins. Qu'elles soient bénignes ou malignes, les tumeurs primitives du système nerveux central peuvent entraîner des symptômes variés, insidieux, non spécifiques mais pouvant être graves, en particulier lorsqu'elles sont situées dans des zones fonctionnelles clés du cerveau. Cette définition exclut les tumeurs secondaires du système nerveux central qui sont des métastases issues d'un cancer situé dans une autre partie du corps et qui ne seront pas abordées dans cette thèse.

La classification des tumeurs primitives du système nerveux central la plus utilisée est celle proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Louis *et al.* 2016). Dérivée de la troisième édition de Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O-3, Fritz *et al.* 2008), elle repose sur des critères histologiques et tient compte de la morphologie et du grade de malignité (de I à IV par ordre croissant grade de malignité). Elle regroupe plus de deux cents types de tumeurs primitives différentes qui sont identifiables par un code morphologique à cinq chiffres et par un nom dérivé des cellules à partir desquelles elles se développent (par exemple, les glioblastomes se développent à partir des glioblastes, des cellules gliales non différenciées). Le dernier chiffre du code morphologique fait référence au comportement évolutif ou degré d'agressivité (0, 1 et 3 pour les tumeurs bénignes, à évolution imprévisible ou inconnue et malignes, respectivement). Un code topographique issu de la dixième édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) décrivant le site anatomique de la tumeur est également utilisé pour l'enregistrement des cas par les registres (OMS 2008).

Depuis 1999, un registre spécialisé se charge de recueillir l'ensemble des cas de tumeurs du système nerveux central en Gironde, y compris les tumeurs bénignes, et fournit des données par type histologique (**Figure 2** et **Figure 3**). Les tumeurs neuroépithéliales, dont les gliomes constituent la très grande majorité, représentent environ 40% des cas chez l'adulte. Elles sont issues soit des neurones, soit des cellules gliales, soit d'un mélange de neurones et de cellules gliales (tumeurs mixtes). Elles sont généralement malignes et de mauvais pronostic (haut grade). Les tumeurs gliales, essentiellement astrocytaires, surviennent principalement chez l'homme de 40 à 70 ans. Les tumeurs des

méninges sont constituées principalement par les méningiomes et représentent environ un tiers des cas de tumeurs du système nerveux central chez l'adulte. Elles sont très majoritairement bénignes et atteignent le plus souvent les femmes de plus de 50 ans.

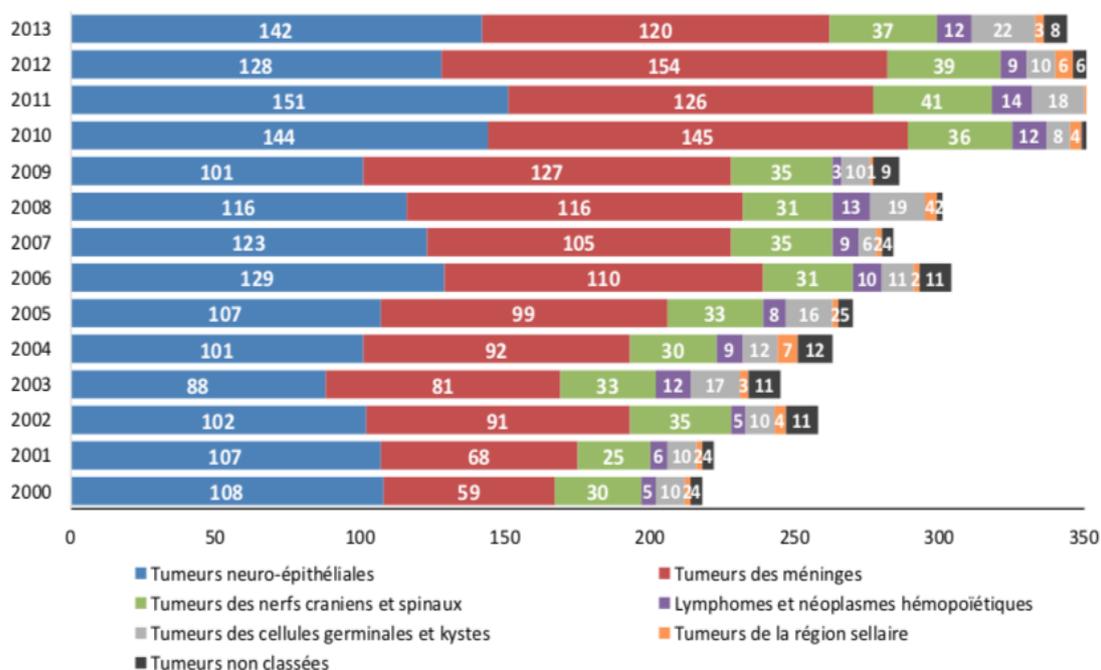


Figure 2 : Incidence des tumeurs du système nerveux central par type histologique en Gironde, période 2000-2013

Source : registre des tumeurs du système nerveux central de la Gironde 2016

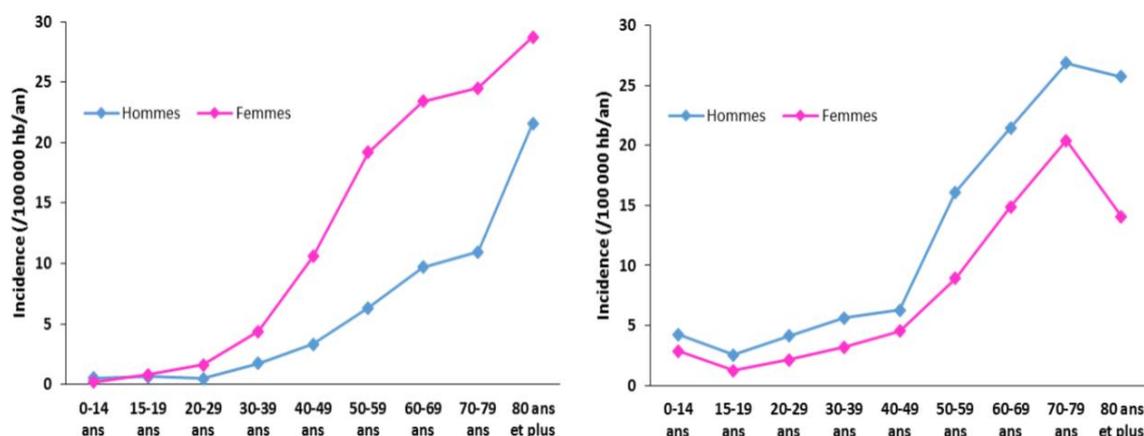


Figure 3 : Incidence des tumeurs neuro-épithéliales (à gauche) et des tumeurs des méninges (à droite) par classe d'âge en Gironde, période 2000-2013

Source : registre des tumeurs du système nerveux central de la Gironde 2016

Les autres types histologiques, plus rares, sont représentés notamment par les tumeurs des nerfs crâniens et spinaux (par exemple, le neurinome de l'acoustique) et les lymphomes du système nerveux central. Usuellement, les termes gliomes et méningiomes sont employés pour faire référence aux tumeurs du système neuro-épithéliales et aux tumeurs des méninges, respectivement. Cette terminologie sera employée dans la suite de ce document. La survie des tumeurs du système nerveux central dépend de nombreux paramètres (y compris temporels et géographiques). En Europe sur la période 2000-2002 (Sant *et al.* 2012), des taux de survie à 5 ans chez l'adulte très variables sont décrits selon les types histologiques (de 97% pour le neurinome à 3% pour le glioblastome) et le comportement évolutif (de 20% pour les tumeurs malignes à 85% pour les tumeurs bénignes).

1.1.3 Incidence et évolution

Les données d'incidence des tumeurs du système nerveux central reposent en grande partie sur les données des registres de cancers. En raison des délais d'enregistrement et pour pouvoir effectuer des comparaisons, nous présentons dans la suite les taux d'incidence estimés pour l'année 2012 et standardisés sur la population mondiale (d'après la base de données GLOBOCAN de l'OMS) par la méthode directe. Le taux d'incidence des tumeurs du système nerveux central dans le monde, fondé principalement sur l'enregistrement des tumeurs malignes, est estimé à 3,4 pour 100 000 personnes-années (Ferlay *et al.* 2015). En Europe, ces taux d'incidence sont estimés à 6,3 et 4,6 pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et chez la femme. Pour la France, les estimations du réseau français des registres du cancer (Francim, France Cancer Incidence et Mortalité) font état de taux d'incidence des tumeurs malignes du système nerveux central de 6,3 et de 4,2 pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et chez la femme (Binder-Foucard *et al.* 2014). L'incidence cumulée sur la période 2000-2007 en Gironde était de 17,6 pour 100 000 personnes pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (y compris les tumeurs bénignes) et de 7,9 pour 100 000 personnes pour les tumeurs neuroépithéliales (Baldi *et al.* 2011). Après standardisation sur la population mondiale, ces taux étaient respectivement de 12,1 et de 5,8 pour 100 000 personnes.

En France, l'incidence des tumeurs malignes du système nerveux central, en augmentation de 1,1% par an sur la période 1980-2012, semble progresser de manière moins marquée au cours des années les plus récentes, avec une augmentation de 0,4% par an sur la période 2005-2012 (Binder-Foucard *et al.* 2014). Le registre spécialisé de Gironde, en incluant à la fois les tumeurs bénignes et malignes, montre également une tendance à l'augmentation avec une progression annuelle de 2,3% sur la période 2000-2007 (Baldi *et al.* 2011). Cette progression s'explique principalement par l'augmentation importante, sur cette période, de 5,4% par an, de l'incidence des méningiomes. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la progression de l'incidence des tumeurs du système nerveux central au cours du temps : le vieillissement de la population,

l'amélioration non seulement de l'accès aux soins mais aussi de la qualité de l'imagerie diagnostique, un élargissement des indications chirurgicales, notamment chez les sujets les plus âgés (entraînant une augmentation des confirmations histologiques) ou encore les modifications des classifications histologiques. Tous ces facteurs ont un rôle indéniable, mais ne permettent pas d'expliquer à eux seuls, l'augmentation de l'incidence qui a été observée, pour les tumeurs du système nerveux central, dans toutes les tranches d'âge (Baldi *et al.* 2013). Un certain nombre de facteurs, intrinsèques et/ou extrinsèques, sont suspectés de jouer un rôle dans la survenue des tumeurs du système nerveux central, et leurs changements au cours du temps ont pu impacter les tendances à l'augmentation observées en termes d'incidence. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS), devenu en 2016 par l'Agence Nationale de Santé Publique (ANSP ou Santé publique France), a réalisé une étude en 2006 destinée à identifier les cancers prioritaires à étudier en lien avec l'environnement (InVS 2006). Au total, seize critères ont été pris en compte tels que le lien suspecté ou prouvé avec l'environnement, l'importance en santé publique et la perception sociale d'un lien avec l'environnement. Deux scores ont été calculés et de façon intéressante, les tumeurs du système nerveux central étaient au premier rang de priorité dans les deux classements parmi les 24 cancers à étudier en lien avec l'environnement.

1.1.4 Étiologie

L'étiologie des tumeurs du système nerveux central a fait l'objet de nombreuses recherches, principalement basées sur des études cas-témoins et sur des données issues de registres de cancers. D'après le consortium international d'épidémiologie des tumeurs cérébrales (Bondy *et al.* 2008), en dehors de l'âge, du genre, de fortes doses de radiations ionisantes et de certains syndromes génétiques particuliers, l'étiologie de ces tumeurs reste encore largement inconnue. Cette méconnaissance s'explique notamment par la taille limitée des échantillons liée à leur fréquence relativement faible, et par la qualité des données et des méthodes mises en œuvre (par exemple, le fait de ne pas tenir compte des différents types histologiques ou d'évaluer de manière imprécise les expositions). Plusieurs revues de littérature ont été publiées depuis, soit sur l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (Pouchieu *et al.* 2015), soit spécifiquement sur les gliomes (Ostrom *et al.* 2014) ou les méningiomes (Baldi *et al.* 2014).

Parmi les facteurs intrinsèques, l'âge joue un rôle majeur (incidence plus élevée à partir de 50 ans ; **Figure 3**). Le genre intervient également, les gliomes étant plus fréquents chez les hommes et les méningiomes plus fréquents chez les femmes (ce qui suggère un rôle potentiel de facteurs hormonaux, génétiques ou du mode de vie). Plusieurs syndromes génétiques héréditaires augmentent également le risque de gliomes (rarement chez l'adulte) mais ne peuvent pas expliquer plus de 5% des cas (par exemple le syndrome de Li-Fraumeni caractérisé par une mutation dans le gène de la protéine P53 qui est impliquée dans la régulation de certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée). Parmi les facteurs suspectés, les antécédents d'allergies

(asthme, eczéma, rhume des foies) pourraient constituer un facteur protecteur des tumeurs du système nerveux central, principalement pour les gliomes (Pouchieu *et al.* 2018). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ces résultats épidémiologiques, y compris la plus grande réactivité du système immunitaire chez les sujets allergiques permettant de détecter plus précocement et donc de lutter plus efficacement contre la prolifération de cellules anormales. D'autres facteurs intrinsèques ont également été suspectés mais font toujours l'objet de débats scientifiques (facteurs ethniques, génétiques, anthropométriques).

Concernant les facteurs extrinsèques, seuls les rayonnements ionisants sont reconnus par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme facteur de risque pour les tumeurs du système nerveux central (groupe 1). Ce classement dans le groupe des cancérogènes certains pour l'Homme repose sur un grand nombre de résultats scientifiques, issus notamment d'études épidémiologiques ayant rapporté des excès de tumeurs du système nerveux central (gliomes, méningiomes et autres types histologiques) dans des populations fortement exposées, en particulier chez des patients traités par de fortes doses de radiothérapie et chez des survivants des bombes nucléaires de Nagasaki et d'Hiroshima. Parmi les facteurs suspectés, les champs électromagnétiques de type radiofréquence (par exemple le téléphone portable) et d'extrêmement basse fréquence (par exemple les lignes à haute tension) ont fait l'objet de plusieurs études scientifiques en lien avec les tumeurs du système nerveux central (Coureau 2013) et sont classés comme possiblement cancérogènes par le CIRC (groupe 2B). D'autres facteurs extrinsèques ont également été suspectés, y compris les expositions à des pesticides et à des composés nitrosés, mais font toujours l'objet de débats scientifiques (facteurs liés à l'alimentation, au tabagisme, à la consommation d'alcool et à des agents infectieux ou chimiques).

L'hypothèse du rôle de l'exposition aux pesticides repose sur la mise en évidence de manière convergente dans les études épidémiologiques menées en population agricole d'un excès de risque de tumeurs du système nerveux central. Cette hypothèse a depuis été davantage documentée dans la littérature et sera présentée en détail dans une partie spécifique de cette thèse (voir *infra*, chapitre **1.3.4** page **44**). En parallèle, d'autres hypothèses connexes ont été suggérées sur les liens entre tumeurs du système nerveux central et pesticides et font également l'objet de recherches, notamment sur les expositions en population générale et sur les expositions parentales (Inserm 2013), mais ne seront pas abordées dans ce travail.

1.2 Pesticides et utilisations en milieu agricole

1.2.1 Définitions

Le terme pesticide dérive des mots latins « *pestis* » (fléau) et « *caedere* » (tuer) et peut se définir dans le langage courant comme « un produit chimique destiné à lutter contre les parasites animaux et végétaux nuisibles aux cultures et aux produits récoltés » (Larousse 2018). Cette définition décrit les pesticides comme des molécules à usage agricole et propose comme synonymes les termes phytosanitaires et phytopharmaceutiques, malgré leur étymologie bien différente dérivée du grec ancien « *phyto* » (végétal) qui fait référence aux soins à donner aux végétaux. Dans la littérature scientifique, le terme pesticide couvre un concept plus large (Inserm 2013), qui inclut également les molécules utilisées en dehors du contexte agricole (par exemple les pesticides à usages domestiques, les produits de conservation du bois ou les médicaments antiparasitaires à usage humain). En pratique, selon les contextes, plusieurs termes sont utilisés pour qualifier les molécules actives utilisées en agriculture (insecticides, herbicides, fongicides, etc.) pour lutter contre des organismes vivants (animaux, végétaux, champignons, etc.) considérés comme nuisibles pour d'autres organismes vivants.

Au niveau réglementaire, deux directives européennes fixent un cadre juridique à l'autorisation, à la mise sur le marché, à l'utilisation et au contrôle à l'intérieur de l'Union européenne des pesticides à usage agricole (**Figure 4**). Le règlement (CE, Communauté Européenne) n° 1107/2009 relatif aux produits phytopharmaceutiques traite des pesticides destinés à être appliqués sur des végétaux alors que la directive 2004/28/CE porte sur les médicaments vétérinaires utilisés en milieu agricole pour les élevages mais également au niveau domestique pour les animaux de compagnie. Deux autres textes législatifs encadrent les pesticides à usage non-agricole (directives 528/2012/CE et 2004/27/CE pour les produits biocides et les médicaments à usage humain, respectivement). En considérant les utilisations passées et actuelles, les pesticides sont représentés par plus d'un millier de matières actives différentes, très hétérogènes tant au niveau des caractéristiques physico-chimiques, du devenir dans l'environnement, que des mécanismes d'action toxique et des nuisibles visés. La grande majorité des pesticides appliqués en France (environ 90%) sont des produits phytopharmaceutiques utilisés principalement en agriculture (Gatignol et Étienne 2010).

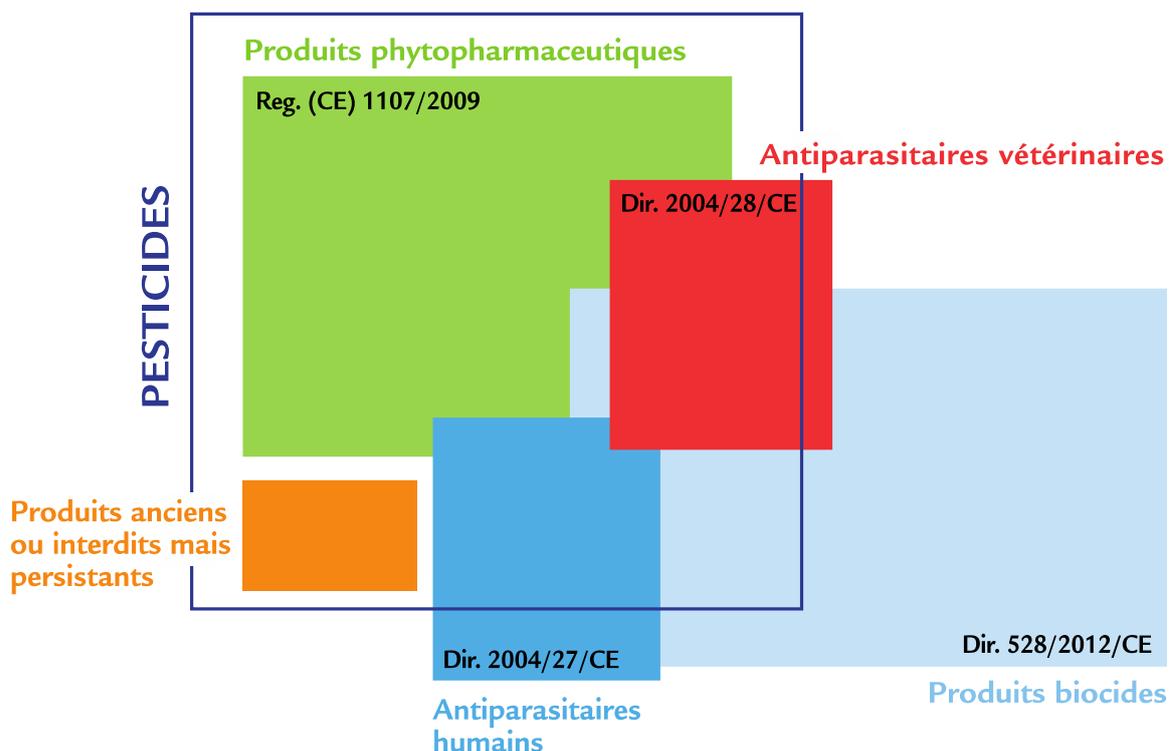


Figure 4 : Le cadre européen réglementaire des pesticides

Source : Inca 2014

1.2.2 Historique et utilisations

De tous temps, des pesticides comme le soufre (Grèce antique) ou l'arsenic (Moyen Âge) ont été utilisés par les agriculteurs pour lutter contre les ravageurs ou les maladies et protéger les cultures (Gatignol et Étienne 2010). Au XIXe siècle, l'agriculture est largement fragilisée par des épidémies de grande ampleur comme l'épidémie de phylloxéra en 1864 entraînant la quasi-disparition du vignoble français ou la grande famine de 1845 à 1848 en Irlande suite à la destruction des récoltes de pomme de terre par le mildiou. Des scientifiques de renom sont alors appelés pour trouver des solutions. Dans ce contexte, Louis Pasteur, à la demande de Napoléon III, met au point un procédé pour lutter contre les maladies du vin qui deviendra la pasteurisation, et d'autres solutions sont apportées par la chimie minérale, comme les traitements fongicides à base de sulfate de cuivre (par exemple la bouillie bordelaise). Au XXe siècle, l'essor de la chimie organique et la recherche sur les armes chimiques durant les deux guerres mondiales ont fait émerger de nouveaux composés organiques utilisés en agriculture comme les organochlorés puis les organophosphorés.

En France, une révolution agricole s'est produite à la fin de la Seconde Guerre mondiale : le pays se reconstruit et souhaite réorganiser et moderniser son agriculture. En 1948, dans un contexte de reconstruction européenne, une aide financière et matérielle des USA (plan Marshall) est accordée pour l'intensification

de la production via l'investissement et le progrès technique. L'agriculture va rapidement devenir un des moteurs du redémarrage économique, grâce à des progrès mécaniques et chimiques. C'est dans ce contexte que l'agriculture conventionnelle, et donc le recours à des pesticides de synthèse se sont généralisés. L'utilisation de pesticides permettait alors d'augmenter la productivité et la rentabilité tout en diminuant la pénibilité du travail en agriculture. De 1945 à 1985, la consommation de pesticides a doublé tous les dix ans, puis a continué à croître progressivement jusqu'à atteindre un pic à la fin des années 1990 avec 120 000 tonnes vendues 1999 (**Figure 5**).

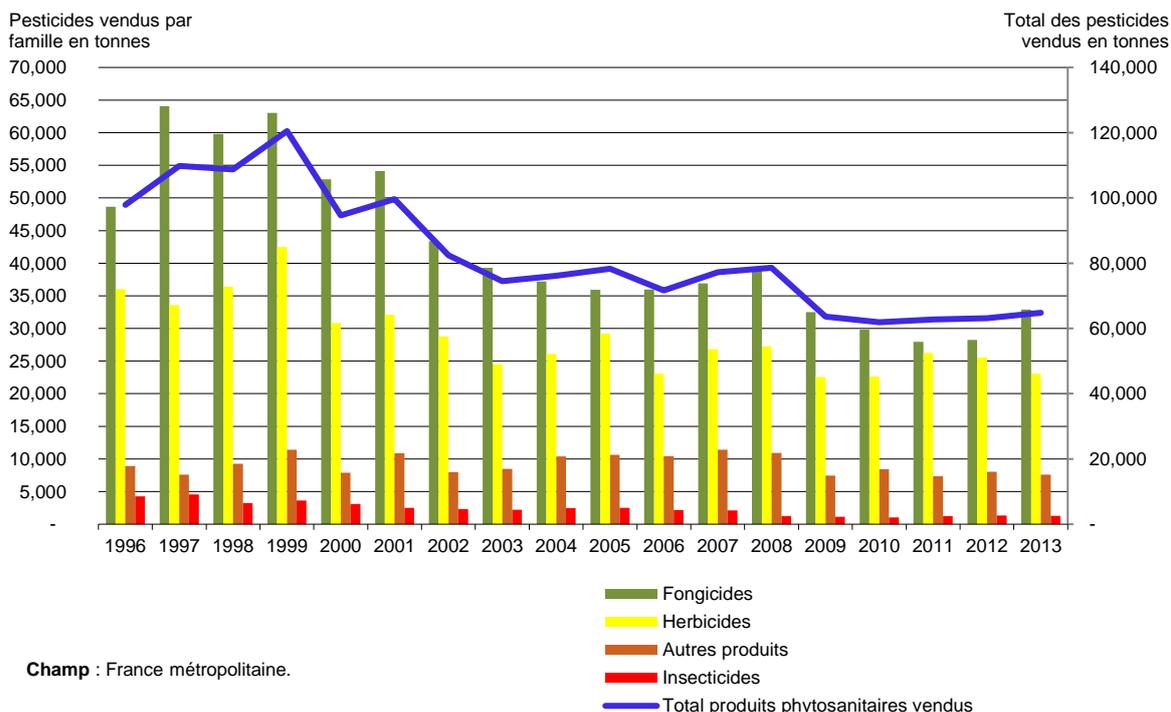


Figure 5 : Évolution des quantités de produits phytosanitaires vendues, période 1996-2013

Source : SDES du Ministère de la Transition Écologique et Solidaire 2015

Depuis le début des années 2000, la vente de produits phytosanitaires a baissé progressivement (baisse globale de 32% sur la période 2000-2013). Cette baisse apparente doit toute fois être interprétée avec précaution, car le tonnage peut constituer un indicateur intéressant que lorsque les matières actives ne changent pas d'une année sur l'autre, ce qui n'a été que rarement le cas au cours des dernières décennies. Ainsi, la baisse observée ne peut pas être imputée aux seuls changements de mode de production car une part de cette diminution est directement liée à l'évolution du marché des pesticides (apparition de nouvelles molécules s'utilisant à de très faibles doses par hectare et interdiction ou limitation d'usage des matières actives dont la dose homologuée est élevée). D'autres indicateurs tenant compte des doses homologuées pourraient être utilisés, mais les données d'utilisation actuellement disponibles ne permettent pas de les calculer (Aubertot *et al.* 2005). La France, premier pays agricole européen en

terme de production (69 milliards d'euros en 2011) et de surface cultivée (29 millions d'hectares en 2011), est aussi le premier marché européen des produits phytopharmaceutiques avec un chiffre d'affaires de 1,9 milliard d'euros en 2011 (SDES du Ministère de la Transition Écologique et Solidaire 2015). En France, les tonnages de pesticides vendus sont représentés principalement par les fongicides (50%), les herbicides (30%) et les insecticides (5%). Aux États-Unis, le contexte agricole étant différent, ce sont les herbicides (58%) qui sont les plus vendus, suivi des insecticides (25%) et fongicides (15% ; US-EPA 2017b).

Les utilisations de pesticides varient fortement d'une culture à l'autre et certaines cultures sont particulièrement utilisatrices de pesticides, notamment en raison de leur vulnérabilité vis-à-vis de certaines maladies. Ainsi, selon le rapport d'expertise collective réalisé par l'Institut national de la recherche agronomique (Inra) et l'Institut national de Recherche en Sciences et Technologies pour l'Environnement et l'Agriculture (Irstea, ancien Cemagref, Centre national du machinisme agricole du génie rural, des eaux et des forêts), les céréales à pailles, le maïs, le colza et la vigne sont des cultures qui occupent moins de 40% de la Surface Agricole Utilisée (SAU) et consomment près de 80% des pesticides vendus en France chaque année » (Aubertot *et al.* 2005). À elle seule, la vigne, qui occupe seulement 3% de la SAU, utilise 20% des tonnages, dont 80% de fongicides. Dans l'enquête nationale sur les pratiques culturales réalisée en 2011, plusieurs indicateurs ont été calculés pour apprécier cette variabilité d'utilisation entre les cultures (Agreste 2014). Ainsi, en moyenne, 19 traitements pesticides sont réalisés chaque année sur les cultures de pomme de terre (dont 13 traitements fongicides) et 16 pour les cultures de betterave (dont 15 traitements herbicides), contre seulement 2 sur cultures de tournesol. De même, 97% des cultures de maïs reçoivent un traitement herbicide et alors que moins de 5% reçoivent des traitements fongicides. Pour la culture de pois fourrager et/ou féverole, 96% des surfaces reçoivent un traitement herbicide, contre 79% et 84% pour les traitements fongicide et insecticide.

1.2.3 Contexte réglementaire et évolutions

Depuis 1943, l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un préalable nécessaire à la commercialisation d'un « produit antiparasitaire à usage agricole » (*Loi 1943-11-02*). Ces autorisations étaient alors délivrées par le ministère chargé de l'agriculture et de la consommation sur la base d'une évaluation de risque *a priori*, visant à fixer, pour chaque pesticide, un seuil « acceptable » d'exposition professionnelle. Les données utiles à l'évaluation de risque étaient fournies par l'industriel souhaitant commercialiser le produit qui, après expertise menée sous la responsabilité des autorités, devait démontrer que les niveaux d'exposition, dans des conditions d'utilisation « normales » du produit, étaient inférieurs au seuil « acceptable ». Les processus d'homologation et les critères scientifiques de l'évaluation *a priori* des risques ont été perfectionnés depuis mais le principe général amenant à la délivrance d'une AMM a été conservé dans la réglementation actuelle.

➤ Les processus d'homologation actuels

La réglementation européenne (CE) n°107/2009 encadre le processus d'homologation des produits phytopharmaceutiques, la directive 2004/28/CE celui des médicaments vétérinaires et le règlement (CE) n°528/2012 celui des produits biocides. Même si ces processus diffèrent, ils reposent sur le même principe de reconnaissance mutuelle entre États membres. Ce principe permet de réduire les délais d'examen des dossiers et d'harmoniser les procédures d'homologations des produits entre les États membres (**Figure 6**).

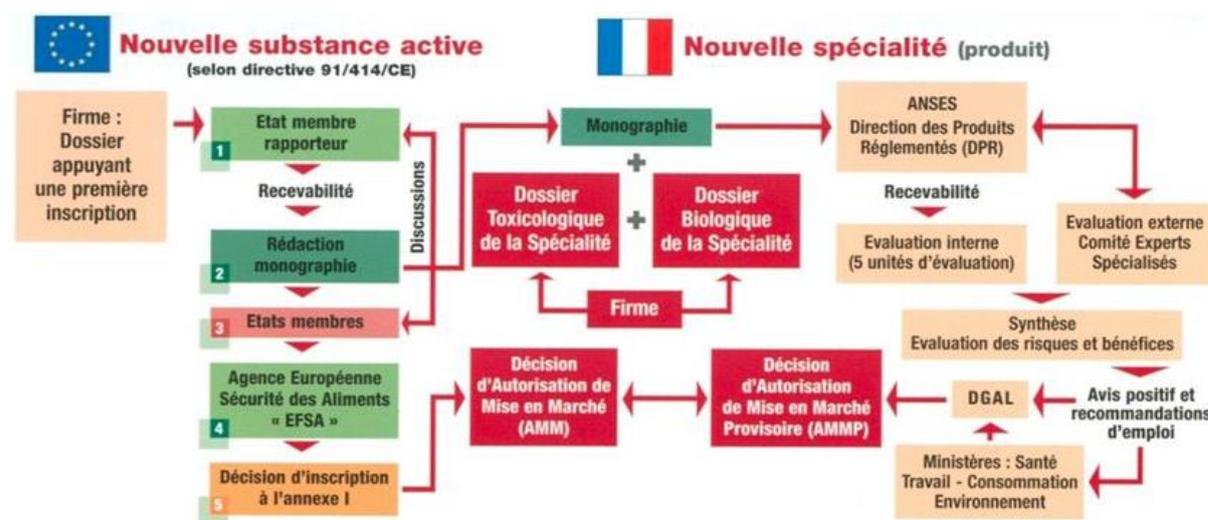


Figure 6 : Processus d'homologation des produits phytopharmaceutiques

Source : BASF France Agro 2015

Ainsi, pour les produits phytopharmaceutiques, le processus d'homologation se déroule en deux grandes étapes :

1. **L'évaluation européenne des matières actives** : L'industriel dépose auprès d'un des États membres un dossier contenant une analyse *a priori* des risques de sa molécule sur la base de lignes directrices fixées par l'Agence Européenne de Sécurité Alimentaire (Efsa en anglais, pour *European Food Safety Authority*). Cet État membre deviendra le rapporteur pour sa zone géographique. Trois zones sont définies dans l'Union européenne. La France, représentée par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), appartient à la zone Sud avec sept autres pays. Le rapporteur mène l'évaluation scientifique sur la base de critères harmonisés et remet un rapport de son expertise scientifique aux autres États membres de la zone qui ont la possibilité de commenter cette évaluation. À cette étape, l'évaluation porte sur les dangers et les risques liés aux matières actives entrant dans la composition des spécialités commerciales : caractérisation des propriétés physico-chimiques de la molécule, essais de toxicité chez

l'animal, détermination des limites maximales de résidus sur les végétaux, devenir et comportement de la molécule dans l'environnement et toxicité pour la faune et la flore, etc. Après discussion, l'Efsa remet un avis public de son expertise scientifique à la Commission européenne qui prend la décision d'inscription à l'annexe I, synonyme d'AMM. Ainsi, une AMM ne peut être délivrée que si l'évaluation a permis de conclure que la molécule concernée ne présente pas d'effet nocif « inacceptable » pour la santé humaine ou animale et n'a pas d'influence « inacceptable » sur l'environnement.

2. **L'évaluation nationale des préparations commerciales** : Cette seconde étape consiste à évaluer les intérêts et les risques liés aux préparations commerciales. Elle est pilotée en France par l'Anses et concerne l'évaluation de l'efficacité, de l'impact environnemental dans les conditions d'application et des risques pour la santé de l'utilisateur, du travailleur agricole exposé après application et du consommateur. Une AMM est valable 10 ans et précise la culture et/ou le nuisible visés, les conditions d'emploi (dose à l'hectare et fréquence maximales, mode de traitement, équipement de protection), le délai avant récolte, l'étiquetage, la classification toxicologique et les valeurs d'exposition limites.

➤ **Les démarches d'évaluation *a priori* des risques**

L'évaluation des risques est une démarche d'aide à la décision utilisée par les experts pour la qualification et la quantification des risques et par les décideurs pour harmoniser la gestion des risques (Boudia et Demortain 2015). La notion de risque correspond à une probabilité d'occurrence d'un effet nocif ou d'un préjudice, qui dépend à la fois du danger et de l'exposition : « risque = danger x exposition ». Dans le cas des pesticides, les risques peuvent être pour les utilisateurs, les animaux traités, les consommateurs, l'environnement, les espèces animales non cibles, etc. L'évaluation des risques permet, d'une part, de supprimer les produits jugés trop dangereux et d'autre part, de limiter les expositions aux produits commercialisés en définissant les conditions de leur usage. Les démarches d'évaluation des risques se déroulent en quatre grandes étapes (**Figure 7**).

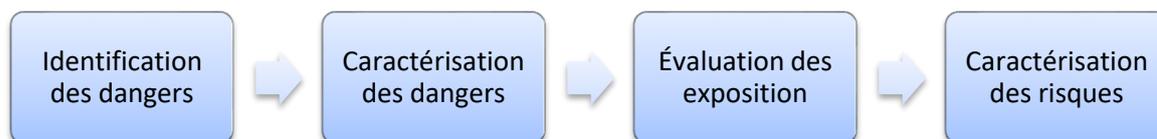


Figure 7 : Les grandes étapes des démarches d'évaluation des risques

Les deux premières étapes correspondent à l'identification et à la caractérisation des dangers. Elles reposent principalement sur des études toxicologiques et écotoxicologiques dont la méthodologie est harmonisée. Dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires pour les utilisateurs, les données toxicologiques proviennent d'études menées chez l'animal et sont extrapolées à l'Homme. Ces données documentent la toxicité par voie orale, cutanée et respiratoire, le pouvoir irritant pour la peau et les yeux, le pouvoir sensibilisant et les propriétés mutagènes éventuelles, la toxicité à court terme et à long terme y compris la cancérogenèse, les effets sur la reproduction, le développement ainsi que la neurotoxicité. Elles permettent le classement de la matière active et la fixation des Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) telles que l'AOEL (*acceptable operator exposure levels*) ou niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (Efsa 2014). L'AOEL est la valeur de référence par rapport à laquelle les expositions non-alimentaires aux pesticides sont actuellement comparées. Il est destiné à définir un niveau d'exposition quotidienne au long d'une saison de pulvérisation, d'année en année, en dessous duquel aucun effet systémique indésirable sur la santé n'est attendu (Efsa 2014). L'AOEL est obtenu en appliquant un facteur de sécurité (le plus souvent 100) à une Dose Sans Effet Nocif Observé (DSENO, ou plus communément NOAEL pour *No Observable Adverse Effect Level*) à partir d'une étude toxicologique dans laquelle les animaux ont reçu une dose quotidienne pendant 90 jours ou plus. L'AOEL sera ensuite comparé aux données d'exposition.

Les deux dernières étapes consistent à évaluer les contaminations environnementales et les niveaux d'exposition auxquels seront soumis les travailleurs agricoles et la population générale de manière à pouvoir les comparer avec les VTR. Ces étapes sont également encadrées sur le plan méthodologique par des documents-guides européens (Efsa 2014). Elles reposent principalement sur des modèles prédictifs basés sur des données d'exposition génériques issues d'études de terrain recueillies dans diverses situations d'exposition. Ces modèles, dits conservateurs, sont construits dans l'idée de majorer les niveaux d'exposition de manière à respecter une marge de sécurité, et d'extrapoler les valeurs d'exposition aux autres situations d'exposition. Par exemple, un modèle va permettre d'estimer la dose d'exposition cutanée reçue par un agriculteur effectuant des tâches de réentrée en viticulture (à partir de différents paramètres comme la quantité de produit attendue sur les feuilles après un traitement, l'intensité du contact avec les feuilles au cours de la tâche, la durée moyenne de cette tâche, etc.). Le niveau d'exposition global à comparer avec la VTR correspond à la somme des expositions à considérer (*i. e.* ensemble des modalités d'exposition et des voies d'exposition). Si le niveau exposition estimé est inférieur à la VTR (*i. e.* l'AOEL pour l'opérateur), le risque est jugé « acceptable » et l'évaluation s'arrête sur cette conclusion. Dans le cas contraire, l'évaluation se poursuit et d'autres facteurs peuvent être ajoutés dans les modèles prédictifs (par exemple les recommandations relatives au port d'un équipement de protection individuelle), afin de diminuer les expositions des personnes par l'ajout

d'un facteur d'abattement dans le modèle, pour rendre le risque « acceptable ». Si ces mesures ne suffisent pas, l'industriel peut être amené à réaliser expressément une étude pour documenter spécifiquement les niveaux d'exposition au produit évalué (Anses 2016).

➤ **Évolutions du contexte réglementaire**

Depuis 1943, les processus d'homologation ont beaucoup évolué, notamment avec les grandes étapes de la construction européenne. De la même manière, les démarches d'évaluation des risques ont progressé avec l'amélioration des connaissances scientifiques sur les effets délétères des pesticides sur l'environnement et la santé, notamment la santé au travail. Toutefois, ces renforcements réguliers du cadre réglementaire ne concernaient que les nouvelles demandes d'AMM, les produits déjà commercialisés ayant déjà été évalués. C'est dans ce contexte que la Commission européenne a lancé en 1993 un programme de révision de toutes les molécules présentes sur le marché (Directive 91/414/CE). Avant 1993, environ 800 matières actives étaient autorisées en Europe (Aubertot *et al.* 2005). La révision des matières actives s'est traduit par un retrait progressif de nombreux produits, soit parce qu'ils ne correspondaient plus aux normes en matière de toxicologie ou d'environnement, soit parce qu'aucune société ne les soutenait. En France, le programme de retrait a concerné 160 matières actives. Ainsi, en 2010, environ 200 matières actives étaient autorisées sur le marché européen (Baldi *et al.* 2015). Ces évolutions du cadre réglementaire ont permis de supprimer les produits jugés trop dangereux pour l'environnement (pour la grande majorité des retraits) ou pour l'Homme (par exemple l'arsénite de sodium). Toutefois, une expertise collective pilotée par l'Anses a permis de mettre en évidence un certain nombre de limites dans le cadre réglementaire actuel (Anses 2016). On peut citer par exemple le fait que les modèles utilisés pour calculer les seuils d'exposition pour l'homologation sont construits à partir de données qui ne sont pas dans le domaine public (propriété des fabricants de pesticides) et que leur production n'a pas été soumise aux règles usuelles de validation scientifique selon une procédure de relecture par des pairs. Ainsi, sur la base de cette expertise collective, l'Anses recommande entre autres « la diminution des expositions par la réduction du recours aux pesticides ».

Cette recommandation fait écho à l'objectif principal du plan Écophyto 2018 (Ministère de l'Agriculture et de la Pêche 2008). Cette initiative, pilotée par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche, a été lancée en 2008 à la suite du Grenelle de l'Environnement. Ce plan reconnaît notamment « l'impact des pesticides sur la santé humaine (applicateurs et consommateurs) et l'environnement » et les préoccupations sociétales qu'ils suscitent. Écophyto 2018 visait à réduire progressivement l'utilisation des produits phytopharmaceutique et s'était fixé pour objectif « de réduire de 50% l'usage des pesticides sur 10 ans, si possible ». Toutefois, sept ans après son lancement, le recours aux pesticides n'a pas diminué. Au contraire, les tonnages ont augmenté chaque année entre 2009 et 2015 (Agreste 2017; SDES du Ministère de la Transition Écologique et Solidaire

2015). Ainsi, en 2015, constatant que l'objectif ne pourrait pas être réalisé en 2018, le plan Écophyto II a succédé à Écophyto 2018 (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt 2015). L'objectif est toujours de réduire de moitié l'usage des pesticides, mais cette fois à l'horizon 2025, avec un palier intermédiaire de 25% de baisse fixé pour 2020. Dans un contexte où la question de l'impact sur l'environnement et sur la santé des pesticides suscite des inquiétudes dans l'opinion publique, ces deux plans successifs démontrent la dépendance de l'agriculture française aux pesticides mais témoignent de la volonté de l'État de l'aider à « sortir de cette impasse ».

1.3 Effets des pesticides sur la santé en milieu agricole

Les pesticides sont des matières actives destinées à lutter contre des organismes vivants considérés comme nuisibles pour d'autres organismes vivants. Un pesticide produit donc toujours des effets toxiques sur l'organisme vivant ciblé. Or, quels qu'ils soient, les organismes vivants présentent des caractéristiques communes, si bien qu'il n'existe pas de pesticide totalement spécifique de sa cible. Tous les pesticides peuvent donc présenter des effets toxiques pour l'environnement ou pour la santé, mais de façon très variable d'une molécule à l'autre, en fonction des caractéristiques physico-chimiques, du mécanisme d'action toxique, de la cible, de la dose et des modalités d'exposition. L'Homme est évidemment concerné, et en premier lieu les utilisateurs de pesticides dans un contexte d'usage professionnel, notamment en agriculture. Une grande diversité d'effets toxiques peut ainsi survenir lors d'une intoxication aiguë, y compris plusieurs années après l'exposition ou en cas d'expositions répétées. Le profil toxicologique aigu des pesticides est généralement bien connu, il dépend à la fois de la molécule considérée et de la dose. Les principales interrogations concernent aujourd'hui les effets à long terme des expositions chroniques, y compris à de faibles doses. Les pathologies les plus étudiées en lien avec les pesticides sont les troubles neurologiques, les atteintes de la fonction de reproduction, les altérations du développement et les cancers.

La description des effets sur la santé des pesticides a fait l'objet d'une expertise collective publiée en 2013 par l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm 2013). Cette expertise multidisciplinaire a été réalisée par un groupe d'experts constitué d'épidémiologistes spécialistes de la santé environnementale ou de la santé au travail et de biologistes spécialistes de la toxicologie cellulaire et moléculaire. Elle décrit et analyse la littérature existante en toxicologie, en épidémiologie et en expologie sur le thème « pesticides et santé ». L'objectif des paragraphes ci-dessous n'est pas de reprendre l'ensemble des éléments figurant dans cette expertise mais d'en proposer une synthèse, en insistant plus particulièrement sur l'état des connaissances sur les expositions chroniques aux pesticides agricoles et leurs impacts sur les risques de cancers.

1.3.1 Volet toxicologie : pesticides et cancérogénèse

Les pesticides regroupent des molécules très hétérogènes, que ce soit au niveau agronomique, chimique ou toxicologique. Ainsi, chez l'Homme, la toxicité d'un pesticide peut être liée à l'effet recherché chez la cible mais peut également être due à d'autres mécanismes. Pour pouvoir étudier les mécanismes d'action toxique, il est donc nécessaire de considérer le devenir du pesticide dans l'organisme en cas d'exposition, en tenant compte à la fois de l'absorption, de la distribution (certaines molécules ont parfois un tropisme particulier pour certains tissus), du métabolisme (certains métabolites peuvent parfois être plus toxiques que la molécule mère) et de l'élimination. D'autres paramètres sont également importants à considérer en toxicologie, y compris les différences interindividuelles de susceptibilité ou encore les effets des mélanges de pesticides (*i. e.* synergie, antagonisme, etc.). En cancérogénèse, il apparaît que les pesticides peuvent agir sur les trois phases du développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression (**Figure 8**).

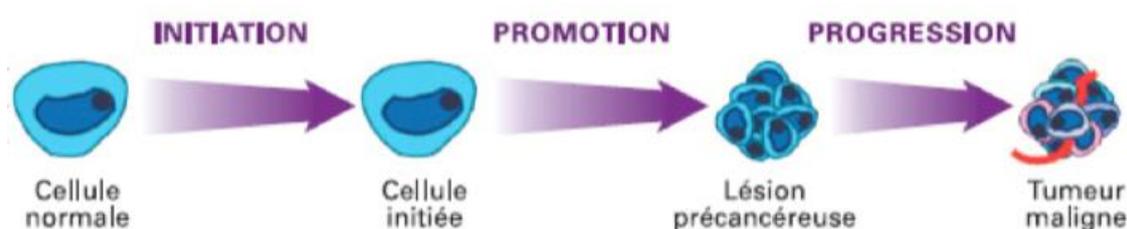


Figure 8 : Les étapes de la cancérogénèse

Source : Anses 2014

Au cours de l'initiation, le matériel génétique cellulaire est endommagé par l'action de génotoxiques provoquant une transformation de la cellule. Plusieurs pesticides présentent des propriétés génotoxiques, soit intrinsèquement, soit par le biais de leurs métabolites. Au cours de la promotion tumorale, la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques. Certains pesticides vont agir à l'étape de promotion en déséquilibrant les processus de survie et de mort cellulaire. Enfin, dans un troisième temps, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse en se multipliant de façon anarchique et en perdant en partie son caractère différencié. Là aussi, certains pesticides peuvent favoriser la progression, par exemple en agissant sur des récepteurs hormonaux. Certains mécanismes comme le stress oxydant sont relativement génériques et pourraient expliquer pourquoi plusieurs familles chimiques différentes conduisent à des effets pathologiques similaires. Il apparaît ainsi que certains pesticides provoquent des perturbations, dont certaines favorisent la cancérogénèse, et qui varient selon les tissus, les individus, les doses et les modalités d'exposition.

Au niveau réglementaire, les démarches d'évaluation *a priori* des risques incluent une étape de recherche d'effets génotoxiques et cancérigènes. Un ensemble de tests doit être réalisé pour pouvoir déterminer les VTR. Les lignes directrices sont décrites en détail dans des documents guides établis par l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). Les essais de génotoxicité à réaliser (notamment les essais n°471 à 476) ont pour but d'identifier d'éventuelles altérations du matériel génétique pour caractériser le pouvoir mutagène, clastogène et aneugène (OCDE 2018). Lorsque ces tests sont négatifs, le produit est jugé non-génotoxique. Dès lors, si des effets cancérigènes venaient à être identifiés par la suite par d'autres tests, ils seraient considérés comme dose-dépendants (*i. e.* pouvant survenir uniquement si une certaine dose de produit est atteinte, dépassant les capacités de détoxification de l'organisme). La détermination de la VTR repose alors sur des « études de cancérigénèse » (essai n°451) et des « études combinées de toxicité chronique et de cancérigénèse » (essai n°453) réalisées chez la souris et chez le rat pendant 24 mois. Lorsque le produit est génotoxique et qu'il ne présente donc pas, par hypothèse, de seuil d'action dose-dépendant, l'estimation de la VTR est plus complexe et ne fait à ce jour pas l'objet d'un consensus scientifique international. La VTR est généralement exprimée en Excès de Risque Unitaire (ERU) et est déterminée par extrapolation des données toxicologiques ayant servi à la détermination des doses critiques (par exemple la NOAEL) vers les très faibles doses, jusqu'à un niveau de risque de cancer considéré comme acceptable (*i. e.* 10^{-6} le plus souvent). Ces données toxicologiques, auxquelles peuvent accéder les agences chargées de l'évaluation *a priori* des risques, seront comparées aux valeurs issues de l'évaluation des niveaux d'exposition pour caractériser le risque.

1.3.2 Volet expologie : expositions chroniques aux pesticides agricoles

En milieu professionnel agricole, les circonstances d'exposition aux pesticides ne concernent pas seulement les phases d'épandage du produit, mais aussi de nombreuses tâches, que ce soit avant (achat, transport, stockage), pendant (préparation, épandage, nettoyage) ou après l'utilisation du pesticide (tâches de réentrée). Même si les voies respiratoire et orale ne doivent pas être négligées, l'exposition cutanée est reconnue comme la voie majeure de pénétration des pesticides. Selon les situations, les risques, les fréquences et les intensités des contaminations varient considérablement. Les contaminations dépendent ainsi de nombreux paramètres : type de culture et/ou d'élevage, matériel, organisation du travail, expérience de l'utilisateur, type de produit, etc. (Baldi *et al.* 2012; Baldi, Lebailly, *et al.* 2014).

Dans le domaine de l'épidémiologie des cancers, il est nécessaire d'étudier les effets à long terme des expositions chroniques, y compris à de faibles doses. Dans ce contexte, la caractérisation des expositions professionnelles aux pesticides est un exercice intrinsèquement difficile tant au niveau qualitatif que quantitatif, en raison de l'évolution permanente du nombre de matières actives depuis les années 1950 mais aussi de leur nature. Les données sur leurs usages

actuels ou passés en milieu agricole sont parcellaires et il n'existe pas de bases de données rétrospectives et exhaustives qui puissent être mises à la disposition de la recherche. Différentes approches ont donc été développées afin d'évaluer rétrospectivement les expositions professionnelles agricoles pour pouvoir étudier leurs effets sur la santé dans les études épidémiologiques. L'objectif de ces méthodes est de distinguer, avec le plus de précision possible, des groupes d'exposition (*i. e.* exposés *versus* non exposés, le plus souvent) à des pesticides ou à des cultures et/ou des élevages considéré(e)s comme exposant(e)s, et de quantifier, si possible, cette exposition par une estimation de sa probabilité, de sa fréquence, de son intensité et de sa durée.

➤ **Approches directes : métrologie et biométrie**

Les approches directes consistent à effectuer des prélèvements biologiques (plasma, urine) ou de contamination cutanée. Les mesures de pesticides, de leurs métabolites ou de biomarqueurs d'exposition dans les différentes matrices biologiques offrent l'avantage de cumuler l'ensemble des voies d'exposition et de fournir une estimation précise de la dose d'exposition. Toutefois, ces méthodes directes présentent souvent un intérêt limité dans les études rétrospectives portant sur des effets à long terme ou ayant de longues périodes de latence comme le cancer. En effet, la demi-vie des molécules dans l'organisme ou à sa surface est généralement courte et ne permet pas de refléter les expositions passées (sauf pour certains cas particuliers comme les organochlorés). De plus, ce type de mesures entraîne un coût élevé, nécessite l'accord et la présence des participants et ne peut donc pas être utilisé pour des études à grande échelle. En pratique, les études épidémiologiques n'ont que rarement recours à ces méthodes et utilisent le plus souvent des approches indirectes basées sur des outils tels que des questionnaires, des démarches d'expertise ou encore des matrices emplois-expositions.

➤ **Approches indirectes : questionnaires, expertises et matrices**

La plupart des études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel ont dû se limiter à distinguer les individus en « exposés » et « non exposés » aux pesticides de manière globale, sans détail sur la famille ou la matière active. Cette distinction a pu être faite avec plus ou moins de précision, généralement à partir de questionnaires. L'information concernant les expositions repose le plus souvent sur des éléments sommaires comme les intitulés de professions (par exemple agriculteur ou applicateur de pesticides). L'analyse à partir des intitulés de professions peut permettre de distinguer des excès de risque pour certaines professions ou dans certains secteurs d'activité. De manière plus fine, l'information concernant des emplois exposants peut être extraite de calendriers professionnels détaillés et complets sur l'ensemble de la carrière des individus, spécifiant les noms précis de l'ensemble des emplois et des secteurs d'activité, les dates d'exercice des emplois et d'éventuels détails sur les tâches réalisées. Il est dans ce cas possible de prendre en compte aussi bien des expositions directes

(i. e. manipulation de pesticides par la personne elle-même) que les expositions indirectes (i. e. emploi dans un environnement de travail où des pesticides sont présents). Toutefois, les types de cultures ou d'élevages, le matériel servant au traitement et les équipements de protection individuelle ne sont qu'exceptionnellement pris en considération, en raison des difficultés rencontrées pour recueillir ces informations de manière rétrospective à partir de la mémoire des individus (qualité de l'information, quantité de données manquantes, etc.). Une autre approche consiste à interroger directement les sujets sur l'utilisation de certains pesticides comme c'est le cas dans l'*Agricultural Health Study* (AHS, Alavanja *et al.* 1996), une vaste cohorte prospective portant sur 52 934 applicateurs de pesticides et 32 354 de leurs conjoints en Iowa et en Caroline du Nord inclus entre 1993 et 1997 (voir *infra* chapitre 1.3.4 page 55). Cependant, même si les agriculteurs sont généralement capables de citer un certain nombre de molécules, l'exhaustivité paraît difficile à atteindre par des questions directes en raison du nombre total de molécules utilisées au cours d'une vie professionnelle. Cette difficulté est particulièrement marquée pour les salariés agricoles qui n'ont pas en charge l'achat des produits, les personnes qui sont exposées indirectement par contact avec les animaux/végétaux et celles ayant travaillé dans les secteurs agricoles où les traitements sont très diversifiés (polyculture, arboriculture, viticulture, etc.).

Les réponses aux questionnaires peuvent également faire l'objet d'une expertise. La démarche consiste par exemple à soumettre à un panel d'experts les calendriers professionnels des sujets d'une étude, et à leur demander de se prononcer individu par individu sur la notion d'exposition à la nuisance considérée, sur la base des informations recueillies dans l'étude, et à partir de leur connaissance du terrain. Les expertises peuvent conduire à une correction des informations sur les expositions et apportent donc une valeur ajoutée aux données recueillies par questionnaire. Elles peuvent également permettre de développer des algorithmes pour calculer des niveaux d'exposition ou des expositions cumulées, en tenant compte de divers paramètres recueillis dans les questionnaires (par exemple le matériel utilisé, le port d'un équipement de protection individuelle, la durée d'exposition, la fréquence des applications, la surface cultivée, etc.). Toutefois, même si le processus s'efforce d'explicitier les choix et de multiplier les avis, la démarche d'expertise reste un processus subjectif, dépendant largement des personnes sollicitées, et n'assurant pas une parfaite reproductibilité.

Considérant ces limites, des outils tels que des matrices emplois-expositions ont été développés. Il s'agit de bases de données très utilisées en épidémiologie professionnelle pour reconstituer les expositions à une nuisance à partir d'un intitulé d'emploi. Une matrice emplois-expositions peut être sommairement écrite sous la forme d'un tableau dont les lignes sont constituées par des emplois (ou par des cultures dans le cas d'une matrice cultures-expositions), les colonnes par des nuisances (comme des pesticides spécifiques ou des familles de pesticides)

et les cellules à l'intersection par des paramètres d'exposition définissant l'exposition professionnelle à la nuisance pour l'emploi considéré (**Figure 9**). Certaines matrices, dites « historisées », prennent en compte les variations temporelles des paramètres d'expositions et disposent alors d'un troisième axe correspondant au temps. Les matrices peuvent être généralistes ou spécifiques de secteurs d'activité tels que l'agriculture. Les paramètres d'exposition sont classiquement estimés par croisement de différences sources d'information (mesures effectuées sur les lieux de travail, données publiées, littérature grise, etc.). Les paramètres d'exposition les plus simples correspondent à des variables qualitatives indiquant par exemple la présence ou l'absence de l'exposition. D'autres paramètres, appelés semi-quantitatifs, permettent de distinguer des niveaux d'expositions (faible, moyenne ou forte exposition). Les matrices les plus complètes présentent des paramètres d'expositions quantitatifs, tels que la probabilité d'exposition (par exemple la proportion de personnes exposées aux pesticides), la fréquence (par exemple le nombre de jours d'exposition par an) et l'intensité (par exemple la dose à l'hectare en kg/ha). Le choix des paramètres est fonction des objectifs initiaux des matrices mais également des contraintes liées à leur conception. En effet, la construction d'une matrice est un travail généralement long, d'autant plus si les informations nécessaires à leur réalisation sont manquantes ou difficiles d'accès (par exemple l'absence de base de données sur les usages de pesticides, le manque d'étude de météorologie, etc.). Si leur réalisation peut parfois être un exercice difficile, en revanche, elles permettent par la suite d'évaluer les expositions de manière rapide et reproductible. En effet, il suffit alors de connaître les emplois exercés au cours de la carrière professionnelle d'un ensemble d'individus pour leur attribuer les expositions correspondantes. Or, ces informations sont relativement faciles à obtenir, y compris via des questionnaires. À ce jour, une vingtaine de matrices emplois-expositions ou cultures-expositions ont été développées dans le monde concernant les expositions professionnelles aux pesticides (Carles *et al.* 2017). Toutefois, le plus souvent, les matrices ne sont utilisées que dans le contexte géographique pour lequel elles ont été développées. En France, la matrice Pestimat (Baldi *et al.* 2015) et la base Cipa^a (Compilation des Index Phytosanitaires Acta) issue du programme Matphyto (Spinosi et Févotte 2008) sont spécifiques du milieu agricole et couvrent l'ensemble du territoire national. Une fois finalisée, elles auront notamment vocation à être utilisées dans les études épidémiologiques. Les différentes étapes de construction de la matrice Pestimat et la méthodologie mise en œuvre pour poursuivre son développement seront présentées en détail dans une partie spécifique de cette thèse (voir *infra* chapitre 4 page 150).

^a <http://matphyto.acta-informatique.fr>

Codes PCS	Libellé PCS	Codes NAF	Libellé NAF	Prob (%)	Int	Freq (%)	Période
6342	Ouvriers qualifiés du travail de la pierre	14.1A	Extraction de pierres pour la construction	90	4	50	1947-1960
6342	Ouvriers qualifiés du travail de la pierre	14.1A	Extraction de pierres pour la construction	90	3	50	1961-1995
6342	Ouvriers qualifiés du travail de la pierre	14.1A	Extraction de pierres pour la construction	90	2	50	1996-2007
6342	Ouvriers qualifiés du travail de la pierre	14.1E	Extraction d'ardoise	90	3	90	1947-1960
6342	Ouvriers qualifiés du travail de la pierre	14.1E	Extraction d'ardoise	90	2	90	1961-1995
6342	Ouvriers qualifiés du travail de la pierre	14.1E	Extraction d'ardoise	90	2	90	1996-2007

Figure 9 : Exemple de la matrice emplois-exposition à la silice cristalline réalisée dans le cadre du programme Matgéné

Source : Exp-Pro 2018

En résumé, à la différence des expositions étudiées dans les études toxicologiques réalisées chez l'animal, les expositions évaluées dans les études épidémiologiques ne sont pas maîtrisées et donc moins bien documentées. Or, un mauvais recueil de l'information sur l'exposition peut conduire à des erreurs de classement (*i. e.* des individus seront classés à tort comme exposés et inversement) qui vont biaiser les associations entre les expositions et la maladie étudiée. Toutefois, différentes approches, le plus souvent indirectes, ont été développées pour reconstituer le plus précisément possible, les expositions chroniques des agriculteurs dans les conditions réelles d'utilisation. Ces outils, tels que les questionnaires, les démarches d'expertise ou encore les matrices emplois-expositions ont ainsi permis aux études épidémiologiques de mettre en évidence des risques pour la santé en lien avec les expositions chroniques aux pesticides.

1.3.3 Volet épidémiologie : pesticides agricoles et risques de cancers

Pour établir un lien causal entre un facteur d'exposition et la survenue d'une pathologie, un faisceau d'arguments doit être apporté par un ensemble d'études, notamment épidémiologiques et toxicologiques. Réciproquement, en épidémiologie, une absence d'augmentation de risque ne suffit pas à faire la preuve de l'innocuité de l'exposition. Les données épidémiologiques sont principalement recueillies par des cohortes, des études cas-témoins et des études transversales. Comme indiqué précédemment, l'étude des effets à long terme des expositions aux pesticides repose sur l'évaluation rétrospective des expositions individuelles, parfois plusieurs dizaines d'années en arrière. Les incertitudes associées à ces évaluations, ainsi que le petit nombre de sujets exposés, nuisent à la précision des estimations de risque obtenues. Ceci explique la difficulté à aboutir le plus souvent à des conclusions fermes à partir d'une seule étude et justifie le recours aux méta-analyses.

L'expertise collective de l'Inserm a analysé en 2013 la littérature épidémiologique disponible sur différentes pathologies, sélectionnées pour avoir été potentiellement associées à une exposition aux pesticides dans des travaux

antérieurs (Inserm 2013). Les maladies les plus étudiées sont les troubles neurologiques, les atteintes de la fonction de reproduction, les altérations du développement et les cancers. Pour chacune des pathologies examinées dans cette expertise collective, l'analyse des résultats des études épidémiologiques est synthétisée sous forme de tableaux. Ces tableaux rapportent les résultats observés pour les pesticides en général, par catégorie de pesticides (herbicide, insecticide, fongicide), par famille chimique (par exemple les organochlorés, les organophosphorés ou les carbamates) ou encore par matière active (par exemple le lindane, le DDT, le malathion ou le carbaryl). La présomption d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) et la survenue d'un cancer a été appréciée à partir des résultats de l'ensemble des études analysées et classée en trois niveaux : présomption forte, moyenne et faible. Ainsi, pour les huit localisations cancéreuses sélectionnées (**Tableau 1**), la présomption d'un lien a été considérée comme forte pour les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH), les myélomes multiples et le cancer de la prostate, comme moyenne pour les leucémies et comme faible pour la maladie de Hodgkin, les cancers du testicule, les mélanomes cutanés et les tumeurs du système nerveux central. Toutefois, il faut également souligner que d'autres cancers ou d'autres maladies (par exemple les cancers du sein, du poumon, du rein, de la vessie, de la thyroïde ou encore les maladies respiratoires) n'ont pas été traités dans cette expertise collective, mais pourraient également avoir été associés positivement à des expositions aux pesticides dans la littérature. Des compléments à ce premier travail d'expertise devraient être apportés courant 2019.

Concernant les tumeurs du système nerveux central, le nombre d'études portant sur les expositions professionnelles aux pesticides reste encore relativement limité par comparaison à d'autres types de cancers. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches sur les impacts des expositions aux pesticides en milieu agricole sur la survenue de cancers, en particulier de tumeurs du système nerveux central. Pour ce faire, le groupe d'experts recommande notamment de « tenir compte du contexte présent et passé d'exposition aux pesticides en France, afin de mieux caractériser les matières actives, les familles de molécules et les mélanges qui pourraient être impliqués dans la survenue de ces pathologies ». Il recommande également de « prendre en considération les entités nosologiques bien définies (méningiomes et gliomes pour les tumeurs cérébrales) » (Inserm 2013).

Tableau 1 : Appréciation de la présomption d'un lien entre exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) et cancer chez l'adulte d'après l'analyse des résultats des études épidémiologiques, Inserm

Type de cancer	Présomption d'un lien	Commentaire
Cancer de la prostate	Forte	6 méta-analyses et 2 cohortes prospectives (AHS)
Cancer du testicule	Faible	2 méta-analyses et plusieurs études de cohortes (AHS et autres) et études cas-témoins
Leucémies	Moyenne	7 méta-analyses et une cohorte prospective (AHS)
Lymphomes non-Hodgkiniens	Forte	7 méta-analyses et une cohorte prospective (AHS)
Maladie de Hodgkin	Faible	méta-analyses et une cohorte prospective (AHS)
Mélanomes cutanés	Faible	2 méta-analyses, plusieurs études de cohortes (AHS et autres) et études cas-témoins
Myélome multiple	Forte	6 méta-analyses et deux cohortes prospectives (AHS et cohorte nord européenne)
Tumeurs cérébrales	Faible	3 méta-analyses, études de cohortes (AHS et autres) et études transversales

Source : Inserm 2013

1.3.4 Tumeurs du système nerveux central et pesticides agricoles

➤ **Années 1980 : les premiers questionnements sur le rôle des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales**

L'hypothèse d'un lien entre l'utilisation professionnelle de pesticides agricoles et la survenue de tumeurs du système nerveux central a été suggérée dès 1982, par les résultats d'une étude cas-témoins menée en Italie (Musicco *et al.* 1982). Cette étude, mise en place dans deux hôpitaux milanais sur la période 1979-1980, portait sur 42 cas de gliomes et 196 témoins atteints de maladies neurologiques ou de tumeurs bénignes du système nerveux central (y compris de méningiomes). Des entretiens en face à face étaient menés pour reconstituer le calendrier professionnel des participants. Un fort excès de risque a été observé chez les agriculteurs (odds ratio, OR=5,0 ; p=0,043 ; nombre de cas exposés, n_E=18), en particulier chez ceux ayant travaillé après les années 1960 (odds ratio, OR=5,7 ; p=0,003, n_E=13). Les auteurs ont ainsi suggéré un lien possible avec le récent développement du recours aux pesticides organiques dans l'agriculture italienne, notamment dans les vignes de la région milanaise. Pour vérifier leur hypothèse, Musicco et ses collaborateurs ont mis en place une seconde étude cas-témoins sur la période 1983-1984 (Musicco *et al.* 1988). Bien que très similaire à la

précédente sur le plan méthodologique, cette nouvelle étude était plus grande (240 cas et 742 témoins) et permettait de recueillir davantage de détails sur les expositions professionnelles, en particulier sur les tâches réalisées. Les auteurs ont ainsi pu confirmer l'existence d'un excès de risque de gliomes chez les agriculteurs (OR=1,6 [1,1-2,4], n_E=61) mais ils ont également pu observer une augmentation de risque chez les utilisateurs de pesticides, en particulier chez les utilisateurs d'insecticides et de fongicides (OR=2,0 [1,2-3,2], n_E=37). À la suite de ces travaux, un grand nombre d'études seront menées dans plusieurs pays, pour documenter cette nouvelle hypothèse.

En parallèle, Blair et ses collaborateurs ont publié en 1985 une revue de la littérature sur les risques de cancers en agriculture. Ils ont rassemblé les études épidémiologiques qui comparaient les risques de décès par cancer chez les agriculteurs par rapport à la population générale (et rapportaient ainsi des ratios standardisés de mortalité ou SMR pour *Standardized Mortality Ratio*). Généralement de grande taille, ces études reposaient sur les données des certificats de décès enregistrés dans différentes populations (principalement aux États-Unis et dans les pays scandinaves) sur des périodes plus ou moins longues s'étalant de 1931 à 1979. Au total, une quinzaine d'études ont été identifiées, dont huit présentant des résultats pour les tumeurs du système nerveux central. Parmi elles, six études (75%) ont rapporté des risques plus élevés chez les agriculteurs (SMR>1), mais aucune de manière statistiquement significative, notamment en raison du nombre de cas limité de tumeurs cérébrales par rapport à d'autres types de cancers. D'autres études de grande ampleur étaient donc nécessaires pour pouvoir conclure à un excès de tumeurs du système nerveux central chez les agriculteurs.

➤ **Années 1990 : plusieurs méta-analyses confirment l'hypothèse d'un excès de tumeurs cérébrales en agriculture mais pas celle du rôle des pesticides**

Trois méta-analyses portant sur les risques de cancers en agriculture ont été publiées au cours des années 1990 (Blair *et al.* 1992; Acquavella *et al.* 1998; Khuder, Mutgi, et Schaub 1998).

La première méta-analyse a conclu à un risque global de cancer significativement plus faible chez les agriculteurs en comparaison avec la population générale (SMR=0,89 [0,88-0,90]). En effet, certains types de cancers étaient moins fréquents chez les agriculteurs que dans la population générale, notamment les cancers du poumon, de l'œsophage et de la vessie. Blair et ses collaborateurs ont expliqué ce déficit de risque par plusieurs facteurs liés au mode de vie, à commencer par la fréquence plus faible du tabagisme observée chez les agriculteurs, mais également par d'autres facteurs liés à la pratique d'une activité physique régulière ou encore à l'alimentation. Toutefois, malgré ce risque global plus faible, certains types de cancers étaient significativement plus fréquents chez les agriculteurs. C'était le cas notamment pour les leucémies, le myélome multiple,

la maladie de Hodgkin, les mélanomes cutanés, les cancers de la lèvre, de la prostate et de l'estomac. Concernant les tumeurs cérébrales, sur les 18 études qui ont été incluses dans cette méta-analyse, 13 (72%) rapportaient des risques plus élevés chez les agriculteurs ($SMR > 1$) et la méta-analyse a montré une faible augmentation de risque à la limite du seuil de significativité statistique ($SMR = 1,05$ [0,99-1,12]). Les résultats de cette première méta-analyse suggéraient ainsi que la survenue de certains cancers pourrait être favorisée par la présence de facteurs de risque encore non identifiés en agriculture.

En réaction, une grande entreprise de l'agrochimie a demandé à ses scientifiques de vérifier ces résultats en incluant un plus grand nombre d'études et en corrigeant certaines limites qui auraient impacté les premières analyses, notamment l'absence de prise en compte de l'hétérogénéité entre les études (Acquavella *et al.* 1998). Cette deuxième méta-analyse a confirmé à la fois le déficit global de cancer chez les agriculteurs en comparaison avec la population générale ($SMR = 0,84$ [0,81-0,88]) et le fait que certains cancers étaient significativement plus fréquents chez les agriculteurs. Concernant les tumeurs cérébrales, les auteurs ont inclus 28 études et rapporté un excès statistiquement significatif chez les agriculteurs ($SMR = 1,06$ [1,02-1,11]).

Suite à ces deux méta-analyses, Khuder et ses collaborateurs ont réalisé une troisième méta-analyse portant spécifiquement sur les tumeurs cérébrales en agriculture (Khuder, Mutgi, et Schaub 1998). En analysant la littérature épidémiologique publiée au cours de la période 1981-1997, les auteurs ont pu inclure 33 études et tenir compte de l'hétérogénéité entre les études. Ils ont ainsi observé un excès significatif de tumeurs cérébrales d'environ 30% chez les agriculteurs ($SMR = 1,30$ [1,09-1,56]).

Ces trois méta-analyses ont donc permis de conclure à un excès modéré de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs, suggérant que des expositions agricoles, notamment à des zoonoses, à des pesticides, ou à d'autres facteurs présents en milieu agricole, pourraient contribuer à cet excès de risque.

L'hypothèse plus spécifique du rôle des expositions professionnelles à des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales a fait l'objet d'une revue de littérature (Bohnen et Kurland 1995). Entre 1982 et 1993, une dizaine d'études cas-témoins ayant investigué cette hypothèse ont été recensées. Toutefois, les auteurs de cette revue ont considéré que les preuves scientifiques disponibles ne permettaient pas de conclure, en raison notamment de limites méthodologiques importantes, principalement liées à la sélection des cas et des témoins et au manque de précision des indicateurs d'exposition utilisés. En effet, la grande majorité des études analysées avait défini les agriculteurs (sans distinction) comme un groupe d'individus exposés aux pesticides. Or, comme le rappellent à juste titre Bohnen et Kurland, tous les agriculteurs ne sont pas exposés à des pesticides et les différents types de cultures et d'élevages induisent une large

gamme d'expositions, par exemple à des poussières organiques et inorganiques, à des solvants, à des zoonoses, ou encore à des gaz d'échappement.

Dès 1996, une première cohorte prospective conduite en Norvège a apporté de nouveaux éléments sur les tumeurs du système nerveux central en agriculture (Kristensen *et al.* 1996). Sur la période 1969-1985, les auteurs ont inclus près de 250 000 agriculteurs (dont 55% d'hommes) à partir des recensements agricoles nationaux obligatoires. Les cas incidents de cancers survenus entre 1969 et 1991 ont pu être identifiés par le registre national des cancers. Ainsi, une comparaison des taux d'incidence avec la population générale a permis de confirmer le déficit global de cancer chez les hommes de la cohorte (*Standardized Incidence Ratio*, SIR=0,87 [0,84-0,90]), mais pas chez les femmes (SIR=1,04 [0,99-1,08]). À l'inverse, un excès de tumeurs du système nerveux central était observé chez les femmes de la cohorte (SIR=1,19 [0,98-1,44] ; n_E=104) mais pas chez les hommes (SIR=0,98 [0,85-1,12] ; n_E=197). Les données issues des recensements agricoles contenaient diverses informations mais n'avaient pas été conçues à l'origine pour évaluer des expositions professionnelles agricoles. Les auteurs ont donc été amenés à faire des hypothèses fortes pour créer des indicateurs d'exposition individuelle, notamment pour les pesticides où les informations disponibles se limitaient au montant dépensé en 1968 par l'exploitation agricole pour acheter des pesticides. En réalisant des comparaisons internes ajustées sur l'âge, Kristensen et ses collaborateurs ont trouvé des associations positives non significatives entre les achats de pesticides par l'agriculteur et la survenue de tumeurs du système nerveux central, pour les hommes (risque relatif, RR=1,26 [0,87-1,82], n_E=49) comme pour les femmes (RR=1,17 [0,56-2,44], n_E=12).

Le même type de limites méthodologiques liée à la définition des expositions a été rencontré dans d'autres analyses, notamment en France, dans une étude transversale écologique menée dans une population de 800 000 agriculteurs identifiés à partir des recensements agricoles (Viel *et al.* 1998). Dans cette étude, les auteurs avaient recueilli l'ensemble des décès par tumeurs cérébrales survenus au cours de la période 1984-1986. L'exposition professionnelle aux pesticides était évaluée par un score, calculé par département et défini comme le produit de la part de la vigne dans la surface agricole utilisée et du nombre de travailleurs et d'heures travaillées d'après les recensements agricoles. Sur la base de cet indicateur, les auteurs ont rapporté un excès statistiquement significatif de 11% des décès par tumeur cérébrale en lien avec l'utilisation de pesticides en viticulture. Toutefois, là encore, le manque de précision dans la définition des indicateurs d'exposition ne permettait pas de conclure de manière univoque sur le rôle des pesticides.

- **Années 2000 : une méthodologie plus solide dans les études cas-témoins apporte des résultats plus spécifiques sur les pesticides**

Une étude internationale investigate l'hypothèse des zoonoses

Au niveau international, une étude cas-témoins de grande ampleur a été mise en place pour identifier des facteurs de risque de tumeurs du système nerveux central en milieu professionnel (Australie, Allemagne, Canada, États-Unis, France et Suède). Dès 2002, une première analyse a été réalisée pour investiguer l'hypothèse des expositions professionnelles aux zoonoses (Ménégoz *et al.* 2002). Même si les auteurs abordent diverses zoonoses (par exemple la listériose, la leptospirose et la salmonellose), leur principale hypothèse était que le protozoaire *Toxoplasma gondii* (l'agent responsable de la toxoplasmose) présenterait des effets neuro-oncogènes. Cette hypothèse était appuyée par les résultats de deux études cas-témoins ayant rapporté une fréquence plus élevée d'anticorps anti-toxoplasme chez les cas de gliomes (Schuman, Choi, et Gullen 1967), puis chez les cas de méningiomes (Ryan *et al.* 1993). Pour vérifier cette hypothèse, 1 177 cas de gliomes et 333 cas de méningiomes histologiquement confirmés ont été inclus entre 1980 et 1991 selon un protocole harmonisé dans une quinzaine de centres hospitaliers. Les témoins (1 975 pour les gliomes et 1 120 pour les méningiomes) ont été sélectionnés aléatoirement dans la population générale après un appariement individuel ou en fréquence sur l'âge et le centre d'étude. Les participants de l'étude (ou à défaut un proche) devaient répondre à un questionnaire standardisé complété lors d'un entretien en face à face ou à défaut, directement par le répondant. Différentes informations étaient ainsi recueillies sur l'histoire professionnelle des participants pour déterminer notamment si les emplois exercés impliquaient des contacts avec différents animaux (bœufs, porcs, chevaux, moutons, chèvres, volailles, etc.).

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre les expositions professionnelles impliquant des contacts avec des animaux et les risques de gliomes et de méningiomes. Cette étude comportant de nombreuses forces n'a pas donc permis d'identifier de facteurs de risque en lien avec l'élevage. Ménégoz et ses collaborateurs concluent donc en défaveur de l'hypothèse d'un rôle des zoonoses dans l'excès de tumeurs cérébrales observé en agriculture.

Dans une seconde analyse restreinte aux gliomes, Schlehofer et ses collaborateurs ont étudié un large panel d'expositions professionnelles dans différents secteurs d'activité (*i. e.* construction, métallurgie, transport, chimie, etc.), notamment les pesticides agricoles (Schlehofer *et al.* 2005). Toutefois, malgré la taille de l'étude, le nombre de participants exposés aux pesticides était limité et aucune association n'a été observée chez les hommes (OR=1,11 [0,68-1,80], n_E=37) comme chez les femmes (OR=0,78 [0,31-1,92], n_E=8).

Dans le Nebraska, les premières hypothèses sur des pesticides spécifiques

Aux États-Unis, dans le Nebraska, 251 cas incidents de gliomes confirmés histologiquement ont été identifiés entre 1988 et 1993 par le registre de cancer (Lee *et al.* 2005). Les témoins ont été tirés au sort à partir d'une autre étude cas-témoins sur les hémopathies malignes conduite quelques années plus tôt dans la même population. Un appariement en fréquence a été réalisé sur l'ethnie, le genre, le statut vital et l'âge et trois témoins par cas ont été inclus. Les participants ou à défaut un de leurs proches, ont été interrogés par téléphone, notamment sur leur histoire professionnelle. En raison de la sévérité de la maladie étudiée et du délai entre le diagnostic et l'entretien téléphonique, 76% des cas n'ont pas pu être interrogés et c'est donc un proche qui a répondu au questionnaire. Cette étude couvrant des zones rurales, les individus ayant travaillé sur une exploitation agricole étaient suffisamment représentés pour permettre aux investigateurs de poser une série de questions spécifiques de l'agriculture. Les agriculteurs devaient ainsi indiquer s'ils avaient utilisé certains pesticides parmi ceux figurant sur une liste préétablie. Cette liste avait été développée par des experts locaux et contenait 20 insecticides et 17 herbicides parmi les plus utilisés au Nebraska.

Lee et ses collaborateurs ont ainsi rapporté des associations à la limite du seuil de significativité statistique, à la fois avec l'utilisation d'insecticides (OR=1,8 [1,0-3,0] ; $n_E=42$) et d'herbicides (OR=1,7 [1,0-3,0] ; $n_E=38$). Toutefois, ces associations disparaissaient, voire s'inversaient, après exclusion des proches-répondants (par exemple pour les insecticides : OR=0,7 [0,3-1,7] ; $n_E=10$). Chacun des 37 pesticides de la liste a été étudié individuellement et 5 matières actives étaient significativement associées au risque de gliomes à la fois dans les analyses principales et dans les analyses restreintes aux cas directement interrogés. Parmi ces pesticides figuraient 2 herbicides (la métribuzine appartenant à la famille des triazines et le paraquat, un ammonium quaternaire), et 3 insecticides (le carbamate bufencarbe et les organophosphorés chlorpyrifos et coumaphos).

Les auteurs ont également cherché à vérifier le rôle des pesticides nitrosables. En effet, certains composés N-nitrosés sont connus ou suspectés d'être cancérigènes pour diverses localisations, y compris vis à vis des tumeurs du système nerveux central. Or, certains pesticides, notamment ceux ayant des groupements amines secondaires et/ou tertiaires, peuvent réagir avec des nitrites et former ainsi des composés N-nitrosés. Les auteurs ont identifié 16 pesticides nitrosables (dont 11 herbicides) et on trouvé une association significative dans les analyses principales (OR=1,9 [1,1-3,4] ; $n_E=36$), non confirmée après exclusion des proches-répondants (OR=0,7 [0,2-1,8] ; $n_E=9$).

Sur la base de ces résultats, Lee et ses collaborateurs ont conclu en faveur d'un lien entre l'utilisation de certains pesticides et le risque de gliome. Toutefois, compte-tenu du manque de stabilité de certaines associations, notamment après l'exclusion des proches-répondants, ils recommandent une interprétation

prudente. Cette étude cas-témoin était l'une des premières disposant de données suffisamment précises pour investiguer des pesticides spécifiques. Elle a ainsi permis de faire apparaître des risques de biais inhérents aux études cas-témoins sur les tumeurs cérébrales (biais de mémorisation, proches-répondants) lorsqu'il s'agit d'étudier des expositions fines. Les auteurs recommandent ainsi de confirmer ces résultats dans des cohortes agricoles.

Une étude américaine de grande taille apporte des résultats contradictoires

Dans quatre États américains (Iowa, Michigan, Minnesota et Wisconsin), l'étude cas-témoins intitulée « *Upper Midwest Health Study* » a été conduite en milieu rural (Ruder *et al.* 2006). Entre 1995 et 1997, les investigateurs ont inclus 798 cas de gliomes confirmés histologiquement (457 hommes et 341 femmes) et 1 175 témoins (648 hommes et 527 femmes) sélectionnés aléatoirement dans la population générale après un appariement individuel sur l'âge, le genre et l'État de résidence. Des entretiens en face à face ont été réalisés, soit directement avec le participant lorsque son état de santé le permettait, soit avec un proche (45% des cas et 3% des témoins). Cet entretien permettait de recueillir une grande diversité d'informations et de reconstituer notamment un calendrier professionnel complet, incluant des détails sur l'historique des cultures et des élevages, sur les tâches réalisées ou encore sur l'utilisation de pesticides spécifiques. Pour préparer l'entretien, les participants recevaient quelques jours avant une liste de pesticides avec leurs noms commerciaux afin qu'ils identifient ceux qu'ils ont pu utiliser. Cette liste a été établie suite à un travail de priorisation visant à inclure les molécules les plus utilisées au niveau national et/ou local, mais aussi d'autres molécules pour lesquelles les données toxicologiques et/ou épidémiologiques suggéraient un potentiel effet cancérigène, mutagène ou tératogène (Sanderson *et al.* 1997). Au total, 134 pesticides étaient ainsi listés, dont 81 insecticides, 102 herbicides, 35 fongicides et 22 fumigants (*i. e.* pesticides appliqués sous forme de gaz). Les premiers travaux portaient spécifiquement sur l'hypothèse des pesticides et en particulier sur les 12 matières actives les plus utilisées par la population d'étude (2,4-D, alachlore, atrazine, bentazone, cyanazine, DDT, diazinon, dicamba, glyphosate, imazéthapyr, malathion, métolachlore, pendiméthaline et trifluraline). D'autres variables d'expositions aux pesticides ont également été étudiées en ajustant sur l'âge, le niveau d'éducation et l'exposition à tout autre pesticide.

Ces premières analyses ont été conduites séparément chez les hommes et les femmes car les auteurs considéraient qu'il existait des différences importantes selon le genre en termes d'expositions aux pesticides : les expositions aux pesticides seraient plus souvent directes pour les hommes réalisant les traitements et généralement indirectes pour les femmes au domicile ou nettoyant les équipements de protection des applicateurs (Ruder *et al.* 2004; Carreón *et al.* 2005). Dans l'analyse restreinte aux hommes, Ruder et ses collaborateurs n'ont pas trouvé d'association significative avec l'utilisation des 12 pesticides spécifiques étudiés (données non montrées). De plus, contrairement à ce qui était

supposé initialement, des diminutions de risque statistiquement significatives ont été observées en lien avec l'utilisation d'insecticides (OR=0,53 [0,37-0,77] ; n_E=139) et de fumigants (OR=0,57 [0,34-0,95] ; n_E=23). Toutefois, après exclusion des proches-répondants, ces deux associations n'étaient plus significatives et devenaient même positives. De façon intéressante, la seule association significative qui persistaient après exclusion des proches-répondants est une diminution de risque observée en lien avec les élevages de bovins, de porcs et/ou de volailles (OR=0,24 [0,12-0,46] ; n_E=140). Dans l'analyse restreinte aux femmes, Carreón et ses collaborateurs n'ont rapporté aucune association significative. Toutefois, une augmentation du risque de gliomes à la limite du seuil de significativité et persistante après exclusion des proches-répondants a été observée en lien avec l'utilisation des deux thiocarbamates herbicides étudiés (butylate et le S-éthyl-dipropylthiocarbamate ou EPTC ; OR=3,0 [0,9-9,5] ; n_E=8). Dès 2006, dans une publication présentant en détail la *Upper Midwest Health Study* mais ne présentant pas de résultats sur des pesticides spécifiques, les auteurs reviennent sur leur stratégie initiale de stratifier sur le genre et présentent depuis des modèles ajustés sur le genre, principalement pour augmenter la puissance statistique (Ruder *et al.* 2006). En résumé, bien que présentant certaines limites liées aux proches-répondants et au manque de puissance statistique pour étudier le rôle de matières actives spécifiques, ces premiers travaux sont globalement en défaveur d'un lien entre expositions aux pesticides et risque de gliome. Les auteurs suggèrent donc que les excès de gliomes constatés en milieu agricole pourraient être liés à d'autres expositions agricoles que les pesticides.

Dès 2009, Ruder et ses collaborateurs ont réalisé une analyse restreinte aux participants ayant vécu sur une exploitation agricole à partir de 18 ans (288 cas et 474 témoins ayant répondu à un questionnaire spécifique) et étudié un grand nombre de cultures et d'élevages (*i. e.* 12 types de culture et 4 types d'élevage) et de tâches agricoles (*i. e.* utilisation de fertilisants, désinfection des locaux, maintenance du matériel, etc. ; Ruder *et al.* 2009). Même si le nombre d'analyses réalisées augmente le risque de trouver des associations significatives par hasard, les analyses ont montré une forte augmentation de risque de gliomes statistiquement significative et persistante après l'exclusion des proches-répondants chez les applicateurs de pesticides déclarant ne jamais se laver les mains immédiatement après avoir appliqué des pesticides (OR=3,08 [1,78-5,34] ; n_E=96) et ne jamais changer de vêtements immédiatement après avoir réalisé les traitements pesticides (OR=2,84 [1,04-7,78] ; n_E=112).

Suite à ces résultats, un nouveau travail portant principalement sur les applicateurs de pesticides (228 cas et 417 témoins) a permis créer des indicateurs quantitatifs d'exposition aux pesticides et de les étudier en lien avec le risque de gliomes (Yiin *et al.* 2012). En effet, à partir des années de début et de fin d'utilisation de chaque pesticide (*i. e.* la durée d'utilisation) et du nombre de jours d'utilisation par an (*i. e.* la fréquence d'utilisation), un premier indicateur

d'exposition cumulée aux pesticides a pu être calculé : il correspond au produit de la durée et de la fréquence d'utilisation pour chaque pesticide, rapporté au nombre de jours par an puis additionné pour tous les pesticides utilisés par un applicateur. Un second indicateur d'exposition, plus complexe, a été calculé avec un hygiéniste industriel et intègre des paramètres supplémentaires relatifs aux niveaux d'intensité de l'exposition cutanée (*i. e.* quantité moyenne d'exposition cutanée en milligramme par heure définie par pesticide, par type de culture et d'élevage et par décennie).

Aucune association positive significative n'a été observée avec aucun des deux indicateurs et pour aucun des pesticides. Seule une diminution significative du risque de gliomes était observée avec les deux indicateurs pour l'utilisation de phénoxyherbicides (OR=0,37 [0,14-0,93] ; n_E=92) mais cette association n'était pas retrouvée après exclusion des proches-répondants. De même, une augmentation non significative du risque de gliomes était observée avec le premier indicateur d'exposition cumulée aux carbamates (OR=1,21 [0,47-3,12] ; n_E=96) mais cette association n'était pas retrouvée avec le second indicateur. Yiin et ses collaborateurs concluent donc en défaveur d'un lien entre le risque de gliomes et l'exposition cumulée à des pesticides. Toutefois, ils discutent en détail de la principale limite de l'*Upper Midwest Health Study* relative à l'instabilité des résultats après l'exclusion des proches-répondants et du risque de biais d'information lié aux erreurs de classement différentielles et non différentielles sur l'exposition. Ils reprennent ainsi les limites déjà évoquées par Lee et ses collaborateurs de l'étude du Nebraska lorsque des expositions fines (par exemple à des pesticides spécifiques) sont étudiées en lien avec les tumeurs cérébrales, et en particulier avec les gliomes, dans des études cas-témoins (Lee *et al.* 2005). En effet, les gliomes peuvent d'une part affecter la mémoire des patients et entraîner des biais de mémorisation. D'autre part, ils peuvent évoluer rapidement et conduire au décès du patient ou à un état de santé incompatible avec la réalisation d'un entretien. Le cas échéant, les investigateurs doivent demander à un proche du participant (par exemple le conjoint, un enfant ou un ami) de répondre au questionnaire. Or, la précision et l'exhaustivité de l'information donnée par les proches-répondants varient considérablement selon le type de relation entre le proche et le participant et le niveau de détail des questions posées (Boyle et Brann 1992; Johnson *et al.* 1993). Ainsi, lorsqu'il s'agit de reconstituer l'historique des expositions à des pesticides spécifiques, ces deux limites inhérentes aux études cas-témoins sur les gliomes peuvent conduire à une surestimation ou à une sous-estimation des utilisations, et donc des associations.

En France, une étude rapporte une association entre gliome et pesticides

En France, l'étude CÉRÉPHY menée en Gironde a inclus 221 cas de tumeurs du système nerveux central (dont 105 gliomes et 67 méningiomes) et 442 témoins appariés sur l'âge et le genre et sélectionnés aléatoirement en population générale à partir des listes électorales municipales (Provost *et al.* 2007). Diverses informations ont été collectées lors d'un entretien en face à face pour permettre

d'étudier différentes expositions professionnelles et environnementales, notamment aux pesticides. Grâce à une expertise réalisée par des hygiénistes industriels à partir des calendriers professionnels, un score d'exposition cumulée aux pesticides a pu être calculé. Ce score était défini comme la somme pour chaque profession exercée des produits de la probabilité, de la fréquence et de la durée d'exposition à des pesticides. La distribution de ce score chez les exposés était ensuite utilisée, notamment les quartiles, pour définir quatre groupes d'exposition.

Les analyses sur l'ensemble des tumeurs du système nerveux central montraient ainsi une augmentation de risque statistiquement significative avec l'exposition cumulée aux pesticides ($OR_{Q4}=2,16$ [1,10-4,23]; $n_E=19$; $p_{tendance}=0,04$). Malgré un nombre de cas exposés limité, une forte augmentation de risque était également observée pour les gliomes ($OR_{Q4}=3,21$ [1,13-9,11]; $n_E=11$; $p_{tendance}=0,07$), mais pas pour les méningiomes ($OR_{Q4}=0,65$ [0,16-2,55]; $n_E=3$). De façon intéressante, lorsque les auteurs étudiaient les expositions professionnelles aux pesticides définies de façon binaire (exposés *versus* non exposés), une augmentation de risque limitée et non significative était observée ($OR=1,29$ [0,87-1,91]; $n_E=66$). Les conclusions de Provost et de ses collaborateurs supportent donc l'hypothèse d'un lien entre le risque de tumeurs du système nerveux central, et notamment de gliomes, et des niveaux élevés d'expositions professionnelles à des pesticides.

Au Brésil, une étude suggère un lien entre tumeurs cérébrales et pesticides

Au Brésil, une étude cas-témoins a été mise en place à partir des registres de décès de l'État de Rio de Janeiro (Miranda-Filho, Monteiro, et Meyer 2012). Les auteurs ont identifié 2 040 cas de décès par tumeur cérébrale sur la période 1996-2005 et tiré au sort 4 140 témoins appariés sur l'âge et l'année de décès. Les données à leur disposition ne permettaient pas d'évaluer avec précision l'exposition professionnelle aux pesticides mais ils ont utilisé les informations sur le lieu de résidence pour calculer un score d'exposition environnementale aux pesticides. En effet, les auteurs ont pu accéder à des données sur le volume de vente de pesticides par microrégion en 1985. Ce score était défini par microrégion comme le tonnage de pesticides vendus rapporté au nombre d'habitants. Quatre groupes d'exposition environnementale aux pesticides ont ainsi été créés à partir de la distribution de ce score dans la population d'étude.

Après ajustement sur le niveau d'éducation, les analyses ont montré une augmentation non significative du risque de décès par tumeur cérébrale avec le score d'exposition environnementale aux pesticides ($OR_{Q4}=1,15$ [0,90-1,41]; $n_E=113$; $p_{tendance}=0,08$). Cette étude, menée dans le premier pays au monde en termes de consommation de pesticides, suggère donc que les décès par tumeurs cérébrales pourraient être plus fréquents dans les régions où l'usage de pesticide est le plus intense.

Aux États-Unis, une association observée entre méningiome et herbicides

Dans trois États américains (Arizona, Massachusetts, Pennsylvanie), une étude cas-témoins a été mise en place en milieu hospitalier (Samanic *et al.* 2008). Entre 1994 et 1998, 489 cas de gliomes, 197 cas de méningiomes et 799 témoins appariés en fréquence (âge, hôpital, ethnique, distance domicile-hôpital) et atteints d'affections non malignes ont été inclus. Des entretiens réalisés en face à face ont permis de reconstituer le calendrier professionnel détaillé des participants. Pour certaines professions présentant un intérêt *a priori* (par exemple agriculteur, jardinier ou concierge), des questions spécifiques étaient demandées sur des tâches et des expositions. Concernant les expositions aux pesticides, il y avait trop peu d'agriculteurs pour permettre une analyse de pesticides spécifiques. Pour limiter les risques d'erreurs de classement différentielles, les auteurs se sont appuyés sur une matrice emploi-exposition développée spécifiquement par un hygiéniste industriel et définissant à partir de l'intitulé d'emploi et du secteur d'activité, trois paramètres d'exposition (probabilité, fréquence et intensité) aux insecticides et aux herbicides. Les analyses ont été menées séparément pour les gliomes et les méningiomes, pour les hommes et les femmes et pour les insecticides et les herbicides. Trois indicateurs d'exposition ont été créés : exposés *versus* non exposés, durée d'exposition (nombre d'années) et exposition cumulée (durée x fréquence x intensité). Aucune association significative n'a été observée avec les gliomes. En revanche, concernant les méningiomes, même si le nombre de cas chez les hommes ne permettait pas de les étudier, une forte augmentation de risque statistiquement significative a été observée chez les femmes ayant utilisé des herbicides (OR= 2,4 [1,4-4,3] ; n_E=33). Cette association persistait avec les deux autres indicateurs d'exposition (p<0,01) et dans les analyses de sensibilité excluant les proches-répondants (données non montrées). Cette étude étant la première à étudier les risques de méningiomes chez les femmes utilisant des herbicides, les auteurs ont souligné que ces résultats devaient être interprétés prudemment mais qu'ils démontraient aussi la nécessité d'aller au-delà de l'intitulé d'emploi pour étudier le rôle des expositions professionnelles dans la survenue de cancers.

En résumé, les études cas-témoins ont donc apporté des arguments plus convaincants sur les pesticides, bien que les résultats de ces études ne convergeaient ni sur les forces d'association, ni sur les types de tumeurs présentant des risques élevés, ni sur les paramètres d'exposition associés à des élévations de risque.

- **L'*Agricultural Health Study* établit les liens entre des pesticides et certains cancers, mais manque de puissance sur les tumeurs cérébrales**

Présentation de la cohorte

L'*Agricultural Health Study* (AHS) est une cohorte prospective de grande ampleur portant sur 89 655 personnes recrutées dans l'Iowa et la Caroline du Nord entre 1993 et 1997 (Alavanja *et al.* 1996). L'AHS est ainsi constituée de 52 394 exploitants agricoles applicateurs de pesticides (97% d'hommes, 48 ans en moyenne à l'inclusion), de 32 345 conjoints (99% de femmes, 47 ans en moyenne) et de 4 916 applicateurs professionnels de pesticides (96% d'hommes). Cette étude est pilotée par le *National Cancer Institute* (NCI) et le *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) en collaboration avec l'*Environmental Protection Agency* américaine (US-EPA) et le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH). L'objectif principal de la cohorte AHS est d'étudier la santé en milieu agricole, et en particulier le risque de cancers, en lien avec diverses expositions agricoles, y compris à des pesticides.

En Iowa et en Caroline du Nord, les agriculteurs souhaitant utiliser certains pesticides doivent posséder un permis valable 3 ans et délivré à la suite d'une formation. Au moment de récupérer leur permis, un questionnaire d'inclusion était posé en face à face et comprenait notamment des questions sur le mode de vie, les caractéristiques sociodémographiques, l'état de santé et sur l'utilisation de 50 pesticides (22 insecticides, 18 herbicides, 6 fongicides et 4 fumigants ; **Tableau 2**). Cette liste a été établie de manière à contenir la plupart des matières actives utilisées dans les deux États couverts par l'étude. Pour 21 de ces pesticides, le questionnaire d'inclusion permettait le recueil d'informations détaillées sur le nombre d'années et le nombre de jours d'utilisation par année. Un questionnaire complémentaire était distribué aux membres de la cohorte pour recueillir, entre autres, les mêmes informations détaillées mais pour les 29 autres pesticides (environ 44% des agriculteurs ont retourné ce questionnaire complémentaire). Les agriculteurs recevaient également un questionnaire destiné à leur conjoint, que ce dernier devait compléter à son domicile puis le retourner par voie postale.

Tableau 2 : Liste des 50 matières actives pesticides étudiées dès la phase d'inclusion, AHS

Catégories	Famille chimiques	Matières actives
Insecticides	Carbamates insecticides	Aldicarbe, carbaryl, carbofuran*
	Organochlorés	Aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, heptachlore, lindane, toxaphène
	Organophosphorés	Chlorpyrifos*, coumaphos*, diazinon, dichlorvos*, fonofos*, malathion, parathion, phorate, terbufos*, trichlorfon*
	Pyréthriinoïdes	Perméthrine*
Herbicides	Ammonium quaternaire	Paraquat
	Chloroacétanilides	Alachlore*, métolachlore*
	Dinitroanilines	Pendiméthaline, trifluraline*
	Divers	Dicamba*, glyphosate*, huile de pétrole
	Imidazolinones	Imazéthapyr*
	Phénoxyherbicides	2,4-D*, 2,4,5-T, 2,4,5-TP
	Sulfonylurées	Chlorimuron-éthyl
	Thiocarbamates	Butylate, EPTC*
Fongicides	Triazines	Atrazine*, cyanazine*, métribuzine
	Amides	Métalaxyl
	Carbamates	Bénomyl
	Dithiocarbamates	Maneb / mancozeb, zirame
	Isophthalonitrile	Chlorothalonil*
	Phtalimides	Captane*
Fumigants	Dérivés bromés	Bromure de méthyle*, dibromure d'éthylène
	Divers	Phosphure d'aluminium, tétrachlorure de carbone / disulfure de carbone

Source : AHS 2018 ; * Informations détaillées sur les utilisations recueillies dès le questionnaire d'inclusion

Les deux premières phases de suivi ont eu lieu par téléphone (1999-2003 et 2005-2010) et ont permis notamment de mettre à jour les données d'exposition. Le suivi de la mortalité et des diagnostics de cancers est réalisé par des croisements réguliers avec le registre national des décès et les registres de cancers.

Comparaison des risques de cancers à la population générale

Des comparaisons de l'état de santé entre les membres de la cohorte et les populations générales des deux États correspondants (Iowa et Caroline du Nord) ont été réalisées, d'une part, sur les causes de décès sur la période entre l'inclusion et fin 2000 (Blair *et al.* 2005) puis sur une période allant jusqu'à fin 2007 (Waggoner *et al.* 2011) et d'autre part sur l'incidence de cancers sur la période entre l'inclusion et fin 2002 (Alavanja *et al.* 2005) puis sur une période étendue à fin 2006 (Koutros *et al.* 2010). Le **Tableau 3** dresse le bilan des suivis de l'AHS en termes de mortalité et d'incidence pour les tumeurs du système nerveux central.

Tableau 3 : Bilan des suivis en termes de mortalité et d'incidence pour les tumeurs du système nerveux central, AHS

Indicateurs et références	Populations	Nombre de cas	Résultats ^a
Incidence après 4,3 ans de suivi (Alavanja <i>et al.</i> 2005)	Agriculteurs	33	SIR=0,80 [0,55-1,12]
	Conjoints	15	SIR=0,90 [0,51-1,49]
	Commerciaux	5	SIR=1,85 [0,59-4,31]
Mortalité après 5,3 ans de suivi (Blair <i>et al.</i> 2005)	Agriculteurs	19	SMR=0,7 [0,4-1,1]
	Conjoints	11	SMR=1,1 [0,5-1,8]
Incidence après 10,8 ans de suivi (Koutros <i>et al.</i> 2010)	Agriculteurs	51	SIR=0,78 [0,58-1,03] rSIR ^c =0,92 [0,70-1,21]
	Conjoints	26	SIR=0,94 [0,61-1,37] rSIR ^c =1,29 [0,88-1,90]
	Commerciaux	5	SIR=1,19 [0,39-2,78]
Mortalité après 13,4 ans de suivi (Waggoner <i>et al.</i> 2011)	Applicateurs	59	SMR=0,76 [0,58-0,98] rSMR ^b=1,42 [1,10-1,83]
	Conjoints	25	SMR=0,83 [0,54-1,23] rSMR ^b=1,60 [1,08-2,37]

^a Tous les résultats présentés sont ajustés sur l'âge, l'État, le genre, l'ethnie et l'année de décès pour la mortalité (**p<0,05**) ; ^b rSMR : SMR d'une cause donnée rapportée au SMR pour toutes les autres causes ; ^c rSIR : SIR d'une cause donnée rapportée au SIR pour toutes les autres causes. Agriculteurs : exploitants agricoles applicateurs de pesticides ; Conjoints : conjoints des agriculteurs. Commerciaux : applicateurs professionnels de pesticides ; Applicateurs : agriculteurs et commerciaux

Les premiers résultats proposés par Blair et ses collaborateurs après 5 ans de suivi confirment les déficits importants de mortalité globale et par cancer des agriculteurs par rapport à la population générale (SMR=0,5 [0,4-0,5] et SMR=0,6 [0,5-0,6], respectivement). Alavanja et ses collaborateurs confirment également que le taux d'incidence des cancers est globalement plus faible en agriculture (SIR=0,88 [0,84-0,91]). Concernant les tumeurs du système nerveux central, aucune différence statistiquement significative n'est observée avec la population générale, même si une tendance à la baisse de la mortalité (SMR=0,7 [0,4-1,1]) et

de l'incidence (SIR=0,80 [0,55-1,12]) est observée chez les agriculteurs. Outre la plus faible prévalence de certains facteurs de risque comme le tabagisme, les auteurs expliquent ces résultats par un effet travailleur sain (*Healthy Worker Effect*). Cet effet de sélection est lié au fait que individus capables d'exercer un travail régulier sont *a priori* en meilleure santé que la population générale dans laquelle se trouvent des malades dans l'incapacité de tenir un emploi.

Pour réduire cet effet travailleur sain et améliorer la comparabilité des participants de l'étude à la population générale, les auteurs de la deuxième série d'analyses après plus de 10 ans de suivi ont calculé des SMR et SIR relatifs (notés rSMR et rSIR, respectivement). Le rSMR correspond au SMR d'une cause spécifique rapportée au SMR de toutes les autres causes de décès de la cohorte à l'exception de l'événement d'intérêt. Ainsi, après ajustement sur la sous-mortalité globale de la cohorte, Waggoner et ses collaborateurs ont trouvé un risque significativement plus élevé de décès par tumeurs du système nerveux central chez les applicateurs de pesticides (rSMR=1,42 [1,10-1,83] ; n_E=59) et chez les conjoints (rSMR=1,60 [1,08-2,37; n_E=25). De la même manière, Koutros et ses collaborateurs ont rapporté des rSIR ajustés sur la sous-incidence globale des cancers de la cohorte, mais aucune différence statistiquement significative de risque n'a été observée, ni chez les agriculteurs (rSIR=0,92 [0,70-1,21] ; n_E=51), ni chez les conjoints (rSIR=1,29 [0,88-1,90] ; n_E=26). Dans les cohortes professionnelles, il est également possible de contourner l'effet travailleur sain en réalisant des comparaisons internes en lien avec des expositions agricoles.

Expositions aux pesticides et risques de cancers

Depuis l'inclusion, les investigateurs de l'AHS ont réalisé de nombreuses comparaisons internes afin d'étudier les risques des différents cancers selon l'exposition à des matières actives spécifiques. En fonction des hypothèses de recherche et des effectifs de cas exposés, les analyses portaient soit sur un cancer spécifique étudié en lien avec différents pesticides (par exemple les cancers du poumon, du sein, du pancréas ou de la prostate), soit à l'inverse, sur une matière active spécifique étudiée en lien avec différents cancers (par exemple l'atrazine, l'alachlor, le carbofuran ou le carbaryl). Les résultats obtenus par la cohorte ont ainsi largement contribué à l'amélioration des connaissances sur les effets sur la santé des pesticides, comme le montrent les conclusions de l'expertise collective de l'Inserm reprises dans le **Tableau 1** (Inserm 2013).

Dans la plupart des publications, l'exposition à une matière active donnée a été évaluée à partir des données issues des questionnaires telles que le nombre d'années d'utilisation vie entière (*i. e.* durée), le nombre de jours d'utilisation par année (*i. e.* fréquence) et un indicateur d'intensité. Ce dernier était généralement calculé par un algorithme tenant compte des paramètres suivants : i) la réalisation ou non de la préparation ou du mélange, ii) la méthode d'application, iii) la réalisation ou non de la maintenance du matériel d'application et iv) l'utilisation ou non d'un équipement de protection individuelle (Dosemeci *et al.* 2002). À partir de

ces données, trois indicateurs d'exposition ont été créés et utilisés pour étudier les liens avec les risques de cancers : i) exposés *versus* non exposés (E), ii) l'exposition cumulée (*i. e.* durée x fréquence ; LD, *Lifetime exposure Days*) et iii) l'exposition cumulée pondérée par l'intensité (*i. e.* durée x fréquence x indicateur d'intensité ; IWLD, *Intensity-Weighted LD*). Les deux indicateurs d'exposition cumulée (LD et IWLD) sont ensuite catégorisés dans les analyses selon les quartiles de distribution.

Concernant les tumeurs du système nerveux central, le nombre de cas exposés aux différentes matières actives analysées dans cette cohorte de grande ampleur était généralement trop faible pour permettre de les étudier. Ainsi, sur les 50 pesticides listés dans le questionnaire d'inclusion de l'AHS, seuls 4 insecticides et 3 herbicides ont pu être étudiés en lien avec les tumeurs du système nerveux central (**Tableau 4**). Malgré un nombre de cas limité, une forte augmentation de risque statistiquement significative a été rapportée avec l'exposition cumulée pondérée par l'intensité au chlorpyrifos ($RR_{IWLD/Q4}=4,03$ [1,18-13,79] ; $n_E=15$; $p_{tendance}=0,04$; Lee *et al.* 2004). Toutefois, cette association n'était pas confirmée avec les deux autres indicateurs d'exposition et aucune association n'était observée avec le malathion, un autre insecticide organophosphoré (Lerro *et al.* 2015). Par ailleurs, deux insecticides appartenant à la famille des organochlorés (chlordane et lindane) ont été étudiés en lien avec les tumeurs cérébrales mais les associations observées nécessitaient d'être confirmées car les effectifs de cas exposés étaient très limités et cette étude était restreinte aux usages domestiques par les conjoints (Louis *et al.* 2017). Concernant les herbicides, aucune association n'était observée avec l'alachlor, l'atrazine et le metolachlor.

En résumé, compte-tenu de la faible incidence des tumeurs du système nerveux central, les travaux réalisés dans l'AHS ont été limités en termes de puissance et n'ont pas pu mettre en évidence de manière claire un lien avec les usages de pesticides. Par ailleurs, les personnes exposées aux pesticides dans l'AHS sont essentiellement des hommes agriculteurs blancs dont les tâches majeures associées à l'exposition sont les traitements pesticides. Les investigateurs n'ont donc pas la possibilité de prendre en compte les contacts indirects avec les molécules (notamment les contacts lors de tâches de réentrée) et ne disposent pas d'un groupe de référence indemne d'expositions directes et indirectes aux pesticides. De plus, les 50 pesticides analysés sont essentiellement des insecticides ou des herbicides, reflétant les spécificités agricoles en Iowa et en Caroline du Nord au cours des années 1990 (deux États dévolus largement aux élevages et aux grandes cultures : maïs, soja, prairies, blé, tabac, etc.). Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches sur les impacts des expositions aux pesticides en milieu agricole (qu'elles soient anciennes ou récentes et directes ou indirectes) sur la survenue de cancers, en particulier de tumeurs du système nerveux central.

Tableau 4 : Expositions à des pesticides spécifiques et risque de tumeurs du système nerveux central, AHS

Catégories	Pesticides et références	n _E	Résultats ^a
Insecticides	Chlorpyriphos (Lee <i>et al.</i> 2004)	15	RR _E =1,77 [0,70-4,50] RR _{LD/Q4} =2,58 [0,73-9,17] ; p=0,08 RR_{IWLD/Q4}=4,03 [1,18-13,79] ; p_{tendance}=0,04
	Malathion (Lerro <i>et al.</i> 2015 ^b)	11	RR _E =1,57 [0,65-3,78] — —
	Chlordane (Louis <i>et al.</i> 2017 ^b)	4	RR _E =1,81 [0,64-5,12] — —
	Lindane (Louis <i>et al.</i> 2017 ^b)	3	RR_E=4,45 [1,36-14,55] — —
Herbicides	Alachlor (Lee <i>et al.</i> 2004)	13	RR _E =0,99 [0,34-2,90] — —
	Atrazine (Beane Freeman <i>et al.</i> 2011)	36	RR _{LD/Q4} =0,97 [0,35-2,70] ; p _{tendance} =0,92 RR _{IWLD/Q4} =0,62 [0,21-1,78] ; p _{tendance} =0,24 —
	Metolachlor (Silver <i>et al.</i> 2015)	31	RR _{LD/Q4} =1,21 [0,47-3,08] ; p _{tendance} =0,56 RR _{IWLD/Q4} =1,31 [0,52-3,29] ; p _{tendance} =0,59

n_E : effectifs de cas exposés ; LD : exposition cumulée (*Lifetime exposure Days*) ; IWLD : exposition cumulée pondérée par l'intensité (*Intensity-Weighted LD*) ; ^a Tous les résultats présentés sont ajustés sur l'âge, l'État, le genre, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, le tabagisme, les antécédents familiaux de cancers et les co-expositions autres matières actives (**p<0,05**) ; ^b Cette étude porte uniquement sur les usages domestiques par les conjoints

1.4 La cohorte Agrican (AGRIculture & CANcer)

1.4.1 Présentation de l'étude

Depuis 2005, la cohorte prospective Agrican a été initiée en France pour mieux connaître l'état de santé des agriculteurs français. Cette étude de grande ampleur est coordonnée par une équipe de recherche basée à Caen (Inserm 2018) en collaboration avec l'équipe de recherche EPICENE (épidémiologie du cancer et expositions environnementales) du centre Inserm U1219 (*Bordeaux Population Health*). Cette étude implique également la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et Francim. Les principaux financeurs de la cohorte sont, sur la période 2005-2018, la Ligue contre le cancer, la MSA, la Fondation de France, l'Anses, l'Institut national du cancer (Inca), la fondation de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), l'Institut National de Médecine Agricole (Inma), le centre François Baclesse, le conseil régional de Basse-Normandie, l'Union des Industries de la Protection des Plantes (UIPP) et l'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (Onema). Pour chaque financeur, qu'il soit public ou privé, une

convention est établie, précisant qu'il n'a aucun droit de regard ni de propriété sur les résultats obtenus. Le protocole a été approuvé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil ; 05.1292) et par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS ; 01.148). Au niveau international, la cohorte Agrican appartient à un consortium de cohortes agricoles (Agricoh) coordonné par le CIRC (Leon *et al.* 2011).

La construction et le suivi de la cohorte Agrican depuis 2005 ont comporté plusieurs grandes étapes (**Figure 10**).

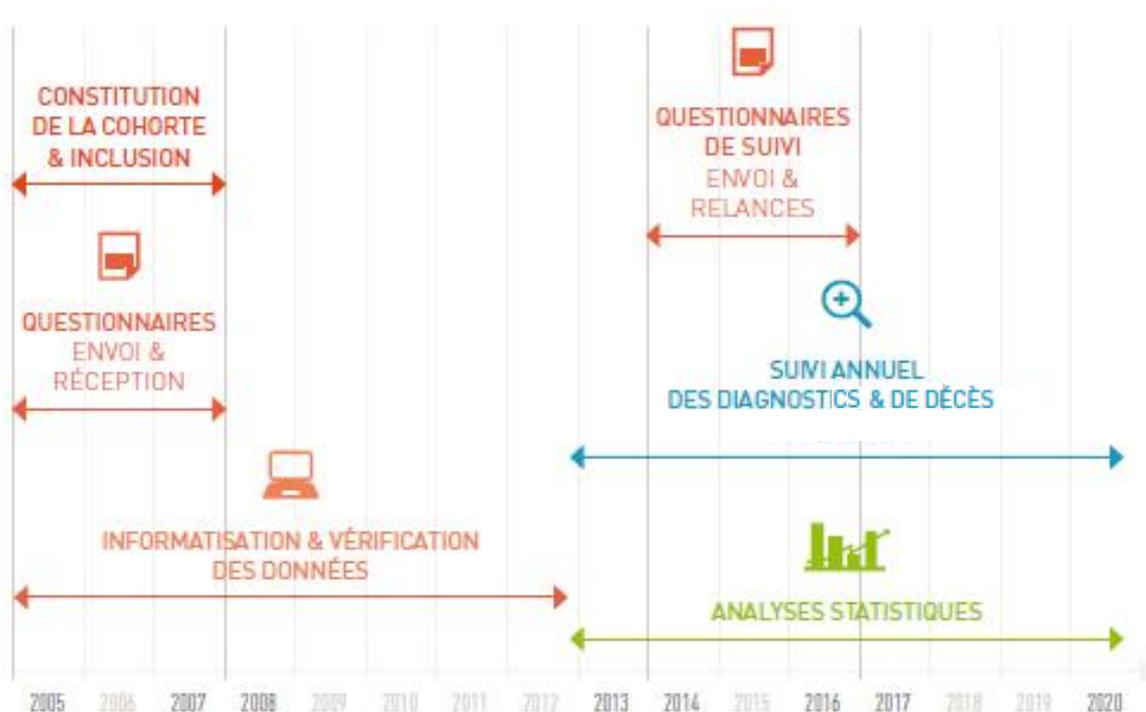


Figure 10 : Calendrier des grandes étapes de l'étude Agrican, 2005-2020

Source : Inserm 2018

En résumé, les participants sont tous des affiliés de la MSA résidant dans un des 11 départements métropolitains sélectionnés pour l'étude. Pour être inclus dans la cohorte, les affiliés éligibles devaient répondre à un questionnaire qui leur a été envoyé à leur domicile. Ce questionnaire portait notamment sur leur histoire professionnelle (*i. e.* types de cultures et d'élevages et tâches agricoles réalisées dans leur vie professionnelle), leurs habitudes de vie (*i. e.* alimentation, tabagisme, etc.) et leur santé. La phase d'inclusion s'est déroulée de 2005 à 2007 et au total, plus de 180 000 personnes ont souhaité participer à l'étude, ce qui fait d'Agrican l'une des plus grandes cohortes agricoles au monde. Une des particularités d'Agrican par rapport aux autres cohortes d'autres pays, c'est d'avoir ciblé à la fois les hommes et les femmes, les actifs et les retraités, les chefs d'exploitation et les salariés, qu'ils soient du secteur agricole ou de secteurs

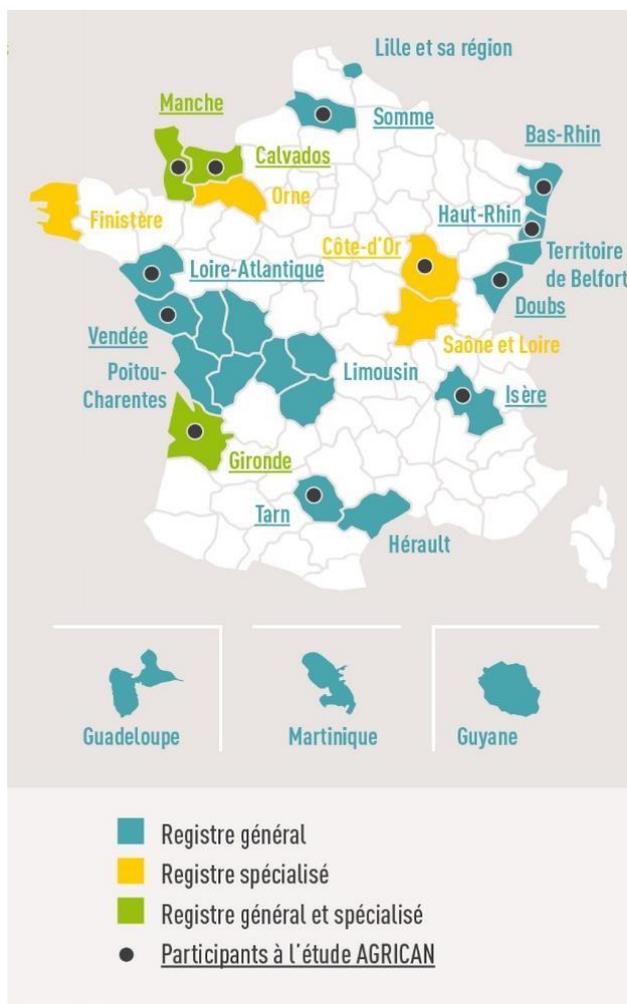
connexes. La création et la gestion de la base de données se sont étalées de 2005 jusqu'en 2012. Chaque année, les participants sont suivis de façon indirecte, par des croisements, d'une part avec les données des registres de cancers pour identifier les cas survenus depuis l'inclusion, et d'autre part avec les données du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) et du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) pour identifier les personnes décédées pendant cette période. Plusieurs analyses au sein de cette cohorte ont été réalisées depuis 2013, permettant ainsi de mieux documenter la population agricole française, notamment en termes de santé respiratoire (Tual *et al.* 2013; Baldi *et al.* 2014), de causes de décès (Levêque-Morlais *et al.* 2015), d'incidence de cancers (Lemarchand *et al.* 2016; Boulanger *et al.* 2017; Piel *et al.* 2017; Lemarchand *et al.* 2017; Tual *et al.* 2017) et de troubles neurologiques (Pouchieu *et al.* 2017). Les participants ont reçu en 2011 et 2014 les deux premiers bulletins d'information présentant la cohorte et ses premiers résultats. Un troisième bulletin d'information leur sera envoyé courant 2019 pour présenter les nouveaux résultats publiés dans l'intervalle. Depuis fin 2014, un suivi des expositions est en cours à partir d'un questionnaire de suivi et d'entretiens téléphoniques.

1.4.2 Inclusion et recueil des données

Pour être éligibles dans la cohorte Agrican, les sujets devaient être ou avoir été affiliés à la MSA pendant au moins 3 ans (*i. e.* 12 trimestres), à tout moment de leur vie. La MSA constitue le régime de protection sociale obligatoire des personnes salariées et non salariées du secteur agricole, des secteurs connexes (*i. e.* sylviculture, apiculture, ostréiculture, etc.) et du secteur tertiaire agricole (*i. e.* transport, distribution, caisses de crédit et d'assurance, etc.). Les sujets devaient également avoir 18 ans révolus au 1^{er} janvier 2004 et résider dans un des 11 départements à la fois couverts par un registre général et/ou spécialisé de cancers et sélectionnés dans cette étude (**Figure 11**). Les départements sélectionnés sont la Côte-d'Or, le Doubs, la Gironde, l'Isère, la Loire-Atlantique, la Manche, le Bas-Rhin, le Haut-Rhin, la Somme, le Tarn et la Vendée. La population source était ainsi constituée par les 567 157 sujets éligibles identifiés à partir des bases de données de la MSA.

Un auto-questionnaire postal d'inclusion a été envoyé à l'ensemble de la population source par l'équipe coordinatrice à partir de novembre 2005. Une relance a été effectuée pour améliorer le taux de réponse en janvier 2007. Pour participer, les sujets éligibles devaient fournir leur consentement éclairé et retourner l'auto-questionnaire complété. Au total, 181 842 sujets ont été inclus dans Agrican, soit un taux de participation global de 32%, bien équilibré entre les départements (de 27% dans la Somme à 42% dans le Doubs). La phase d'inclusion s'est étendue de 2005 à décembre 2011, date de retour du dernier auto-questionnaire (seuls 196 sujets ont été inclus après le 31 décembre 2007 en raison d'un retour tardif du questionnaire, soit 0,1% de la population de la cohorte). Malgré une proportion de femmes légèrement plus élevée (46 *versus*

43%) et une moyenne d'âge légèrement plus basse (61 *versus* 63 ans) en comparaison avec les sujets éligibles, les participants d'Agrican étaient représentatifs de la population source (Levêque-Morlais *et al.* 2015).



Période de création	Département	Population couverte**
années 70 5,7%*	Bas-Rhin	1 100 000
	Doubs / Terr. de Belfort	700 000
	Isère	1 200 000
	Calvados	700 000
années 80 10%*	Somme	600 000
	Tarn	400 000
	Hérault	1 000 000
	Haut-Rhin	800 000
années 90 13,9%*	Manche	500 000
	Loire-Atl. / Vendée	2 000 000
années 2000 18,3%*	Gironde	1 500 000
	Guyane	200 000
	Agglo. de Lille	800 000
	Guadeloupe	400 000
années 2010 22,8%*	Limousin	700 000
	Martinique	400 000
	Poitou-Charentes	1 800 000

*Pourcentage de la population nationale couverte par un registre général

**Nombre arrondi d'habitants en 2012

Figure 11 : Périodes de création et répartition géographique et des registres des cancers en France en 2015

Source : Lemarchand 2015

L'auto-questionnaire d'inclusion (Annexes 6.1 page 232) portait sur :

- Les caractéristiques sociodémographiques : genre, date et lieu de naissance, situation familiale, niveau de formation, etc.
- L'historique des cultures et des élevages sur les exploitations incluant des détails sur 13 cultures (prairies, vigne, maïs, blé et/ou orge, pois et/ou féverole, betterave, tournesol, colza, tabac, pommes de terre, arboriculture, culture légumières et culture sous serre) et 5 élevages

(bovins, moutons et/ou chèvres, porcs, chevaux, volailles). Pour chaque type de culture et d'élevage, différentes tâches spécifiques étaient mentionnées et, pour chacune d'elles, des informations ont été recherchées concernant les dates de début et de fin, les surfaces agricoles minimales et maximales concernées (ou le nombre d'animaux minimal et maximal) et l'historique des traitements pesticides sur les cultures (ou les animaux). Quand les sujets avaient effectué une tâche de traitement par des pesticides, des informations sur le matériel de pulvérisation utilisé, les pratiques (type et volume du réservoir du pulvérisateur, nombre de jours d'utilisation par an, fréquence d'entretien du matériel) et le port d'équipements de protection individuelle (gants imperméables, combinaison jetable, masque avec cartouche filtrante) étaient aussi collectées.

- L'historique professionnel : catégorie socioprofessionnelle et, pour chacun des emplois occupés au cours de la vie professionnelle, l'intitulé, le lieu, les dates de début et de fin et la description des tâches réalisées étaient demandés.
- Le lieu de résidence dans la petite enfance : adresse, situation sur une exploitation agricole et, le cas échéant, les principales cultures présentes sur cette exploitation.
- Les données de santé : taille, poids, antécédents médicaux pour 15 pathologies renseignées (*i. e.* « un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez les maladies suivantes »), antécédents d'intoxication par des pesticides, vie reproductive, etc.
- Les habitudes de vie : tabagisme, consommation d'alcool, régime alimentaire.

1.4.3 Suivi des participants

Le lieu de résidence est vérifié annuellement par un croisement avec les bases de données de la MSA pour identifier les membres de la cohorte qui sont perdus de vue (*i. e.* déménagement dans un département non sélectionné pour Agrican). Le suivi de l'exposition des sujets de la cohorte se fait grâce à des questionnaires de suivi, dont le premier a été envoyé fin 2014. Les bases de données de La Poste ont également été consultées pour recueillir l'adresse des participants pour l'envoi de ce questionnaire. Cette première phase de suivi des expositions s'est poursuivie jusqu'en été 2018 par des entretiens téléphoniques avec les participants non répondants (les données recueillies à cette étape n'ont donc pas été utilisées dans le cadre de cette thèse). Chaque année, les participants sont

également suivis de façon indirecte, par des croisements avec différentes sources de données, à partir d'informations individuelles (nom, prénom, genre, date et lieu de naissance) :

- Le statut vital, et le cas échéant la date du décès, sont vérifiés annuellement par un croisement exhaustif avec les données de la MSA. La fiabilité de cette source a été montrée en 2009 par un croisement exhaustif avec les données du RNIPP, un répertoire français géré par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) recensant les personnes vivantes et décédées (concordance supérieure à 98%). De ce fait, et étant donné le coût des interrogations au RNIPP dépendant du nombre de sujets, les données du RNIPP ne sont utilisées depuis 2009 que pour rechercher les personnes perdues de vues ou pour confirmer les décès identifiés par la MSA. Pour les sujets perdus de vue par le RNIPP et la MSA, les services d'État Civil des mairies de naissance sont contactés.
- Les causes initiales intermédiaires de décès (codées selon la CIM-10) sont recueillies annuellement par un croisement exhaustif avec les données du CépIDC, un laboratoire de l'Inserm chargé de la production annuelle et de la diffusion de la statistique des causes médicales de décès en France.
- Les cas de cancers sont recueillis depuis 2012 par un croisement exhaustif bisannuel avec les données des registres de cancer : 10 registres généraux (**Figure 11**) et 6 registres spécialisés (le registre des tumeurs digestives et gynécologiques de la Côte d'Or, le registre des tumeurs du système nerveux central de Gironde et les registres des hémopathies malignes de Côte d'Or, Gironde et Basse-Normandie). Ces croisements permettent d'identifier les cas diagnostiqués avant leur inclusion (cas prévalents) et ceux diagnostiqués depuis (cas incidents). Le registre le plus récent participant à l'étude est le registre général de Gironde, créé en 2004, pour lequel les données sur les diagnostics de cancer sont collectées depuis le 1^{er} janvier 2005. Toutefois, pour les tumeurs du système nerveux central, le registre spécialisé girondin avait commencé le recueil des cas dès 1999. Du fait des délais d'enregistrement des registres de cancers, le dernier croisement réalisé en 2016, a permis de disposer des données d'incidence validées jusqu'au 31 décembre 2013. Elles comportent la topographie et la morphologie de la tumeur (codées selon la CIM-10 et la CIM-O-3, respectivement) ainsi que la date de diagnostic.

CHAPITRE 2
TUMEURS CÉRÉBRALES ET TYPES DE
CULTURES ET D'ÉLEVAGES

2 Tumeurs cérébrales et types de cultures et d'élevages

Les affiliés à la MSA, et notamment ceux participant à l'étude Agrican, présentent des parcours professionnels très hétérogènes. En particulier, les agriculteurs ont travaillé sur une grande diversité de cultures et d'élevages. Ces cultures et ces élevages sont susceptibles d'induire une large gamme d'expositions professionnelles, parmi lesquelles les pesticides constituent une hypothèse privilégiée pour expliquer l'excès de tumeurs du système nerveux central observé en milieu agricole.

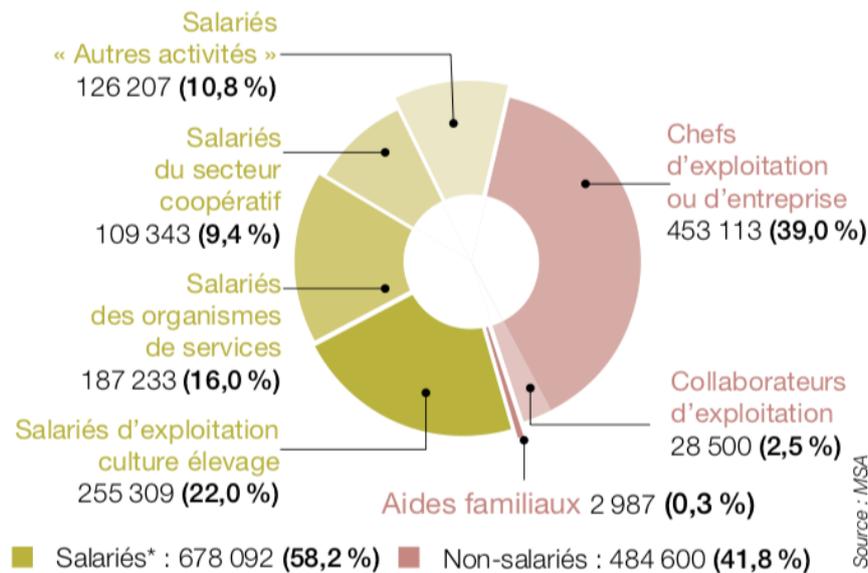
Cette première approche est consacrée à l'étude, au sein de la cohorte Agrican, des associations entre l'incidence des tumeurs du système nerveux central et les expositions des agriculteurs à un large panel de cultures, d'élevages et de tâches, avec une attention particulière sur les tâches conduisant à une exposition à des pesticides. Elle vise à identifier d'éventuelles variations de risque de tumeurs du système nerveux central selon les secteurs agricoles et à améliorer les connaissances sur la présomption de lien entre ces tumeurs et l'exposition aux pesticides.

2.1 Matériel et méthodes

2.1.1 Gestion des données recueillies à l'inclusion

➤ Identification des participants aux parcours non-agricoles

Dans la cohorte Agrican, les agriculteurs ont été définis comme les individus ayant travaillé au moins une fois au cours de leur vie professionnelle sur une exploitation agricole (*i. e.* une entreprise où étaient réalisées au moins un des 18 types de cultures et d'élevages documentés dans le questionnaire). Même si la cohorte Agrican est constituée d'une majorité d'agriculteurs, certains participants n'ont jamais travaillé sur une exploitation agricole. En effet, la MSA ouvre des droits de façon obligatoire non seulement aux travailleurs du secteur agricole, mais également à ceux des secteurs connexes (sylviculture, apiculture, ostréiculture, etc.) et du secteur tertiaire agricole (transport, distribution, caisses de crédit et d'assurance, etc.). Ainsi, un tiers des actifs de la MSA (36%) travaillait dans un autre secteur que celui des exploitations culture-élevage en 2017 (par exemple les organismes de services ou les secteurs coopératifs ; **Figure 12**), mais la population agricole active a beaucoup évolué au cours des dernières décennies, passant notamment de 6,2 millions de personnes en 1955 à 1,2 millions en 2017. Or, les participants aux parcours non-agricoles sont également importants à considérer dans les analyses, notamment parce qu'ils ne pas exposés aux nuisances spécifiques du milieu agricole. Ainsi, leur identification est une étape préparatoire importante pour pouvoir constituer les groupes de référence.



* Nombre de salariés en situation d'emploi au 31 décembre 2016.

Figure 12 : Description du statut et du secteur d'activité des actifs de la MSA en 2017

Source : MSA 2018

Les données d'exposition ont été obtenues lors de la phase d'inclusion à partir des items de l'auto-questionnaire concernant les types de cultures et d'élevages (Annexes 6.1 page 232 : pages 3 à 5 sur 8). Ces items se présentaient sous la forme de deux tableaux : un pour les 5 types d'élevage (tableau C1) et un pour les 13 types de cultures (tableau C2). La question filtre « avez-vous déjà travaillé sur une exploitation agricole ? » précédait les deux tableaux. Si les sujets répondaient négativement à cette question, ils ne devaient pas compléter les deux tableaux. À l'inverse, si les sujets répondaient positivement à cette question, il était attendu qu'ils complètent les deux tableaux et il était précisé que les cases « non » devaient être cochées pour chacun des types de cultures et d'élevages sur lesquels les sujets n'avaient pas travaillé. La question filtre était mal renseignée (77 123 données manquantes soit 45,1% de la population d'Agrican) et n'a pas pu être utilisée seule pour définir le groupe des agriculteurs.

Un arbre de décision a alors été élaboré afin de distinguer les agriculteurs des participants aux parcours non-agricoles (**Figure 13**). Les sujets étaient considérés comme agriculteurs s'ils avaient répondu positivement à au moins une culture ou un élevage listé(e) dans un des deux tableaux (n=130 867). Les participants aux parcours non-agricoles étaient repérés dans le questionnaire par une réponse négative à l'ensemble des questions des deux tableaux sur les cultures et les élevages (n=2 349) ou par une réponse négative à la question filtre (n=23 020). Les participants qui ne correspondaient à aucun des critères précédents étaient considérés en première intention comme inclassables (n=25 606).

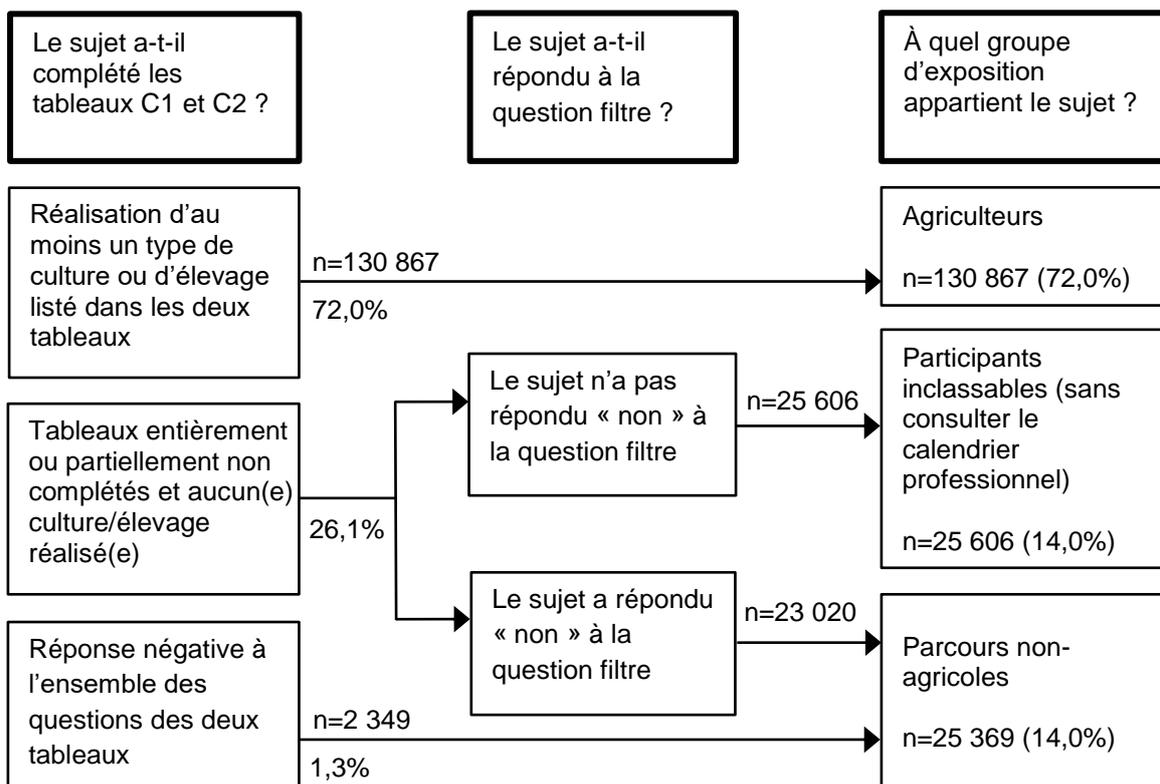


Figure 13 : Arbre de décision permettant de distinguer les agriculteurs des participants aux parcours non-agricoles, Agrican, N=181 842

➤ Définition des variables d'exposition aux cultures et aux élevages

Les variables d'exposition aux cultures et aux élevages ont été construites de manière binaire : oui, le sujet a déjà été exposé à la culture ou à l'élevage considéré ou non, il n'y a jamais été exposé.

Chaque type d'élevage (bovin, ovin ou caprin, porcin, équin et volailles) et chaque type de culture (prairie, viticulture, maïs, blé et/ou orge, pois et/ou féverole, betterave, tournesol, colza, tabac, pomme de terre, arboriculture, cultures légumière et sous serre) a été considéré comme réalisé si le sujet avait déclaré travailler ou avoir travaillé sur cet élevage ou cette culture (case « oui » cochée) et/ou s'il avait coché une tâche ou donné des informations sur l'ancienneté, la taille de cheptel ou la surface de culture. À l'inverse, chaque type de culture et d'élevage a été considéré comme non réalisé si le sujet avait déclaré ne jamais avoir travaillé sur cette culture ou élevage (case « non » cochée). Les types de cultures et d'élevages non renseignés ont été considérés comme des données manquantes dans les groupes des agriculteurs (n=130 867) et des participants inclassables (n=25 606) et comme des réponses négatives dans le groupe des participants aux parcours non-agricoles (n=25 369).

➤ Définition des variables d'exposition aux tâches

Les variables d'exposition aux tâches ont également été construites de manière binaire : oui, le sujet a déjà été exposé à la tâche considérée sur la culture ou l'élevage correspondant(e) ou non, il n'y a jamais été exposé.

Pour chaque culture ou élevage, les sujets étaient interrogés sur la réalisation de 2 à 5 tâches, spécifiques des types d'élevages (soins animaux, traitements insecticides, désinfection des locaux, etc.) ou de cultures (traitements de semences, semis ou plantation, traitements pesticides, moissons ou récoltes, etc.). La définition des variables d'exposition aux tâches a suivi quatre principes généraux (résumés dans le **Tableau 5**) pour tenir compte à la fois du format des questions (une simple case à cocher par tâche, ne permettant pas distinguer les non répondants des non exposés) et la possibilité d'expositions à plusieurs tâches sur une même culture ou élevage :

- i) Une tâche a été considérée comme réalisée chaque fois que la case correspondante a été cochée par le participant, et non réalisée si le participant n'avait jamais travaillé sur la culture ou l'élevage considéré.
- ii) Les tâches impliquant un contact direct avec des produits pesticides (*i. e.* traitements pesticides, traitements de semences, traitements insecticides) ont été regroupées pour créer une variable « tâches exposant directement aux pesticides ».
- iii) Les tâches n'impliquant pas d'exposition directe aux pesticides sur la culture ou l'élevage (par exemple semis et/ou récoltes) ont été dénommées « tâches indirectement exposantes aux pesticides ».
- iv) Les participants ont été classés de manière exclusive dans l'un des deux groupes (directement ou indirectement exposés) : l'identification d'une tâche exposant directement conduisait à l'exclusion du groupe des participants indirectement exposés.

Tableau 5 : Définition des variables d'exposition aux tâches sur une culture et/ou un élevage

Codage de la variable	Tâches exposant directement aux pesticides ^a	Tâches indirectement exposantes aux pesticides
Tâche réalisée	Case cochée	Case cochée et aucune des tâches exposantes cochées
Tâche non réalisée	Culture et/ou élevage non réalisé(e)	Culture et/ou élevage non réalisé(e)

^a Tâches impliquant une exposition directe aux pesticides (*i. e.* traitements pesticides, traitements de semences, traitements insecticides)

➤ **Définition des durées d'exposition aux cultures et aux élevages**

La durée d'exposition à chaque culture et élevage a été calculée à partir des années de début et de fin de chacune des tâches réalisées sur la culture ou l'élevage correspondant (année de début minimale et année de fin maximale) et est exprimée en nombre d'années.

➤ **L'âge à l'inclusion**

L'âge à l'inclusion a été calculé à partir de la date de naissance fournie par la MSA et de la date de réception du questionnaire. L'âge a été gardé sous forme d'une variable continue dans les analyses.

➤ **Le département de résidence**

Le département de résidence a été fourni par la MSA et présentait onze modalités : Côte-d'Or [21], Doubs [25], Gironde [33], Isère [38], Loire-Atlantique [44], Manche [50], Bas-Rhin [67], Haut-Rhin [68], Somme [80], Tarn [81], Vendée [85].

➤ **La situation familiale**

La situation familiale a été codée en deux modalités à partir du statut marital déclaré : vivre en couple (marié ou vie maritale) ou vivre seul (veuf, célibataire, divorcé ou séparé).

➤ **Le niveau de formation**

Les informations concernant le niveau de formation le plus élevé atteint ont été recueillies en neuf modalités. Cette variable a été recodée en trois modalités pour les analyses : i) « élémentaire » qui regroupe aucune qualification, formation sur le terrain et certificat d'étude ; ii) « secondaire » qui regroupe CAP (Certificat d'Aptitude Professionnelle) ou CAPA (CAP Agricole), brevet des collèges ou BEPC (Brevet d'Études du Premier Cycle), BEP (Brevet d'Études Professionnelles) ou BEPA (BEP Agricoles) et Bac (baccalauréat) ou Bac Pro ; iii) « supérieur » qui regroupe BTS (Brevet de Technicien Supérieur) ou DUT (Diplôme Universitaire Technologique) et au-delà de Bac+2.

➤ **Le statut professionnel**

Le statut professionnel a été recodé en deux modalités (à partir des informations fournies par la MSA) : i) salariés ; ii) travailleurs indépendants (chefs d'exploitation et mixtes). Par ailleurs, l'activité professionnelle à l'inclusion a été définie de manière binaire : actifs *versus* retraités.

➤ **L'indice de masse corporelle**

L'indice de masse corporelle a été calculé en divisant le poids par la taille au carré (kg.m^{-2}) et codé en quatre modalités selon les critères définis par l'OMS : i) maigre ($<18,5 \text{ kg.m}^{-2}$) ; ii) corpulence normale ($18,5 \text{ à } 25 \text{ kg.m}^{-2}$) ; iii) surpoids ($25 \text{ inclus à } 30 \text{ kg.m}^{-2}$) ; iv) obésité ($\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$).

➤ **Les antécédents d'allergie**

Les antécédents d'allergie ont été définis de manière binaire à partir des antécédents de rhume des foins et/ou d'eczéma déclarés par les participants (en réponse à la question « un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez les maladies suivantes ? » ; Annexes 6.1 page 232 : page 7 sur 8).

➤ **Les antécédents d'intoxication par des pesticides**

Les antécédents d'intoxication par des pesticides ont été définis de manière binaire à partir des réponses au questionnaire d'inclusion (« avez-vous déjà été intoxiqué par un pesticide ? » ; Annexes 6.1 page 232 : page 8 sur 8) : i) oui (cases « une fois » ou « plusieurs fois » cochées ou année et/ou cases « oui » cochées aux questions relatives aux suites données à cette intoxication « avez-vous alors consulté un médecin ? » et « avez-vous alors été hospitalisé ? ») ; ii) non (case « jamais » cochée).

➤ **La consommation d'alcool**

Les informations sur la consommation d'alcool dans le questionnaire d'inclusion (Annexes 6.1 page 232 : page 8 sur 8) étaient recueillies à l'aide d'un tableau de fréquence (jamais ou moins d'une fois par mois ; une, deux ou trois fois par mois ; une, deux ou trois, quatre à six, sept et plus fois par semaine) pour quatre boissons alcoolisées différentes (cidre, bière, vin, apéritifs/digestifs). La consommation d'alcool était considérée comme manquante lorsqu'aucune information n'était fournie pour aucun type d'alcool.

Dans une première étape de recodage, une variable intermédiaire de fréquence de consommation d'alcool a été définie en convertissant toutes les variables initiales en nombre de verres par mois (par exemple « deux verres par semaine » correspond à huit verres par mois) puis en additionnant les quatre types de boissons alcoolisées. Dans une deuxième étape, la médiane des fréquences de consommation définies chez les consommateurs et selon le genre (respectivement 23 et 8 verres par mois pour les hommes et les femmes) a été utilisée pour définir la consommation d'alcool à l'inclusion en trois catégories : non consommateurs (fréquence nulle), consommateurs occasionnels (fréquence inférieure à la médiane) et consommateurs réguliers (fréquence supérieure à la médiane).

➤ **L'histoire tabagique**

Les informations disponibles dans le questionnaire d'inclusion sur l'histoire tabagique (Annexes 6.1 page 232 : page 8 sur 8) ont été résumées par deux variables complémentaires : le statut tabagique (non-fumeurs, anciens fumeurs ou fumeurs) et le nombre de paquets-années.

La variation de risque de cancer associé au tabagisme, notamment entre les fumeurs et les anciens fumeurs, dépend de la définition choisie pour les « anciens fumeurs », c'est-à-dire de la durée depuis l'arrêt retenue pour considérer le tabagisme comme « ancien » (par exemple le seuil de 2 ans peut être utilisé pour le cancer du poumon ; Leffondré *et al.* 2002). Plus la durée retenue est longue, plus on classera de participants comme fumeurs (les anciens fumeurs ayant arrêté récemment étant classés avec les fumeurs). Une définition des non-fumeurs prenant en compte un délai long a donc pour effet de diminuer les risques chez les fumeurs (Leffondré *et al.* 2002). Dans Agrican, le questionnaire d'inclusion ne recueillait pas d'information sur la durée depuis l'arrêt et il n'était donc pas possible de faire varier la définition des non-fumeurs : tout participant ayant cessé de fumer au moment de l'enquête a été considéré comme « ancien fumeur » quel que soit le délai depuis l'arrêt.

Le nombre de paquets-années permet de tenir compte à la fois de la durée et de l'intensité de l'histoire tabagique. L'utilisation de cette variable dans les analyses implique toutefois d'attribuer une valeur nulle aux non-fumeurs. Ceci sous-entend une hypothèse de linéarité concernant le nombre de paquets-années (Leffondré *et al.* 2002). Si celle-ci n'était pas vérifiée, l'effet chez les fumeurs légers de courte durée pourrait être sous-estimé et l'effet chez les gros fumeurs de longue durée surestimé. Une méthode alternative pour pallier cette difficulté est de conserver un nombre de paquets-années nul chez les non-fumeurs et de « centrer » le nombre de paquets-années chez les anciens fumeurs et les fumeurs (en soustrayant la valeur obtenue à partir du questionnaire à la valeur moyenne des anciens fumeurs et des fumeurs). Ainsi, dans toutes les analyses, l'histoire tabagique à l'inclusion est modélisée par deux variables indissociables : le statut tabagique et le nombre de paquets-années centré.

2.1.2 Gestion des données recueillies au cours du suivi

➤ **Recodage des cas de tumeurs du système nerveux central**

Les données des registres de cancers concernaient tous les cas de tumeurs du système nerveux central validés jusqu'au 31 décembre 2013.

À partir des codes morphologiques recensés et en s'appuyant sur la conférence de consensus internationale servant de référence pour l'enregistrement des tumeurs du système nerveux central (McCarthy *et al.* 2002; McCarthy, Kruchko et Central Brain Tumor Registry of the United States 2005), les différents types histologiques de tumeurs du système nerveux central ont été classés en trois

groupes: i) les tumeurs neuroépithéliales ou « gliomes », ii) les tumeurs des méninges ou « méningiomes » et iii) les tumeurs des nerfs crâniens/spinaux, les lymphomes et les tumeurs diverses du système nerveux central ou « autres tumeurs du système nerveux central » (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Recodage des types histologiques de tumeurs du système nerveux central à partir des codes morphologiques

Types histologiques	Codes morphologiques ^a			Catégories
Tumeurs neuro-épithéliales	9380/3	9382/3	9383/1	Gliomes
	9394/1	9391/3	9400/3	
	9401/3	9411/3	9413/0	
	9440/3	9442/3	9450/3	
	9451/3	9460/3	9470/3	
	9506/1			
Tumeurs des méninges	9530/0	9530/1	9530/3	Méningiomes
	9531/0	9532/0	9533/0	
	9534/0	9537/0	9538/1	
	9539/1			
Tumeurs des nerfs crâniens / spinaux	9540/0	9560/0	9560/3	Autres tumeurs
Lymphomes	9591/3	9680/3		
Tumeurs diverses	8000/0	8000/1	8000/3	
	9080/0			

^a Codes morphologiques dérivés de la CIM-O-3

➤ Gestion des cas prévalents

Les participants ayant été diagnostiqués pour un cancer avant leur inclusion dans l'étude ne peuvent plus être considérés dans les analyses comme « à risque de développer la maladie au cours du suivi », en particulier pour une même localisation et un même type histologique et lorsque le diagnostic est récent (la maladie ayant déjà été diagnostiquée). En fonction des registres, le recueil des cas n'a pas commencé à la même période (**Figure 14**) et concernant les tumeurs du système nerveux central, le plus récent participant à l'étude est le registre spécialisé de Gironde qui a démarré l'enregistrement au 1^{er} mai 1999. Ainsi, pour être homogène entre les différents départements, les cas prévalents de tumeurs du système nerveux central dont la date de diagnostic est postérieure au 1^{er} mai 1999 ont été exclus de la population d'étude, indépendamment du type histologique (**Tableau 7**).

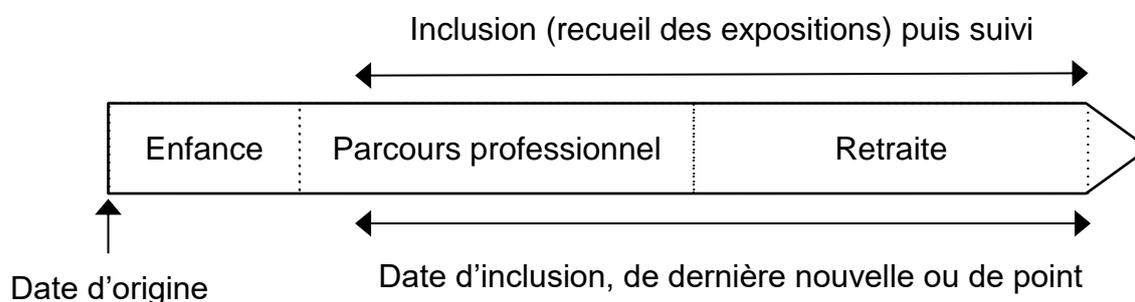
Tableau 7 : Gestion des cas prévalents en fonction de la date de diagnostic

Type de cas prévalent	Diagnostic avant 1999 ^a	Diagnostic après 1999 ^a
Tumeur du système nerveux central du type histologique étudié	À risque jusqu'à la date de dernière nouvelle	Exclu
Tumeur du système nerveux central d'un autre type histologique		
Autre localisation cancéreuse (en dehors du système nerveux central)	À risque jusqu'à la date de dernière nouvelle	

^a 1er mai 1999, début du recueil des cas du registre girondin des tumeurs du système nerveux central

➤ Définition de la date de dernière nouvelle et de la durée de suivi

La date de dernière nouvelle, date la plus récente de recueil d'informations sur un sujet, correspondait, dans l'ordre de priorité suivant, soit à la date de diagnostic d'une tumeur du système nerveux central, soit à la date de décès, soit à la date de perte de vue (**Figure 14**). Un sujet était considéré comme « perdu de vue » s'il avait déménagé dans un département non sélectionné pour Agrican, sans avoir subi l'événement. La date de point, date au-delà de laquelle les informations sur les sujets n'étaient pas prises en compte, a été fixée au 31 décembre 2013. La durée du suivi d'un sujet correspondait à la différence entre la date de point ou la date de dernière nouvelle, si cette dernière était antérieure à la date de point, et la date d'inclusion dans l'étude.

**Figure 14** : Chronologie du suivi des participants d'Agrican

2.1.3 Définition de la population d'étude

La population d'étude pour ce travail sur les tumeurs du système nerveux central correspondait à l'ensemble de la population d'Agrican à l'exception des sujets résidant à l'inclusion dans le département de la Côte-d'Or (n=10 875) et des cas prévalents diagnostiqués après le 1^{er} mai 1999 (n=109) qui ont été exclus, soit 170 858 participants (94% de la cohorte). En effet, la Côte-d'Or possède des registres de cancers spécialisés qui enregistrent exclusivement les cancers du sein et autres cancers gynécologiques, les cancers digestifs et les hémopathies malignes.

2.1.4 Analyses descriptives

➤ Description de la population d'étude à l'inclusion

Les caractéristiques sociodémographiques et les habitudes de vie à l'inclusion, en particulier l'âge, le genre, le département de résidence, le niveau de formation, la situation familiale, le statut professionnel, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle et les antécédents d'allergie et d'intoxication aux pesticides ont été décrites sur l'ensemble de la population d'étude (N=170 858) et comparées selon l'exposition globale à l'agriculture (agriculteurs *versus* parcours non-agricoles) et selon l'exposition aux différents types d'élevages et de cultures.

➤ Description des données d'exposition

Les fréquences d'utilisateurs de pesticides par type de culture et d'élevage ont été décrites chez les agriculteurs (n=123 085). Des études de corrélation ont été réalisées entre les différents types de cultures et d'élevages et entre les départements de résidence par des estimations sur données disponibles du coefficient V de Cramer (V).

➤ Description des participants décédés et perdus de vue

Les caractéristiques générales et les durées de suivi des participants décédés et perdus de vue ont été décrites et une analyse des causes de décès directement liés à une tumeur du système nerveux central a été réalisée.

➤ Description des cas incidents de tumeurs du système nerveux central

Plusieurs analyses descriptives ont été réalisées sur les cas incidents de tumeurs du système nerveux central : description des effectifs par type histologique et selon le comportement évolutif, détermination des taux d'incidence bruts et des durées de suivi, analyse des causes de décès, description des caractéristiques générales à l'inclusion et au diagnostic et étude de corrélation entre comportement évolutif et département de résidence.

2.1.5 Analyses de survie

➤ Définition des modèles de survie

L'évènement d'intérêt étant la survenue d'une tumeur du système nerveux central (ou celle d'un type histologique en particulier), des analyses de survie ont été réalisées. Des modèles à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour l'ensemble des analyses de survie. Ils permettaient d'estimer des rapports des risques instantanés calculés en fonction de l'exposition étudiée et en tenant compte de variables d'ajustement. Un rapport des risques instantanés peut être interprété comme un risque relatif et permet ainsi d'évaluer le risque supplémentaire de survenue apporté par l'exposition étudiée.

La date d'origine retenue pour l'ensemble des analyses était la date de naissance du sujet. Le délai considéré était donc l'âge, exprimé en jours, qui correspondait à l'axe du temps. En effet, la survenue de tumeurs du système nerveux central est fortement dépendante de l'âge et la date d'inclusion ne correspondait à aucun événement marquant pour les participants (date de retour du questionnaire). L'inclusion des sujets dans Agrican pouvait se faire à tout âge à partir de 18 ans et s'est étendue de 2005 à 2007. Les entrées étant retardées (ou décalées), il y avait troncature à gauche par l'âge à la date d'inclusion. Un sujet était considéré comme « exclu-vivant » s'il n'avait pas subi l'événement et s'il n'était ni décédé, ni perdu de vue à la date de point. Il y avait censure à droite par l'âge à la date de dernière nouvelle pour les sujets décédés (Andersen *et al.* 2012) ou perdus de vue avant la date de point et par l'âge à la date de point pour les sujets « exclus-vivants ».

La proportionnalité des risques a été vérifiée en testant une interaction linéaire avec l'âge dans chacun des modèles. Chacune des variables explicatives était étudiée séparément avec un terme d'interaction avec l'âge. Lorsqu'une variable explicative ne vérifiait pas l'hypothèse de proportionnalité des risques, une stratification sur cette variable a été réalisée. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS® (version 9.3). Le seuil de significativité des tests statistiques bilatéraux a été fixé à 5% ($p=0,05$).

➤ **Stratégie de sélection des variables d'ajustement**

En dehors de l'âge et du genre, peu de facteurs de risque de tumeurs du système nerveux central sont établis et les facteurs suspectés d'agir sur le risque de tumeurs du système nerveux central ne pouvaient pas tous être retenus dans les analyses (informations indisponibles, risque de sur-ajustement, etc.). Une stratégie de sélection des facteurs d'ajustement en cinq étapes a donc été mise en place.

La première étape a consisté à recenser les variables d'ajustement classiquement utilisées dans la littérature récente portant sur les risques de tumeurs du système nerveux central en agriculture (**Tableau 8**).

La deuxième étape a consisté à trier les variables identifiées en fonction de : i) leur disponibilité dans Agrican (les antécédents familiaux de cancer, l'ethnie, les antécédents de traumatisme crânien, la consommation d'aspartame, les antécédents de radiothérapie cérébrale et l'exposition aux champs électromagnétiques n'avaient pas été recueillis) et ii) de leur pertinence au regard des objectifs de l'étude (la zone géographique, les co-expositions agricoles et la période d'inclusion n'ont pas été ici étudiés). À l'issue de ces deux étapes, les variables suivantes étaient sélectionnées : l'âge, le genre, le niveau de formation, l'histoire tabagique, la consommation d'alcool, la situation familiale, l'indice de masse corporelle, le statut professionnel et les antécédents d'allergie.

Tableau 8 : Recensement des variables d'ajustement utilisées dans la littérature portant sur les risques de tumeurs du système nerveux central en agriculture

Fréquence de l'ajustement	Facteurs de confusion potentiels
Élevée (plus de 75% des études [#])	Âge*, genre*
Moyenne (de 25 à 75% des études [#])	Niveau de formation*, histoire tabagique*, consommation d'alcool*, antécédents familiaux de cancer, zone géographique*
Faible (de 5 à 25% des études [#])	Ethnie, situation familiale*, co-expositions agricoles*
Très faible (moins de 5% des études [#])	Indice de masse corporelle*, statut professionnel*, antécédents d'allergie*, période d'inclusion*, antécédents d'allergie*, antécédents de traumatisme crânien, consommation d'aspartame, antécédents de radiothérapie cérébrale, exposition aux champs électromagnétiques

* Information disponible dans Agrican. # Les pourcentages cités ont été calculés à partir des études décrites dans le contexte qui ont documenté l'hypothèse d'un lien entre tumeurs du système nerveux central et pesticides agricoles à partir des années 2000

La troisième étape a consisté à tester des interactions entre l'exposition globale à l'agriculture (agriculteurs *versus* parcours non-agricoles) et d'une part le genre et d'autre part le statut professionnel. Des analyses de survie ont ainsi été réalisées en modélisant les risques de survenue de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, de gliomes et de méningiomes. Aucune interaction significative au seuil de 5% n'ayant été détectée, aucune stratification sur ces deux variables n'a été réalisée.

Dans une quatrième étape, des analyses univariées ont été réalisées avec chacune des variables initialement sélectionnées en modélisant les risques de survenue de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, de gliomes et de méningiomes. L'âge n'a pas été testé car il est utilisé comme échelle de temps dans les modèles et le genre étant un facteur de risque établi, il a été conservé dans toutes les analyses. Les facteurs de confusion pouvant être différents selon les types histologiques, la sélection des variables d'ajustement a été réalisée séparément pour les gliomes et les méningiomes. Les variables étaient candidates aux analyses multivariées dès lors que le degré de signification était inférieur à 20% ($p < 0,20$) pour au moins un type histologique. Ainsi, les variables suivantes ont été retenues: genre, niveau de formation, histoire tabagique, consommation d'alcool, situation familiale, statut professionnel et antécédents d'allergie.

La cinquième étape s'est appuyée sur une procédure pas à pas descendante au seuil de 5% ($p = 0,05$) réalisée sur données complètes selon l'exposition globale à l'agriculture, en modélisant dans un premier temps les risques de survenue des deux types histologiques (gliomes et méningiomes séparément) et dans un second temps les risques de survenue de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (en conservant les variables d'ajustement retenues pour les gliomes et/ou pour les méningiomes).

➤ **Analyses principales**

Dans les analyses principales, les risques de survenue des tumeurs du système nerveux central, des gliomes et des méningiomes ont été étudiés séparément selon l'exposition aux cinq types d'élevages, aux treize types de cultures et à l'utilisation de pesticides globalement, sur culture ou sur élevage. Ces analyses ont été réalisées uniquement lorsque le nombre de cas exposés était supérieur ou égal à 5 ($n_E \geq 5$).

➤ **Calculs de puissance *a posteriori***

Des calculs de puissance *a posteriori* ont été réalisés pour les analyses principales en utilisant un calculateur de puissance adapté aux analyses de données de survie (Chow, Shao, et Wang 2008). Le risque de première espèce a été fixé *a priori* ($\alpha=0,05$) et les autres paramètres ont été fixés à partir des médianes calculées à partir des données complètes utilisées dans les analyses principales : la taille de l'échantillon (N), la probabilité de survenue de l'événement ($p_{cas}=n_{cas}/N$), la proportion de sujets exposés ($p_E=n_E/N$) et le rapport des risques instantanés (RR, le symétrique par rapport à 1 été utilisé pour les $RR < 1$).

À partir de ces paramètres et du calculateur, des estimations de la puissance ($1-\beta$) ont été effectuées selon plusieurs scénarii, en faisant varier les paramètres observés (quartiles et minimum, maximum) dans les analyses principales : le risque de première espèce ($\alpha=0,10$), la taille de l'échantillon, les rapports des risques instantanés et la proportion de sujets exposés.

➤ **Analyses de sensibilité**

Trois types d'analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'impact des co-expositions aux autres cultures et élevages : i) en ajustant sur une variable supplémentaire définie de manière binaire (*i. e.* exposé à au moins un autre type de culture ou d'élevage que celui étudié *versus* exposé à aucun autre type de culture ou d'élevage que celui étudié), ii) en utilisant un groupe de référence unique constitué par les participants aux parcours non-agricoles (*i. e.* exclusion des agriculteurs et des inclassables non exposés), iii) en excluant les participants aux parcours non-agricoles des groupes de référence (*i. e.* groupes de référence uniquement constitués des agriculteurs et des inclassables non-exposés).

Les résultats des analyses de sensibilité (RR_s) ont été comparés à ceux des analyses principales (RR_p) avec la variation relative (VR) exprimée en pourcentage et calculée grâce à la formule suivante : $VR=(RR_s-RR_p)/RR_p$.

➤ **Analyses complémentaires**

Pour limiter le risque d'erreur de première espèce qui dépend du nombre de comparaisons effectuées, seuls les types de cultures et d'élevages associés à un degré de signification inférieur à 20% dans les analyses principales ($p < 20\%$) avec au moins un des trois événements d'intérêt (*i. e.* tous types, gliomes et méningiomes) ont fait l'objet d'analyses complémentaires. De plus, ces analyses ont été réalisées uniquement lorsque le nombre de cas exposés était supérieur ou égal à 5 ($n_E \geq 5$).

Le premier type d'analyses correspondait à l'étude de la durée d'exposition. Ces analyses ont été restreintes uniquement aux personnes exposées (pas d'attribution de valeur nulle aux non exposés) pour mesurer uniquement le rôle de la durée. Le codage quantitatif a été conservé et le risque a été présenté pour une augmentation de 10 années de l'exposition. Pour vérifier l'hypothèse de linéarité, un terme quadratique de la durée d'exposition a été ajouté et testé au seuil de 5% dans chaque modèle (*i. e.* l'hypothèse de linéarité était rejetée lorsque le $p < 0,05$).

Le second type d'analyses correspondait à l'étude des tâches. Pour améliorer la comparabilité des résultats, un groupe de référence unique était utilisé pour les différentes tâches réalisées sur un type de culture ou d'élevage (le même que dans les analyses principales sur la culture ou l'élevage correspondant(e)).

➤ **Calculs de fractions attribuables**

La fraction attribuable correspond à la proportion de cas que l'on peut raisonnablement attribuer à un agent causal. Ainsi, en admettant l'hypothèse d'un lien de causalité — pour les besoins de la méthode — entre la survenue de tumeurs du système nerveux central et l'utilisation de pesticides (considérés globalement), des calculs de fractions attribuables ont été réalisés à partir des associations estimées dans les analyses principales (Dabis et Desenclos 2017). La fraction attribuable chez les exposés (FA_E) peut être calculée grâce à la formule suivante : $FA_E = (RR - 1) / RR$. La fraction attribuable dans la population d'étude (FA_P) peut être obtenue par le produit de la FA_E et de la proportion d'exposés chez les cas (P_C) : $FA_P = FA_E * P_C$.

2.2 Résultats

2.2.1 Description de la population d'étude à l'inclusion

Le **Tableau 9** présente les caractéristiques sociodémographiques et les habitudes de vie à l'inclusion de la population d'étude et selon l'exposition globale à l'agriculture ($N = 170\ 858$). L'âge des participants à l'inclusion était compris entre 20 et 105 ans avec une moyenne de 64 ans (± 16). Seuls 37% des sujets avaient moins de 60 ans à l'inclusion. La population d'étude comportait un peu plus d'hommes (54%) que de femmes. La moitié des participants avait un niveau de formation élémentaire (50%) et un dixième avait un niveau de formation supérieur

(10%). Une large majorité des sujets vivait en couple à l'inclusion (71%). Pendant leur période d'activité professionnelle, les participants avaient travaillé en majorité à leur compte (55% de travailleurs indépendants). À l'inclusion, la majorité de la population d'étude était constituée de non-fumeurs (62%), un quart d'anciens fumeurs (28%) et seulement un dixième de fumeurs (10%). Environ un cinquième des participants ne consommait pas d'alcool (19%) et une minorité déclarait des antécédents d'allergie (15%) ou d'intoxication par des pesticides (4%). Le nombre de participants dans les dix départements d'inclusion variait entre 8 172 dans le Haut-Rhin (5% de l'étude) et 27 987 en Gironde (16%).

➤ Description selon l'exposition globale à l'agriculture

Les différentes caractéristiques recueillies à l'inclusion variaient significativement entre les participants agriculteurs et non-agriculteurs ($p < 10^{-4}$). Par comparaison avec les 23 660 participants non-agriculteurs (14% de la population d'étude ; **Tableau 9**), les 123 085 agriculteurs (72%) étaient plus âgés (65 *versus* 54 ans), plus souvent des hommes (57 *versus* 53%), avaient plus souvent un niveau de formation élémentaire (55 *versus* 21%), vivaient moins souvent en couple (71 *versus* 76%), avaient travaillé plus souvent à leur compte (61 *versus* 28%), étaient plus souvent non-fumeurs (65 *versus* 50%) et non-consommateurs d'alcool (20 *versus* 16%) et déclaraient moins souvent des antécédents d'allergie (15 *versus* 17%) mais plus souvent des antécédents d'intoxication par les pesticides (5 *versus* 1%).

Une comparaison des caractéristiques à l'inclusion des participants dont le statut vis à vis de l'exposition globale à l'agriculture est déterminé (86%) aux 23 113 participants inclassables pour cette caractéristique (14%) est présentée dans le **Tableau 46** (Annexes **6.2** page **240**). Ces participants n'ont pas fourni suffisamment d'information dans le questionnaire d'inclusion pour être classés parmi les agriculteurs ou parmi les participants aux parcours non-agricoles. Les différentes caractéristiques recueillies à l'inclusion variaient significativement entre les deux groupes comparés ($p < 10^{-4}$). Les participants inclassables étaient plus âgés (68 *versus* 63 ans), plus souvent des femmes (58 *versus* 44%), avaient plus souvent un niveau de formation élémentaire (56 *versus* 50%), vivaient plus souvent seuls (36 *versus* 29%), avaient travaillé plus souvent comme salariés (53 *versus* 44%), étaient plus souvent non-fumeurs (66 *versus* 62%) et non-consommateurs d'alcool (27 *versus* 19%) et déclaraient moins souvent des antécédents d'allergie (13 *versus* 15%) et des antécédents d'intoxication par les pesticides (2 *versus* 4%).

Tableau 9 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon l'exposition globale à l'agriculture, Agrican, 2005-2007

	Population d'étude N=170 858		Agriculteurs ^a n=123 085 (72,0%)		Non-agricoles ^a n=23 660 (14,0%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Âge à l'inclusion (n=170 858 ; 100%)						
[20-49]	36 483	(21,4)	23 502	(19,1)	10 374	(43,8)
[50-59]	27 253	(16,0)	18 730	(15,2)	5 411	(22,9)
[60-69]	34 383	(20,1)	25 176	(20,5)	4 102	(17,3)
[70-79]	47 239	(27,6)	36 159	(29,4)	2 626	(11,1)
[80-105]	25 500	(14,9)	19 518	(15,9)	1 147	(4,9)
Genre (n=170 858 ; 100%)						
Hommes	92 558	(54,2)	69 730	(56,6)	12 598	(53,2)
Femmes	78 300	(45,8)	53 355	(43,4)	11 062	(46,8)
Niveau de formation (n=158 206 ; 92,6%)						
Élémentaire	79 666	(50,4)	63 777	(55,3)	4 836	(20,9)
Secondaire	63 300	(40,0)	43 473	(37,7)	12 565	(54,2)
Supérieur	15 240	(9,6)	8 018	(7,0)	5 759	(24,9)
Situation familiale (n=165 097 ; 96,6%)						
Vivre seul	48 746	(29,5)	35 111	(29,4)	5 620	(24,1)
Vivre en couple	116 351	(70,5)	84 218	(70,6)	17 693	(75,9)
Statut professionnel (n=170 858 ; 100%)						
Salariés	77 492	(45,4)	47 621	(38,7)	17 165	(72,5)
Travailleurs indépendants	93 366	(54,6)	75 464	(61,3)	6 495	(27,5)
Statut tabagique (n=157 662 ; 92,3%)						
Non-fumeurs	98 951	(62,7)	74 617	(64,7)	11 680	(50,2)
Anciens fumeurs	42 363	(26,9)	29 984	(26,0)	7 615	(32,7)
Fumeurs	16 348	(10,4)	10 655	(9,3)	3 988	(17,1)
Consommation d'alcool (n=155 941 ; 91,3%)						
Non-consommateurs	31 427	(20,2)	22 817	(20,0)	3 565	(15,5)
Consommateurs occasionnels	60 727	(38,9)	42 543	(37,2)	10 836	(47,0)
Consommateurs réguliers	63 786	(40,9)	48 997	(42,8)	8 630	(37,5)
Antécédents d'allergie (n=142 771=83,6%)						
Non-allergiques	121 343	(85,0)	89 137	(85,1)	18 139	(83,3)
Allergiques	21 428	(15,0)	15 644	(14,9)	3 641	(16,7)
Antécédents d'intoxication par des pesticides (n=148 796 ; 87,1%)						
Sans-antécédents	143 205	(96,2)	104 101	(95,3)	23 412	(99,0)
Antécédents	5 591	(3,8)	5 104	(4,7)	248	(1,0)
Département de résidence (n=170 858, 100%)						
Doubs	11 586	(6,8)	8 720	(7,1)	1 515	(6,4)
Gironde	27 987	(16,3)	20 326	(16,4)	3 934	(16,5)
Isère	12 490	(7,3)	8 297	(6,7)	2 131	(9,0)
Loire-Atlantique	24 995	(14,6)	17 639	(14,3)	3 599	(15,2)
Manche	25 447	(14,9)	19 277	(15,7)	2 668	(11,3)
Bas-Rhin	12 353	(7,2)	8 429	(6,9)	2 287	(9,7)
Haut-Rhin	8 172	(4,8)	5 493	(4,5)	1 505	(6,4)
Somme	12 446	(7,3)	8 625	(7,0)	1 865	(7,9)
Tarn	11 213	(6,6)	8 324	(6,8)	1 296	(5,5)
Vendée	24 169	(14,2)	17 955	(14,6)	2 860	(12,1)

^a En raison de réponses incomplètes dans le questionnaire d'inclusion, 24 113 participants (14,0%) étaient inclassables au regard de l'exposition globale à l'agriculture (avoir travaillé ou non sur un des 18 types de cultures et d'élevages considérés dans l'étude). Toutes les proportions variaient significativement entre les deux groupes d'exposition (test du X² d'indépendance, p<10⁻⁴)

➤ Description par type de culture et d'élevage

Une description des caractéristiques à l'inclusion selon l'exposition globale aux cultures et/ou aux élevages est présentée dans la **Figure 15**. Globalement, les caractéristiques étaient similaires entre les éleveurs et les cultivateurs, deux catégories non exclusives, mais les différences étaient généralement plus marquées par type de culture et d'élevage (**Tableau 47** ; Annexes **6.2** page **241**). La proportion de participants de plus de 60 ans était la plus basse chez les participants ayant pratiqué la culture sous serre (47%) et la plus élevée chez les éleveurs de chevaux (84%) et la proportion d'hommes était comprise entre 43% (éleveurs de volailles) et 87% (cultivateurs de tournesols). De même, selon les types cultures ou d'élevage, la proportion de participants ayant un niveau de formation élémentaire variait entre 38% (cultivateurs de tournesols) et 70% (éleveurs de porcs), la proportion d'agriculteurs vivant seuls à l'inclusion oscillait entre 25% (cultivateurs de tournesols) et 37% (éleveurs de porcs) et la part de travailleurs indépendants était comprise entre 47% (cultivateurs de pommes de terre) et 73% (cultivateurs de colza). Les pourcentages de non-fumeurs et de non-consommateurs d'alcool les plus élevés étaient observés chez les éleveurs de volailles (73 et 23%, respectivement). À l'inverse, les pourcentages les plus bas de non-fumeurs et de non-consommateurs d'alcool étaient retrouvés chez les cultivateurs de pois et/ou féveroles (54%) et de tournesols (10%), respectivement. Enfin, concernant les antécédents d'allergie et d'intoxication par des pesticides, les proportions les plus hautes étaient observées chez les cultivateurs de pois et/ou féveroles (19 et 12%, respectivement) et les plus basses chez les éleveurs de bovins (15%) et de volailles (4%), respectivement.

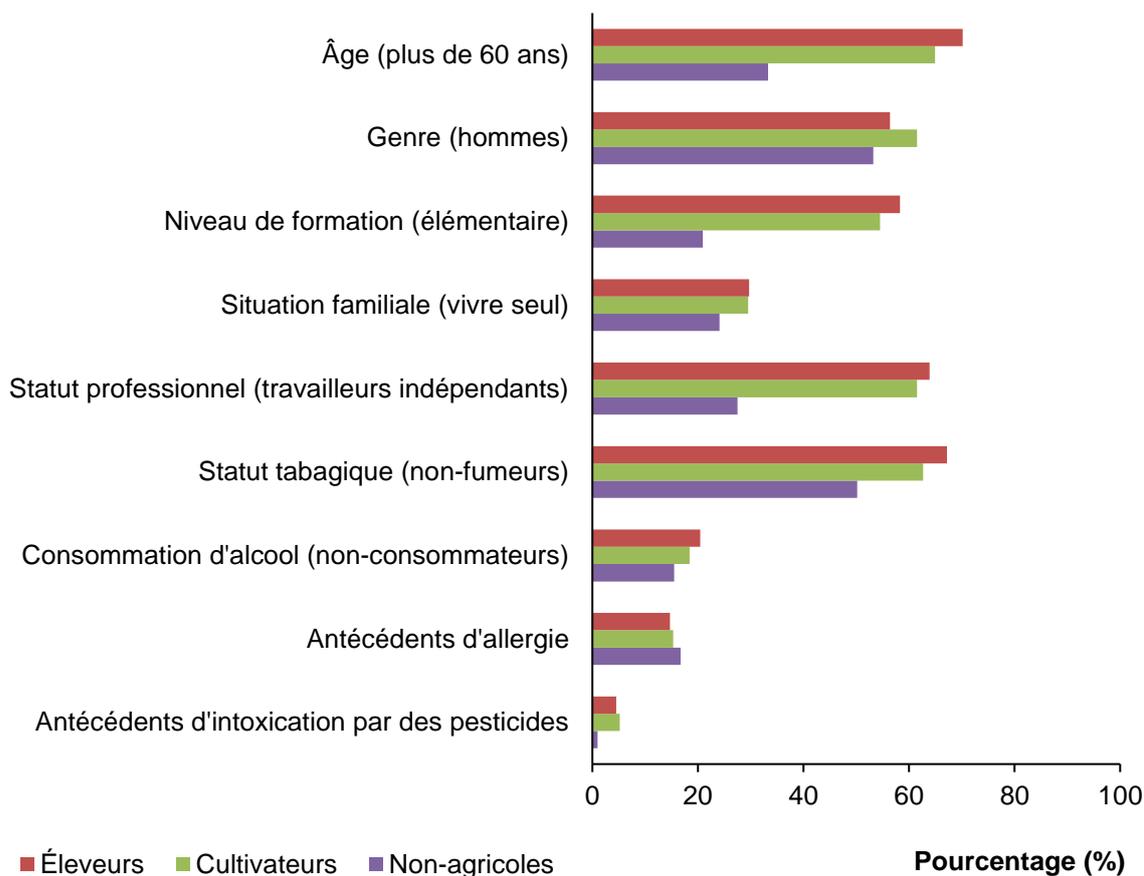


Figure 15 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon l'exposition globale aux cultures et/ou aux élevages, Agrican, 2005-2007

2.2.2 Description des données d'exposition

➤ Utilisation de pesticides par type de culture et d'élevage

La **Figure 16** présente les fréquences d'utilisateurs de pesticides par type de culture et d'élevage chez les agriculteurs (n=123 085). Les cultures les plus fréquentes sont les prairies (57%), le blé et/ou l'orge (34%) et la vigne (35%) et les élevages les plus fréquents étaient ceux de bovins (70%), de volailles (33%) et de porcs (25%). La moitié des 105 988 cultivateurs étaient utilisateurs de pesticides (traitements sur cultures et/ou de semences) et un tiers des 95 839 éleveurs avaient réalisé des traitements insecticides sur animaux. Les proportions d'utilisateurs de pesticides les plus élevées étaient observées sur les cultures de tournesols (67%), de maïs (64%), de colza (62%), de blé et/ou d'orge (58%) et de pois et/ou féverole (56%) et les plus faibles sur les élevages de chevaux (16%), de porcs (18%) et de volailles (21%).

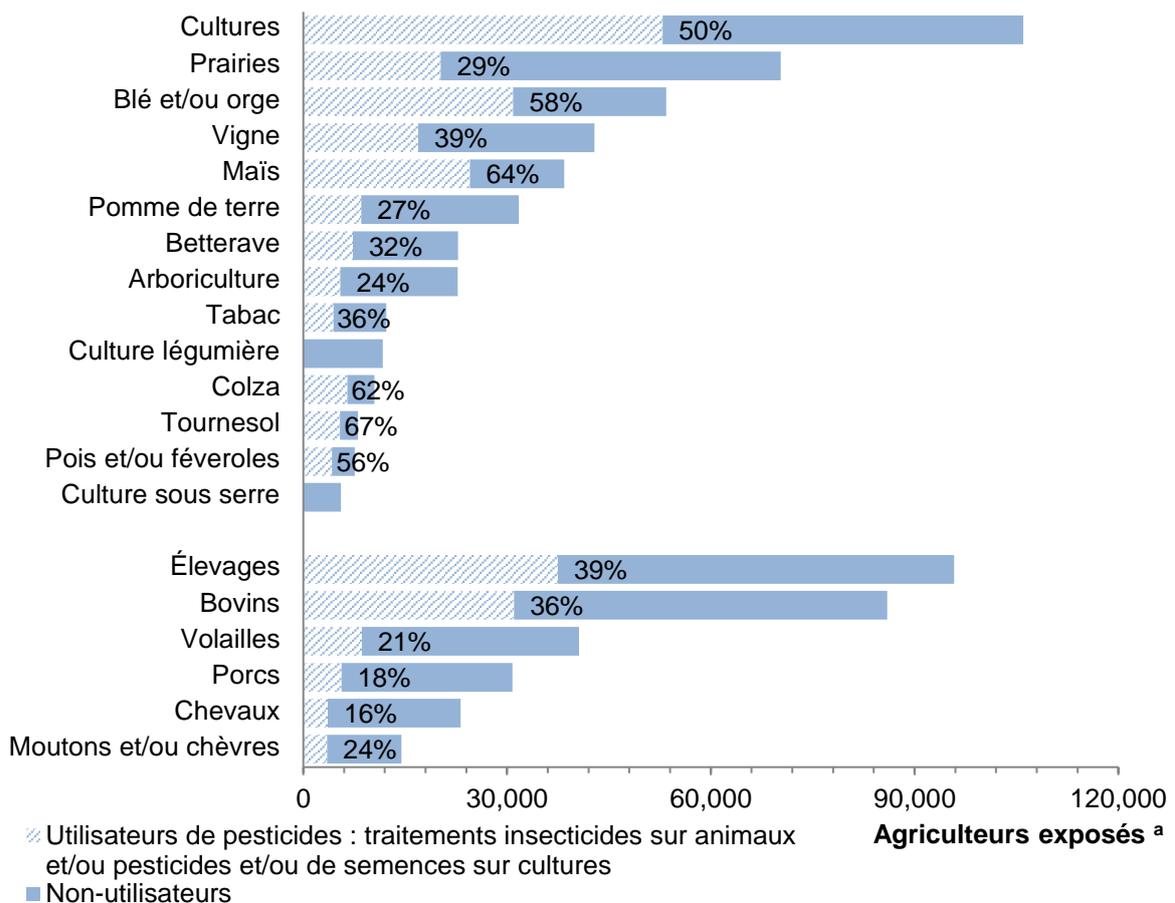


Figure 16 : Fréquences d'utilisateurs de pesticides par type de cultures et d'élevages, Agrican, 2005-2007

^a Les agriculteurs (n=123 085) peuvent être exposés à plusieurs cultures et/ou élevages. Aucune information sur l'utilisation de pesticides n'était collectée pour les cultures légumières et sous serre

➤ Description des co-expositions entre cultures et/ou élevages

En moyenne, les agriculteurs avaient travaillé sur 4 types de cultures ou d'élevages différents au cours de leur vie professionnelle ($m=4,3\pm 3,0$). Près de deux tiers des agriculteurs (64%) avaient été à la fois éleveurs et cultivateurs (Figure 17).

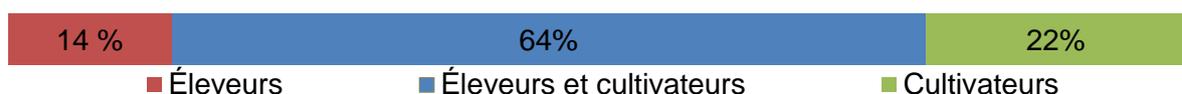


Figure 17 : Proportions d'agriculteurs co-exposés à différents types de cultures et d'élevages chez les agriculteurs, Agrican, 2005-2007

Une minorité d'éleveurs (n=42 399, 44%) et de cultivateurs (n=29 403, 28%) avaient travaillé sur un seul type de culture ou d'élevage (**Figure 18**).

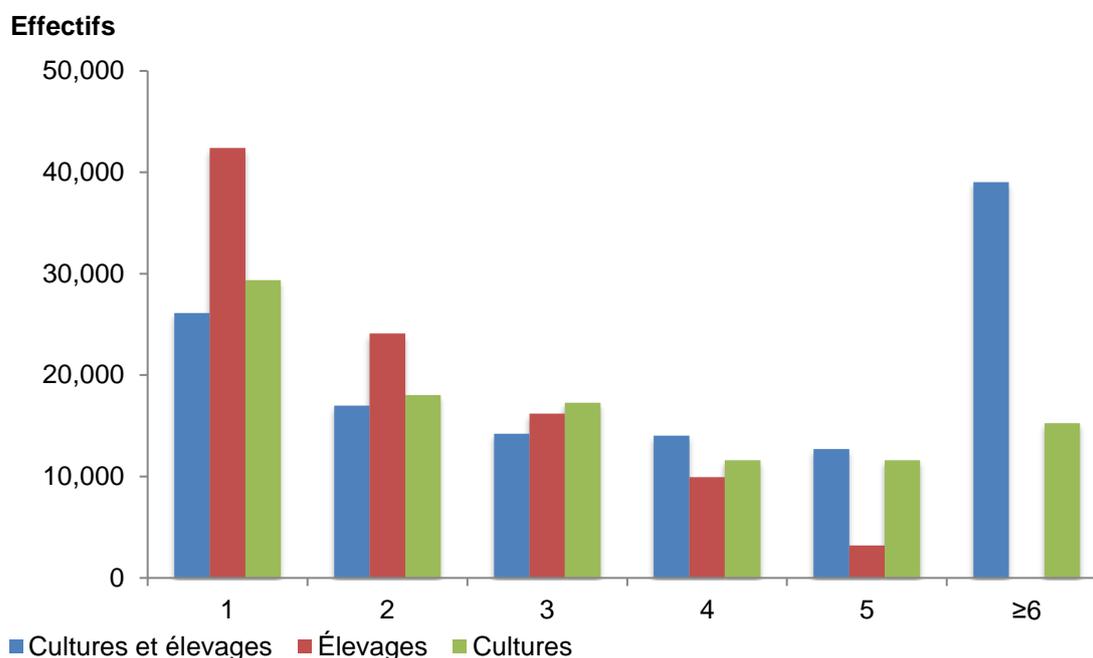


Figure 18 : Nombre de cultures et d'élevages effectués par les agriculteurs, Agrican, 2005-2007

Les corrélations entre types de cultures et d'élevages sont présentées dans le **Tableau 48** (Annexes **6.2** page **242**). Parmi les 153 couples de cultures et/ou d'élevages, 5 étaient corrélés à plus de 0,50 : maïs et blé et/ou orge ($V=0,64$), prairies et bovins (0,56), prairies et blé et/ou orge (0,55), porcs et volailles (0,54) et tournesols et colza (0,51). Les coefficients de corrélation étaient compris entre 0,40 et 0,50 pour 9 couples de cultures et/ou d'élevages et entre 0,30 et 0,40 pour 19 autres couples.

➤ **Corrélations entre cultures/élevages et départements de résidence**

Les corrélations entre types de cultures et d'élevages et départements de résidence sont présentées dans le **Tableau 49** (Annexes **6.2** page **243**). Parmi les 200 couples, un seul était corrélé à plus de 0,40 : vigne et Gironde. Les coefficients de corrélation étaient compris entre 0,30 et 0,40 pour 3 couples : pois et/ou féveroles et Somme (0,32), betteraves et Somme (0,32) et tabac et Bas-Rhin (0,30). À l'inverse, les coefficients de corrélation étaient compris entre -0,30 et 0,40 pour deux couples : élevages et Gironde (-0,37) et blé et/ou orge et Gironde (-0,32).

2.2.3 Description des participants décédés et perdus de vue

Au 31 décembre 2013, la durée du suivi moyenne était de 6,9 années ($\pm 1,7$), avec une médiane de 7,7 années et un maximum de 8,6 années. L'âge moyen à la date de dernière nouvelle était de 71 ans (± 15). Le nombre de sujets décédés était de 26 180, soit 15% de la population d'étude, et le nombre de perdus de vue était de 2018 (soit 1%).

À la date de dernière nouvelle, l'âge moyen des sujets perdus de vue était de 61 ans (± 18). La durée du suivi moyenne chez ces individus était de 3,5 ans ($\pm 1,9$). Parmi les perdus de vue, 487 participants (24%) avaient des parcours non-agricoles (24%).

À la date de décès, l'âge moyen des participants était de 81 ans (± 10) chez les hommes ($n=15\ 058$) et de 86 ans (± 9) chez les femmes ($n=11\ 122$). Seuls 860 participants étaient décédés avant l'âge de 60 ans. D'après les données du CépiDC sur les causes médicales de décès (**Tableau 10**), le décès de 143 participants (soit 0,5% de l'ensemble des décès) était lié à une tumeur du système nerveux central. Parmi ces participants, 108 (76%) étaient classés parmi les cas primitifs incidents et 35 ne l'étaient pas (tumeurs secondaires, cas prévalents, potentiel manque d'exhaustivité du recueil des cas incidents par les registres).

Tableau 10 : Causes initiales intermédiaires de décès impliquant une tumeur du système nerveux central dans la population d'étude, Agrican, 2005-2013

Causes médicales de décès (CIM-10)	Cas incidents	Participants ^a
Tumeur du système nerveux central (C70-72, D32-33, D42-43)	108	143
Décès toutes causes	141	26 180

^a Plusieurs facteurs peuvent expliquer que des participants dont le décès a impliqué une tumeur secondaire du système nerveux n'étaient pas classés parmi les cas incidents : tumeurs secondaires (métastases), cas prévalents dont le diagnostic était antérieur au 1^{er} mai 1999, défaut d'exhaustivité)

2.2.4 Description des cas incidents de tumeurs du système nerveux central

➤ Effectifs par type histologique et selon le comportement évolutif

Entre 2005 et 2013, 381 cas incidents de tumeurs du système nerveux central ont été diagnostiqués, dont 164 gliomes (43%), 134 méningiomes (35%), 40 neurinomes (11%), 18 lymphomes (4%) et 25 tumeurs diverses (**Figure 19**). Les tumeurs étaient en majorité malignes (52%) et en minorité bénignes (43%) ou à évolution imprévisible ou inconnue (5%). Les gliomes, les lymphomes et les tumeurs diverses étaient presque exclusivement des tumeurs malignes (96%) alors que les méningiomes et les neurinomes étaient presque toujours des tumeurs bénignes (92%).

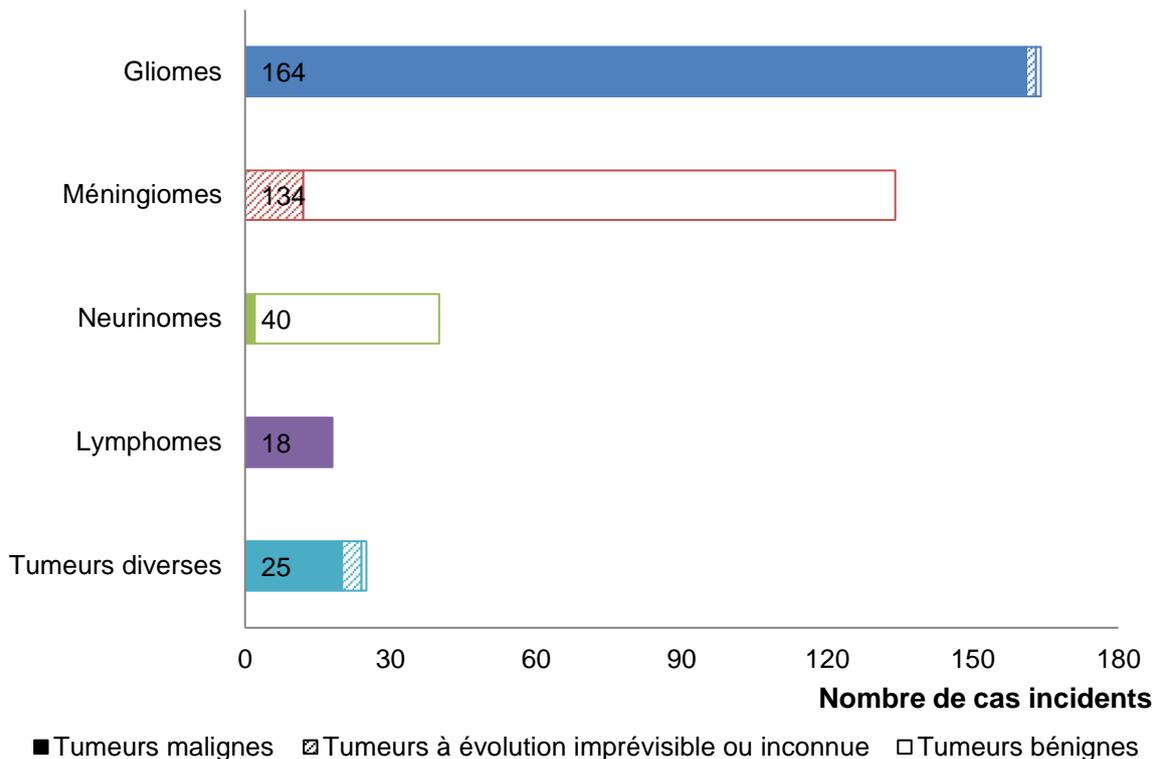


Figure 19 : Description des types histologiques et du comportement évolutif des cas incidents de tumeurs du système nerveux central, Agrican, 2005-2013

➤ **Taux d'incidence bruts, durée du suivi et caractéristiques au diagnostic**

Avec un temps de suivi cumulé de 1 175 860 personnes-années sur la période 2005-2013, le taux d'incidence brut dans la cohorte était de 32,4 [29,3-35,8] pour 100 000 personnes-années pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, de 13,9 [12,0-16,3] pour les gliomes et de 11,4 [9,6-13,5] pour les méningiomes. Les taux d'incidence bruts étaient significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes (36,2 *versus* 29,2 pour 100 000 personnes-années ; $p=0,04$) et chez les agriculteurs que chez les participants aux parcours non-agricoles (34,8 *versus* 18,9 pour 100 000 personnes-années ; $p=0,0004$).

La médiane de durée de suivi des participants présentant une tumeur du système nerveux central était de 4,0 années (minimum de 14 jours et maximum de 8 ans). La majorité des cas (61%) étaient déjà retraités lors de leur inclusion dans l'étude (contre 50% dans le reste de la population). Au moment du diagnostic, les cas incidents avaient en moyenne 72 ans (± 13) et les cas de gliomes étaient légèrement moins âgés que les cas de méningiomes (70 ± 12 et 75 ± 12 , respectivement).

➤ Causes de décès

Au 31 décembre 2013, 141 des 381 cas incidents étaient décédés (37%), dont 108 (77%) directement en lien avec la tumeur du système nerveux central (**Tableau 11**). Parmi les 94 décès recensés chez les cas incidents de gliomes, la quasi-totalité (95%) était directement lié à la tumeur. À l'inverse, parmi les 23 décès recensés chez les cas incidents de méningiomes, seuls 6 (26%) étaient directement imputables à la tumeur.

Tableau 11 : Causes de décès impliquant une tumeur du système nerveux central parmi les cas incidents, Agrican, 2005-2013

Causes médicales de décès (CIM-10)	Gliomes	Méningiomes	Autres types
Tumeur du système nerveux central (C70-72, D32-33, D42-43)	89	6	13
Décès toutes causes	94	23	24

➤ Caractéristiques générales à l'inclusion

Bien qu'un tiers des cas incidents étaient septuagénaires à l'inclusion (33%), les tumeurs du système nerveux central atteignaient toutes les tranches d'âge (**Tableau 12**). Les gliomes survenaient plus souvent chez les hommes (63%) alors que les méningiomes survenaient plus souvent chez les femmes (69%). Une majorité de cas incidents avait un niveau de formation élémentaire (55%), en particulier les cas de méningiomes (65%) et une minorité vivait seul (27%). Plus de la moitié des cas incidents avait été travailleur indépendant (55%) et était non-fumeur (64%). Un quart des cas incidents ne consommait pas d'alcool (23%) et la grande majorité ne déclarait pas d'antécédent d'allergie (83%) ou d'intoxication par les pesticides (96%). Les caractéristiques étaient globalement similaires pour les gliomes et les méningiomes.

Tableau 12 : Caractéristiques des cas incidents de tumeurs du système nerveux central à l'inclusion selon le type histologique, Agrican, 2005-2007

	Tous types n=381		Gliomes n=164 (43,0%)		Méningiomes n=134 (35,2%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Âge à l'inclusion (n=381 ; 100,0%)						
[20-49]	46	(12,1)	19	(11,6)	13	(9,7)
[50-59]	60	(15,8)	33	(20,1)	13	(9,7)
[60-69]	82	(21,5)	41	(25,0)	25	(18,7)
[70-79]	127	(33,3)	53	(32,3)	51	(38,0)
[80-105]	66	(17,3)	18	(11,0)	32	(23,9)
Genre (n=381 ; 100,0%)						
Hommes	185	(48,6)	104	(63,4)	42	(31,3)
Femmes	196	(51,4)	60	(36,6)	92	(68,7)
Niveau de formation (n=351 ; 92,1%)						
Élémentaire	192	(54,7)	71	(46,1)	77	(64,7)
Secondaire	138	(39,3)	75	(48,7)	35	(29,4)
Supérieur	21	(6,0)	8	(5,2)	7	(5,9)
Situation familiale (n=364 ; 95,5%)						
Vivre seul	98	(26,9)	39	(25,5)	42	(32,3)
Vivre en couple	266	(73,1)	114	(74,5)	88	(67,7)
Activité professionnelle (n=381 ; 100,0%)						
Actifs	149	(39,1)	69	(42,1)	41	(30,6)
Retraités	232	(60,9)	95	(57,9)	93	(69,4)
Statut professionnel (n=381 ; 100,0%)						
Salariés	170	(44,6)	61	(37,2)	67	(50,0)
Travailleurs indépendants	211	(55,4)	102	(62,8)	67	(50,0)
Statut tabagique (n=342 ; 89,9%)						
Non-fumeurs	217	(63,5)	95	(62,9)	71	(62,8)
Anciens fumeurs	95	(27,8)	43	(28,5)	31	(27,4)
Fumeurs	30	(8,8)	13	(8,6)	11	(9,8)
Consommation d'alcool (n=345 ; 90,1%)						
Non-consommateurs	80	(23,2)	35	(23,4)	30	(25,2)
Consommateurs occasionnels	112	(32,5)	41	(27,3)	43	(36,1)
Consommateurs réguliers	153	(44,3)	74	(49,3)	46	(38,7)
Antécédents d'allergie (n=324 ; 85,0%)						
Non-allergiques	268	(82,7)	124	(86,1)	90	(83,3)
Allergiques	56	(17,3)	20	(13,9)	18	(16,7)
Antécédents d'intoxication par des pesticides (n=326 ; 85,6%)						
Sans-antécédents	314	(96,3)	136	(95,1)	107	(97,3)
Antécédents	12	(3,7)	7	(4,9)	3	(2,7)
Département de résidence (n=381, 100,0%)						
Doubs	19	(5,0)	12	(7,3)	4	(3,0)
Gironde	73	(19,2)	28	(17,0)	30	(22,4)
Isère	35	(9,2)	16	(9,8)	11	(8,2)
Loire-Atlantique	70	(18,4)	26	(15,9)	24	(17,8)
Manche	55	(14,4)	27	(16,4)	18	(13,4)
Bas-Rhin	23	(6,0)	8	(4,9)	10	(7,5)
Haut-Rhin	15	(3,9)	6	(3,7)	7	(5,2)
Somme	20	(5,3)	12	(7,3)	1	(0,8)
Tarn	32	(8,4)	12	(7,3)	17	(12,7)
Vendée	39	(10,2)	17	(10,4)	12	(9,0)

➤ **Corrélations entre comportements évolutifs et départements de résidence**

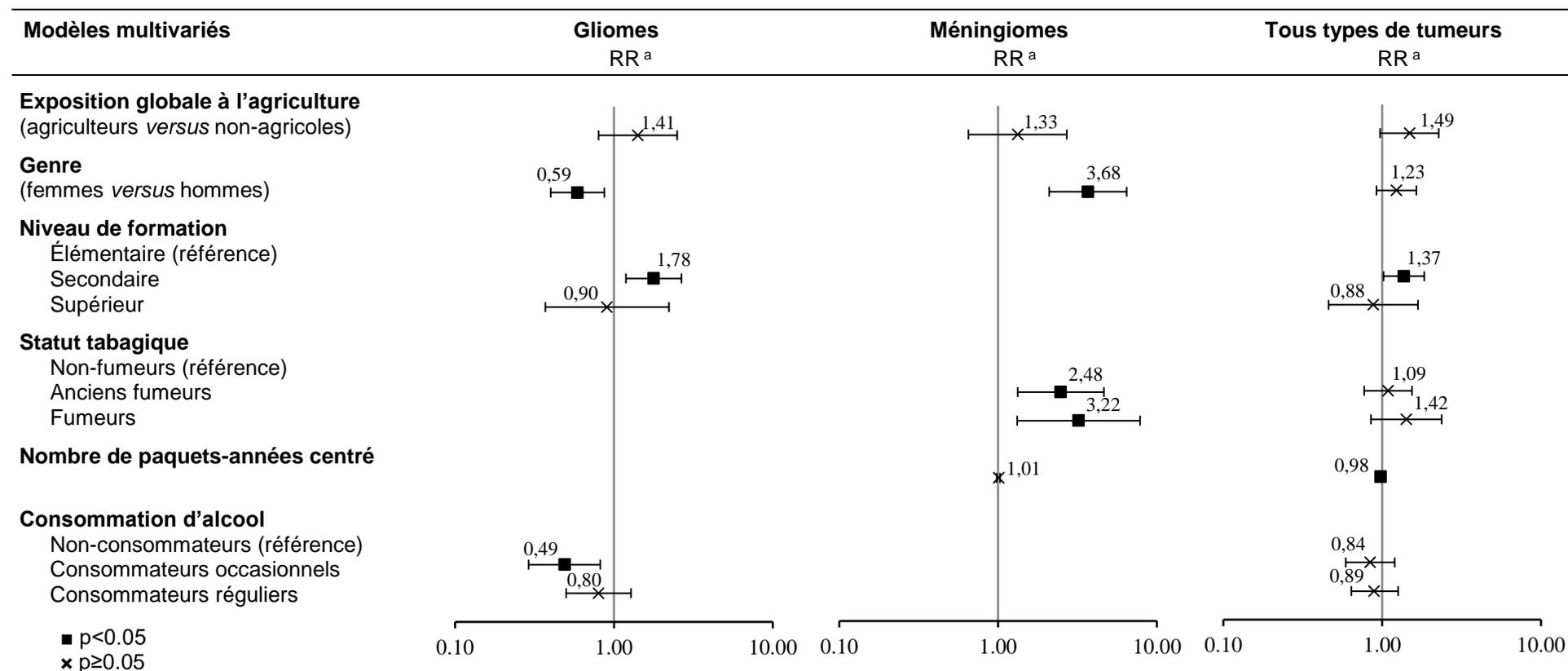
L'enregistrement des tumeurs non malignes du système nerveux est recommandé au niveau international depuis le début des années 2000 et les registres de cancers se sont progressivement adaptés à ces recommandations mais le repérage de ces tumeurs du système nerveux central par les registres généraux des cancers est confronté à difficultés spécifiques. Pour détecter une éventuelle hétérogénéité du recueil en fonction des centres, les corrélations entre comportements évolutifs et départements de résidence sont présentées dans le **Tableau 50** (Annexes **6.2** page **244**). Parmi les 27 couples, aucun n'était corrélé à plus 0,30. Les niveaux de corrélation minimum et maximum étaient observés pour la Somme, respectivement avec les tumeurs bénignes (-0,13) et les tumeurs malignes (0,15). Les autres coefficients de corrélation étaient compris entre -0,10 et 0,10. Le taux d'incidence (TI) brut des tumeurs bénignes observé dans le département de la Somme (TI=3,6 [1,2-11,1] pour 100 000 personne-années) était significativement moins élevé que celui des autres départements (TI=14,6 [12,5-17,0] pour 100 000 personnes-années ; p=0,002), à la différence des taux d'incidence des tumeurs malignes qui étaient similaires dans la Somme (TI=20,3 [12,6-32,7]) pour 100 000 personnes-années) et dans les autres départements (TI=16,8 [14,6-19,5] pour 100 000 personnes-années ; p=0,47 ; données non présentées).

2.2.5 Analyse du rôle des expositions aux cultures et aux élevages

➤ **Variables d'ajustement**

À l'issue des cinq étapes de sélection, les variables d'ajustement retenues pour l'ensemble des analyses étaient le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes ; **Tableau 13**). Les gliomes survenaient le plus souvent chez les hommes ayant un niveau de formation secondaire et la consommation d'alcool de manière occasionnelle était associée négativement à la survenue d'une tumeur. Les méningiomes survenaient généralement chez les femmes et le tabagisme était fortement associé à une augmentation de risque, plus marquée chez les fumeurs à l'inclusion que chez les anciens fumeurs.

Tableau 13 : Analyses multivariées présentant les variables d'ajustement sélectionnées à l'issue des procédures descendantes selon l'exposition globale à l'agriculture en modélisant les risques des tumeurs du système nerveux central, Agrican, 2005-2013



^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes)

➤ Rôle des expositions aux cultures

Des augmentations de risque de tumeurs du système nerveux central comprises entre 1,10 et 2,06 étaient observées pour toutes les cultures (**Tableau 14**) à l'exception de la culture de tabac (RR=0,73 [0,44-1,22]). Ces augmentations de risque atteignaient le seuil de significativité statistique chez les cultivateurs de pois et/ou féveroles (RR=2,06 [1,26-3,35]), de betteraves (RR=1,72 [1,23-2,41]) et de pommes de terre (RR=1,48 [1,07-2,03]) et étaient à la limite du seuil chez les cultivateurs en général (RR=1,49 [0,97-2,27]) et chez les viticulteurs et les cultivateurs de prairies, de blé et/ou d'orge et de colza ($p < 0,20$).

Les résultats étaient similaires par type histologique, où des augmentations de risque de gliomes statistiquement significatives ont été observées chez les cultivateurs de betteraves (RR=1,64 [1,03-2,60]), de pommes de terre (RR=1,56 [1,01-2,39]) et de prairies (RR=1,68 [1,09-2,59]) et des associations à la limite du seuil de significativité statistique étaient observées chez les arboriculteurs et les cultivateurs de blé et/ou d'orge. Concernant les méningiomes, les rapports des risques instantanés étaient compris entre 1,10 et 2,13 pour 6 des 9 cultures étudiées et des augmentations de risque à la limite du seuil de significativité statistique ($p < 0,20$) étaient observées chez les cultivateurs de tournesols et de betteraves.

➤ Rôle des expositions aux élevages

L'étude de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central a fait apparaître des augmentations de risque modérées comprises entre 1,25 et 1,53 chez les éleveurs (**Tableau 14**). Les associations étaient toutes positives, soit statistiquement significatives ($p < 0,05$: éleveurs de moutons et/ou de chèvre, de chevaux et de volailles) soit à la limite du seuil de significativité ($p < 0,20$: éleveurs de bovins et de porcs).

Des résultats analogues étaient observés dans les analyses par type histologique mais aucune association n'atteignait le seuil de significativité statistique. Des augmentations de risque modérées étaient observées chez les éleveurs en général pour les gliomes et chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres, de porcs et de chevaux pour les méningiomes.

Tableau 14 : Expositions professionnelles vie entière aux types de cultures et d'élevages et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013

	Population d'étude		Tous types		Gliomes			Méningiomes		
	N	n	n _E (%)	RR ^a (IC 95%)	n	n _E (%)	RR ^a (IC 95%)	n	n _E (%)	RR ^a (IC 95%)
Cultivateurs	116 334	249	249 (84,3)	1,45 ^b (0,99-2,14)	128	101 (84,9)	1,32 (0,78-2,22)	88	72 (81,8)	1,20 (0,63-2,28)
Prairies	108 845	231	150 (64,9)	1,35 ^b (0,99-1,83)	119	79 (71,2)	1,68 (1,09-2,59)	80	47 (58,8)	1,10 (0,66-1,83)
Vigne	102 450	200	82 (41,0)	1,24 ^b (0,92-1,68)	111	37 (40,7)	1,13 (0,74-1,73)	75	31 (41,3)	1,14 (0,70-1,85)
Maïs	100 818	196	74 (37,8)	1,23 (0,89-1,71)	91	41 (43,2)	1,29 (0,84-1,97)	69	20 (29,0)	1,04 (0,59-1,84)
Blé et/ou orge	103 793	201	102 (50,8)	1,25 ^b (0,91-1,72)	95	54 (56,8)	1,38 ^b (0,89-2,12)	71	29 (40,9)	0,86 (0,51-1,46)
Pois et/ou féverole	92 575	171	19 (11,1)	2,06 (1,26-3,35)	95	54 (56,8)	1,51 (0,75-3,05)	61	4 (6,6)	
Betterave	96 384	188	60 (31,9)	1,72 (1,23-2,41)	95	29 (32,6)	1,64 (1,03-2,60)	68	21 (30,9)	1,48 ^b (0,85-2,58)
Tournesol	93 455	174	17 (9,8)	1,23 (0,69-2,19)	89	8 (9,9)	1,10 (0,52-2,30)	64	6 (9,4)	2,13 ^b (0,89-5,06)
Colza	93 754	176	20 (11,4)	1,41 ^b (0,86-2,30)	81	12 (14,6)	1,39 (0,75-2,60)	64	4 (6,3)	
Tabac	102 536	207	17 (8,2)	0,73 (0,44-1,22)	82	11 (11,1)	1,00 (0,53-1,88)	68	4 (5,9)	
Pomme de terre	96 848	200	79 (39,5)	1,48 (1,07-2,03)	99	40 (40,0)	1,56 (1,01-2,39)	67	28 (41,8)	1,12 (0,65-1,93)
Arboriculture	76 647	150	47 (31,3)	1,10 (0,75-1,61)	100	28 (35,0)	1,40 ^b (0,87-2,24)	45	13 (28,9)	0,66 (0,31-1,43)
Culture légumière	91 535	180	24 (13,3)	1,20 (0,76-1,88)	80	10 (11,2)	0,96 (0,49-1,85)	61	6 (9,8)	
Culture sous serre	90 376	175	10 (5,7)	1,12 (0,57-2,19)	89	5 (5,8)	1,09 (0,44-2,70)	62	4 (6,5)	
Éleveurs	115 656	253	200 (79,1)	1,40 ^b (0,99-1,99)	86	99 (81,2)	1,53 ^b (0,96-2,45)	87	66 (75,9)	1,20 (0,66-2,18)
Bovins	113 564	243	175 (72,0)	1,25 ^b (0,91-1,71)	122	85 (72,7)	1,22 (0,76-1,86)	85	59 (69,4)	1,15 (0,67-1,98)
Moutons et/ou chèvres	90 295	189	41 (21,7)	1,53 (1,05-2,23)	117	17 (18,3)	1,28 (0,75-2,19)	64	16 (25,0)	1,74 ^b (0,96-3,17)
Porcs	94 461	200	72 (36,0)	1,25 ^b (0,90-1,72)	93	29 (30,9)	0,97 (0,61-1,54)	71	31 (43,7)	1,48 ^b (0,88-2,50)
Chevaux	91 286	179	57 (31,8)	1,53 (1,07-2,18)	94	27 (31,4)	1,30 (0,80-2,12)	63	21 (33,3)	1,61 ^b (0,89-2,88)
Volailles	96 085	199	93 (46,7)	1,38 (1,00-1,90)	86	39 (41,5)	1,15 (0,74-1,80)	72	38 (52,8)	1,35 (0,78-2,32)
Utilisateurs de pesticides^c	78 936	172	142 (82,6)	1,84 (1,17-2,91)	94	74 (84,1)	1,89 (1,03-3,47)	55	42 (76,4)	1,40 (0,63-3,09)
Traitements sur cultures	72 690	155	116 (74,8)	1,87 (1,20-2,91)	88	62 (77,5)	1,78 ^b (0,99-3,21)	48	32 (66,7)	1,37 (0,64-2,94)
Traitements sur animaux	68 540	134	81 (60,5)	1,46 ^b (0,97-2,18)	80	45 (66,2)	1,63 ^b (0,96-2,78)	45	24 (53,3)	1,39 (0,68-2,83)

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant (n_E≥5), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% (p<0,05) ; ^b 0,05<p<0,20 ; ^c Utilisateurs de pesticides : réalisation de traitements pesticides sur cultures et/ou de semences et/ou de traitements insecticides sur animaux

➤ Rôle des expositions directes aux pesticides

Les participants ayant appliqué des pesticides sur des cultures, des semences ou des animaux avaient significativement plus de risque de développer une tumeur du système nerveux central (RR=1,84 [1,17-2,91]) que les autres participants (**Tableau 14**). L'augmentation de risque était plus marquée chez les cultivateurs (RR=1,87 [1,20-2,91]) que chez les éleveurs où elle n'atteignait pas le seuil de significativité statistique (RR=1,46 [0,97-2,18]).

Une augmentation de risque de gliomes du même ordre de grandeur était observée chez les utilisateurs de pesticides sur culture et/ou élevage (RR=1,89 [1,03-3,47]). Concernant les méningiomes, l'augmentation de risque était moins marquée et non significative (RR=1,40 [0,63-3,09]).

➤ Calculs de puissance *a posteriori*

Les résultats des différents scénarii de calculs de puissance *a posteriori* sont présentés dans le **Tableau 51** (Annexes **6.2** page **245**). En utilisant les valeurs médianes des paramètres observés dans les analyses principales ($\alpha=0,05$; $N=94\ 461$; $p_E=27,2\%$; $RR=1,35$), la puissance statistique ($1-\beta$) était de 45% pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central ($p_{cas}=2,0\%$), de 23% pour les gliomes ($p_{cas}=0,9\%$) et de 17% pour les méningiomes ($p_{cas}=0,6\%$).

La puissance dépendait fortement des valeurs des rapports des risques instantanés : elle était inférieure à 20% pour des valeurs inférieures à 1,17 (respectivement 16, 9 et 8% pour tous types, gliomes et méningiomes) et supérieure à 70% pour des valeurs supérieures à 2,13 (100, 87 et 70%). Les autres paramètres testés impactaient également la puissance, mais de manière moins marquée, notamment la taille de l'échantillon (de 14 à 53%), la proportion de sujets exposés (de 8 à 40%) et le risque de première espèce (27 à 58%).

➤ Analyses de sensibilité évaluant l'impact des co-expositions

Le **Tableau 15** présente la synthèse des trois analyses de sensibilité concernant le rôle de l'exposition aux cultures et aux élevages dans la survenue des tumeurs du système nerveux central. Les résultats de ces analyses ont été comparés à ceux des analyses principales avec la VR exprimée en pourcentage.

Le premier type d'analyses de sensibilité consistait à répéter les analyses principales en effectuant un ajustement supplémentaire sur les co-expositions aux autres types de cultures et d'élevages (**Tableau 52** en Annexes **6.2** page **246**). La prise en compte des co-expositions induisait des diminutions très faibles des forces d'association (-5% en moyenne, $VR < 20\%$ à l'exception de l'association entre gliomes et exposition aux cultures, diminuée de 27%). Les associations significatives observées dans les analyses principales avec l'ensemble des tumeurs du système nerveux central étaient toujours présentes dans les analyses de sensibilité chez les cultivateurs de pois et/ou féveroles, de betteraves et de

pommes de terre, chez les applicateurs de pesticides sur culture et/ou semences et chez les éleveurs de chevaux (les autres devenaient à la limite du seuil de significativité statistique : $p < 0,20$). En revanche, aucune association n'atteignait le seuil de significativité statistique dans les analyses restreintes aux gliomes et aux méningiomes.

Tableau 15 : Synthèse des analyses de sensibilité réalisées dans le cadre de l'étude des types de cultures et d'élevages, Agrican, 2005-2013

	Tous types			Gliomes			Méningiomes		
	VR _I	VR _{II}	VR _{III}	VR _I	VR _{II}	VR _{III}	VR _I	VR _{II}	VR _{III}
Cultivateurs	-10,7	8,1	-27,3	-27,4	12,4	-43,9	-4,5	10,5	-28,1
Prairies	-1,8	24,7	-10,3	-3,9	7,3	-4,8	-3,4	20,8	-10,5
Vigne	-1,0	36,8	-7,4	-1,7	36,3	-7,6	-0,8	38,4	-4,1
Maïs	-6,5	13,5	-6,0	-5,6	31,6	-9,0	-7,6	21,3	-2,6
Blé et/ou orge	-7,2	25,3	-7,5	-3,6	20,4	-8,6	-10,9	36,5	-7,1
Pois et/ou féverole	-3,2	46,7	-3,1	-3,6	79,6	-5,7			
Betterave	-3,6	37,8	-5,9	-3,7	27,6	-7,2	-5,4	64,8	-5,5
Tournesol	-5,1	27,8	-3,8	-5,6	40,9	-8,5	-4,6	54,0	2,9
Colza	-4,7	32,8	-3,4	-5,4	67,6	-7,5			
Tabac	-3,3	61,7	-6,4	-5,4	33,8	-7,0			
Pomme de terre	-5,2	26,6	-8,7	-7,1	13,6	-8,7	-6,6	49,5	-8,7
Arboriculture	-7,0	28,9	-10,4	-10,2	20,4	-11,4	-5,3	22,4	-6,7
Culture légumière	-5,5	47,3	-6,3	-6,5	50,1	-7,7	-5,0	67,8	-4,0
Culture sous serre	-2,8	31,8	-3,7	-2,9	45,5	-6,1			
Éleveurs	-6,4	9,6	-12,9	-6,2	6,6	-7,4	-4,4	6,8	-12,3
Bovins	5,1	21,7	-15,4	-8,0	27,3	-17,	9,9	27,3	-13,6
Moutons et/ou chèvres	-6,5	44,8	-6,9	-7,6	72,4	-7,5	-3,7	43,7	-2,7
Porcs	-6,3	32,1	-9,0	-8,8	50,1	-9,2	-4,4	24,2	-7,2
Chevaux	-5,4	37,3	-7,4	-4,7	28,5	-9,1	-3,2	31,4	-1,1
Volailles	-4,1	24,0	-7,6	-6,4	25,2	-7,4	0,7	34,7	-7,2
Utilisateurs de pesticides^d									
Traitements sur cultures	1,9	8,7	-17,4	-2,0	12,5	-32,4	-0,7	9,2	-23,7
Traitements sur animaux	-13,0	10,0	-9,3	-16,2	7,8	-4,2	-6,6	10,9	-12,4
Moyenne	-4,6	30,0	-8,9	-6,9	33,6	-10,8	-3,8	33,2	-7,0
Médiane	-5,2	28,9	-7,5	-5,6	28,5	-7,7	-4,5	31,4	-6,1
Minimum	-13,0	8,7	-27,3	-27,4	6,6	-43,9	-10,9	6,8	-28,1
Maximum	5,1	61,7	-3,1	-1,7	79,6	-4,2	9,9	67,8	3,7

Les résultats des analyses de sensibilité (RRs) ont été comparés à ceux des analyses principales (RRp) avec la VR exprimée en pourcentage et calculée grâce à la formule suivante : $VR = (RRs - RRp) / RRp$; Une VR est en gras lorsque l'association correspondante est significative au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; Trois types d'analyses de sensibilité ont été réalisées : I) analyses ajustées sur les co-expositions aux autres cultures et/ou élevages, II) analyses avec un groupe de référence unique constitué par les participants aux parcours non-agricoles, III) analyses excluant les participants aux parcours non-agricoles des groupes de référence

Dans la deuxième analyse de sensibilité, les risques de tumeurs du système des agriculteurs étaient calculés par comparaison avec un groupe de référence unique constitué des participants aux parcours non-agricoles (**Tableau 53** en Annexes **6.2** page **247**). Toutes les associations étaient augmentées de 32% en moyenne, entre 7% pour l'association gliomes et élevages et 80% pour l'association gliomes et culture de pois et/ou féverole. Toutes les augmentations de risque significatives identifiées dans les analyses principales étaient retrouvées (à l'exception des associations entre gliomes et culture de prairies ou de pommes de terre) et certaines associations à la limite du seuil de significativité statistique dans les analyses principales devenaient significatives, notamment pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (cultures en général, viticulture et culture de prairies) et pour les gliomes (culture de pois et/ou féverole et élevage de moutons et/ou de chèvres). Malgré des risques de méningiomes parfois doublés ($RR > 2$ chez les cultivateurs de betteraves et de tournesols et chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres et de chevaux), aucune association n'atteignait le seuil de significativité statistique avec les méningiomes.

La troisième analyse de sensibilité était restreinte aux agriculteurs (**Tableau 54** en Annexes **6.2** page **248**). L'exclusion des participants aux parcours non-agricoles induisait globalement de modestes diminutions des associations (-9% en moyenne), le plus souvent inférieures à 20% (à l'exception des associations chez les cultivateurs et les utilisateurs de pesticides sur culture diminuées respectivement de 17 à 44%). Seules deux augmentations de risque de tumeurs du système nerveux central statistiquement significatives persistaient dans ces analyses restreintes aux agriculteurs, chez les cultivateurs de pois et/ou féveroles et les cultivateurs de betteraves. Les autres augmentations de risque significatives détectées dans les analyses principales restaient à la limite du seuil de significativité statistique ($p < 0,20$; à l'exception de l'association entre gliomes et utilisateurs de pesticides sur culture).

2.2.6 Rôle des durées d'exposition aux cultures et aux élevages

Le lien entre les durées d'exposition aux cultures et aux élevages et la survenue de tumeurs du système nerveux central est présenté dans le **Tableau 16**. Une augmentation linéaire et statistiquement significative du risque de tumeurs du système nerveux central a été observée avec la durée d'exposition chez les cultivateurs de blé et/ou d'orge ($RR_{10a} = 1,22$ [1,01-1,47]). D'autres augmentations de risque linéaires avec la durée d'exposition ont été observées, à la limite du seuil de significativité statistique, notamment chez les utilisateurs de pesticides, chez les cultivateurs de betteraves, de pommes de terre et d'arbres fruitiers, et chez les éleveurs de porcs et de volailles ($p < 0,20$; augmentations de risque comprises entre 16 et 21% pour 10 années d'exposition supplémentaires à ces cultures et/ou élevages).

Tableau 16: Durée des expositions professionnelles vie entière aux types de cultures et d'élevages et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013

	Agriculteurs exposés		Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	N	m ^a	n _E	RR _{10a} ^b (IC 95%)	n _E	RR _{10a} ^b (IC 95%)	n _E	RR _{10a} ^b (IC 95%)
Cultivateurs	61 724	27,7 (15,7)	148	1,09 (0,97-1,23)	72	1,15 (0,75-1,35)	47	1,01 (0,84-1,23)
Prairies	38 626	26,6 (15,0)	97	1,06 (0,91-1,22)	51	1,02 (0,84-1,23)	31	1,16 (0,90-1,50)
Vigne	21 583	24,9 (15,9)	54	1,08 (0,90-1,30)	29	1,07 (0,84-1,37)	15	0,96 (0,69-1,35)
Blé et/ou orge	27 736	24,6 (14,2)	29	1,22 (1,01-1,47)	37	1,05 (0,83-1,33)	19	1,59 (1,09-2,33)
Pois et/ou féverole	3 400	15,3 (11,7)	12	1,01 (0,63-1,61)	6	0,61 (0,27-1,37)	4	
Betterave	10 450	21,5 (14,3)	38	1,21 (0,95-1,53)	18	0,95 (0,68-1,34)	13	1,50 (0,98-2,28)
Tournesol	4 445	14,8 (10,6)	8	0,92 (0,45-1,89)	4	1,07 (0,48-2,41)	2	
Colza	5 441	14,7 (11,8)	12	1,02 (0,65-1,59)	9	0,88 (0,50-1,55)	2	
Pomme de terre	14 473	25,7 (17,2)	55	1,16 (0,99-1,37)	27	1,20 (0,96-1,49)	20	1,11 (0,84-1,47)
Arboriculture	8 376	24,2 (17,6)	25	1,24 (0,95-1,63)	15	1,27 (0,94-1,71)	8	0,76 (0,44-1,32)
Éleveurs	56 126	27,5 (15,7)	147	1,05 (0,93-1,18)	72	1,03 (0,88-1,21)	46	1,12 (0,92-1,37)
Bovins	50 771	26,3 (15,2)	129	1,04 (0,92-1,18)	63	0,98 (0,83-1,16)	42	1,12 (0,90-1,39)
Moutons et/ou chèvres	6 334	18,7 (14,1)	25	1,01 (0,74-1,38)	11	1,15 (0,75-1,74)	9	0,98 (0,60-1,59)
Porcs	13 836	20,3 (14,4)	49	1,17 (0,94-1,44)	18	0,86 (0,60-1,25)	22	1,40 (1,03-1,90)
Chevaux	9 705	16,9 (12,0)	33	1,00 (0,74-1,34)	12	0,79 (0,45-1,36)	9	1,25 ^c (0,77-2,04)
Volailles	15 909	24,5 (17,2)	50	1,14 (0,96-1,37)	20	1,24 (0,94-1,64)	20	1,14 (0,87-1,49)
Utilisateurs de pesticides^d	37 913	26,7 (14,5)	88	1,14 (0,97-1,35)	48	1,10 (0,89-1,37)	24	1,22 (0,90-1,65)
Traitements sur cultures	32 730	26,2 (14,4)	79	1,15 (0,97-1,37)	43	1,16 (0,92-1,46)	21	1,12 (0,81-1,55)
Traitements sur animaux	17 777	24,8 (13,3)	38	1,21 (0,92-1,59)	22	0,91 (0,65-1,27)	11	1,85 (1,09-3,15)

^a Durée moyenne d'exposition en années (écart-type) ; ^b Rapports des risques instantanés comparant les durées d'exposition des agriculteurs exposés aux types de cultures et d'élevages étudiés, estimés pour 10 années, dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant (n_E≥5), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% (p<0,05) ; ^c Utilisateurs de pesticides : réalisation de traitements pesticides sur cultures et/ou de semences et/ou de traitements insecticides sur animaux

Concernant les gliomes, aucune association significative avec la durée d'exposition n'a été trouvée mais des augmentations de risque non significatives ($p < 0,20$) ont été observées chez les utilisateurs de pesticides, chez les cultivateurs de pommes de terre et d'arbres fruitiers et chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres et de volailles ($p < 0,20$; RR_{10a} compris entre 1,15 et 1,27).

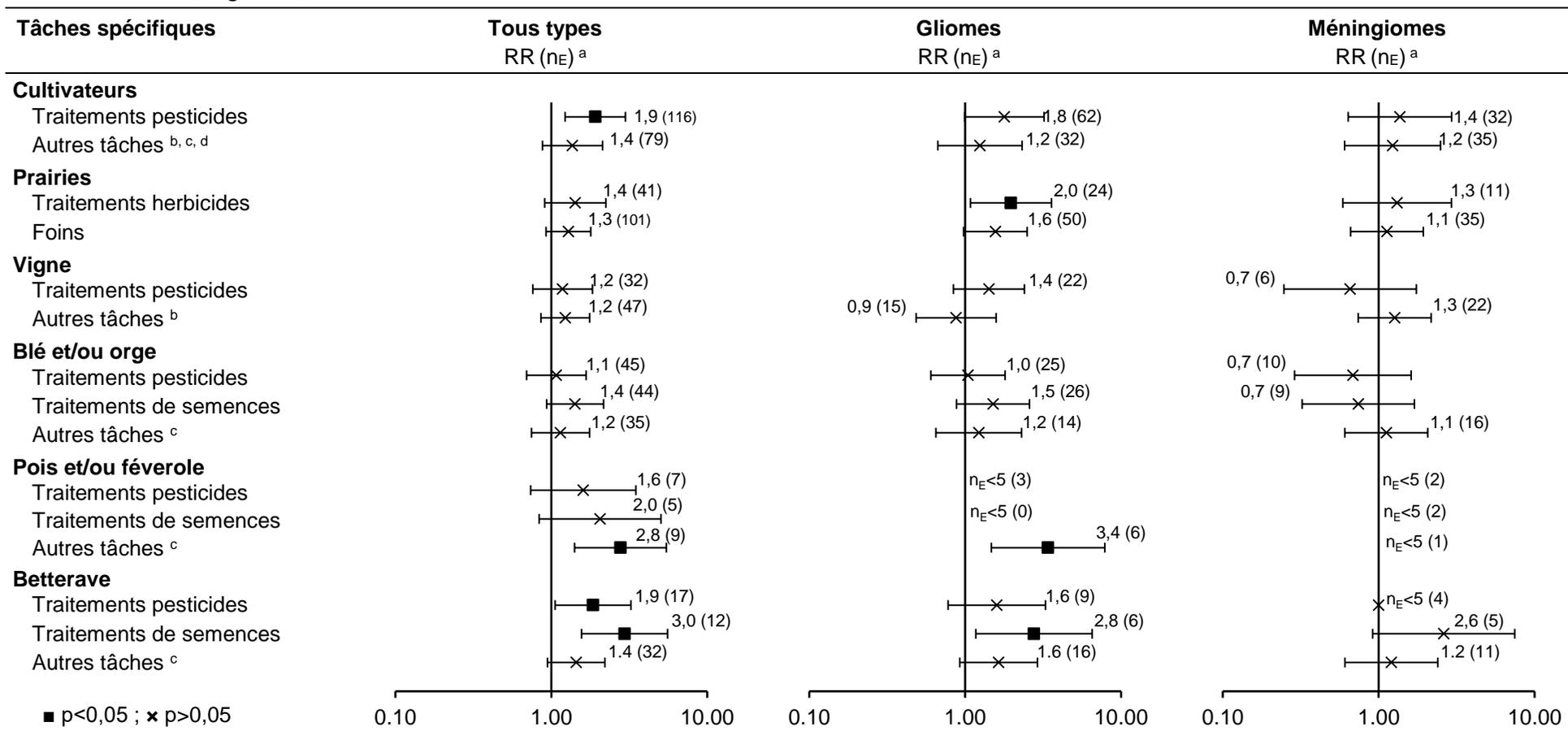
Malgré un nombre de cas exposés limité, les analyses sur les méningiomes ont fait apparaître trois fortes augmentations de risque statistiquement significatives avec la durée d'exposition chez les utilisateurs de pesticides sur animaux ($RR_{10a}=1,85$ [1,09-3,15] ; $n_E=11$), chez les cultivateurs de blé et/ou d'orge ($RR_{10a}=1,59$ [1,09-2,33] ; $n_E=19$) et chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres ($RR_{10a}=1,40$ [1,03-1,90] ; $n_E=22$). Une forte augmentation de risque à la limite du seuil de significativité statistique a été trouvée avec la durée d'exposition chez les cultivateurs de betteraves ($RR_{10a}=1,50$ [0,98-2,28] ; $n_E=13$).

2.2.7 Rôle des tâches réalisées sur les cultures et les élevages

➤ Rôle des tâches réalisées sur les cultures

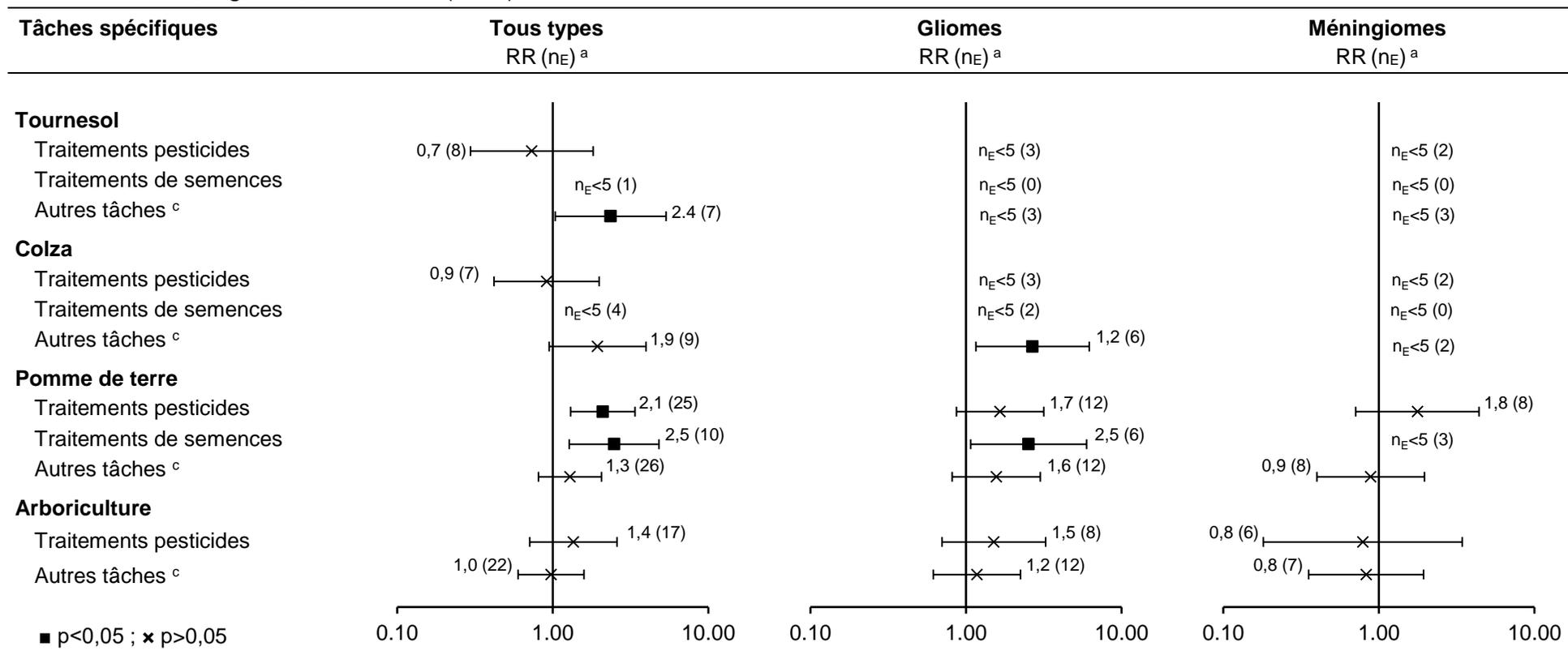
Le **Tableau 17** présente les risques de tumeurs du système nerveux central selon la réalisation de tâches spécifiques par les cultivateurs. Une forte augmentation de risque statistiquement significative a été trouvée chez les cultivateurs ayant réalisé des tâches de traitement avec des pesticides ($RR=1,91$ [1,23-2,99]) alors qu'une augmentation de risque moins marquée et non significative a été observée chez les cultivateurs ayant réalisé exclusivement des tâches n'impliquant pas d'exposition directe aux pesticides ($RR=1,37$ [0,88-2,13]). Des résultats similaires ont été obtenus chez les cultivateurs de pommes de terre pour lesquels des excès de risques importants ont été détectés chez les cultivateurs ayant traité les cultures ($RR=2,10$ [1,30-3,38]) et/ou les semences ($RR=2,48$ [1,28-4,82]) mais pas chez ceux ayant réalisé uniquement tâches de plantation et/ou de récoltes ($RR=1,28$ [0,81-2,06]). De même, pour les cultivateurs de betteraves, les augmentations des risques atteignaient le seuil de significativité statistique chez ceux ayant réalisé les traitements pesticides ($RR=1,85$ [1,06-3,24]) et/ou de semences ($RR=2,95$ [1,56-5,57]) mais pas chez ceux ayant réalisé uniquement les semis et/ou les moissons ($RR=1,44$ [0,95-2,21]).

Tableau 17 : Expositions professionnelles vie entière aux tâches spécifiques des types de cultures et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013



Suite page suivante

Tableau 17 : Expositions professionnelles vie entière aux tâches spécifiques des types de cultures et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013 (suite)



^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant (n_E≥5), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes) ; ^b Autres tâches sur vigne : petites façons (taille et autres travaux manuels), vendange/cueillette, travail au chai, entretien espaces verts ; ^c Autres tâches sur cultures de blé et/ou d'orge, de pois et/ou féverole, de betterave, de tournesol, de colza et pomme de terre : semis ou plantation, moissons/récoltes ; ^d Autres tâches en arboriculture : taille et cueillette et/ou récoltes

Des résultats inverses (*i. e.* associations positives significatives observées uniquement chez les cultivateurs ayant réalisé des tâches n'impliquant pas d'exposition directe aux pesticides) étaient obtenus chez les cultivateurs de pois et/ou féveroles (RR=2,78 [1,41-5,47]) et de tournesols (RR=2,35 [1,04-5,35]) mais le nombre de cas exposés pour ces deux cultures était très limité ($n_E < 10$).

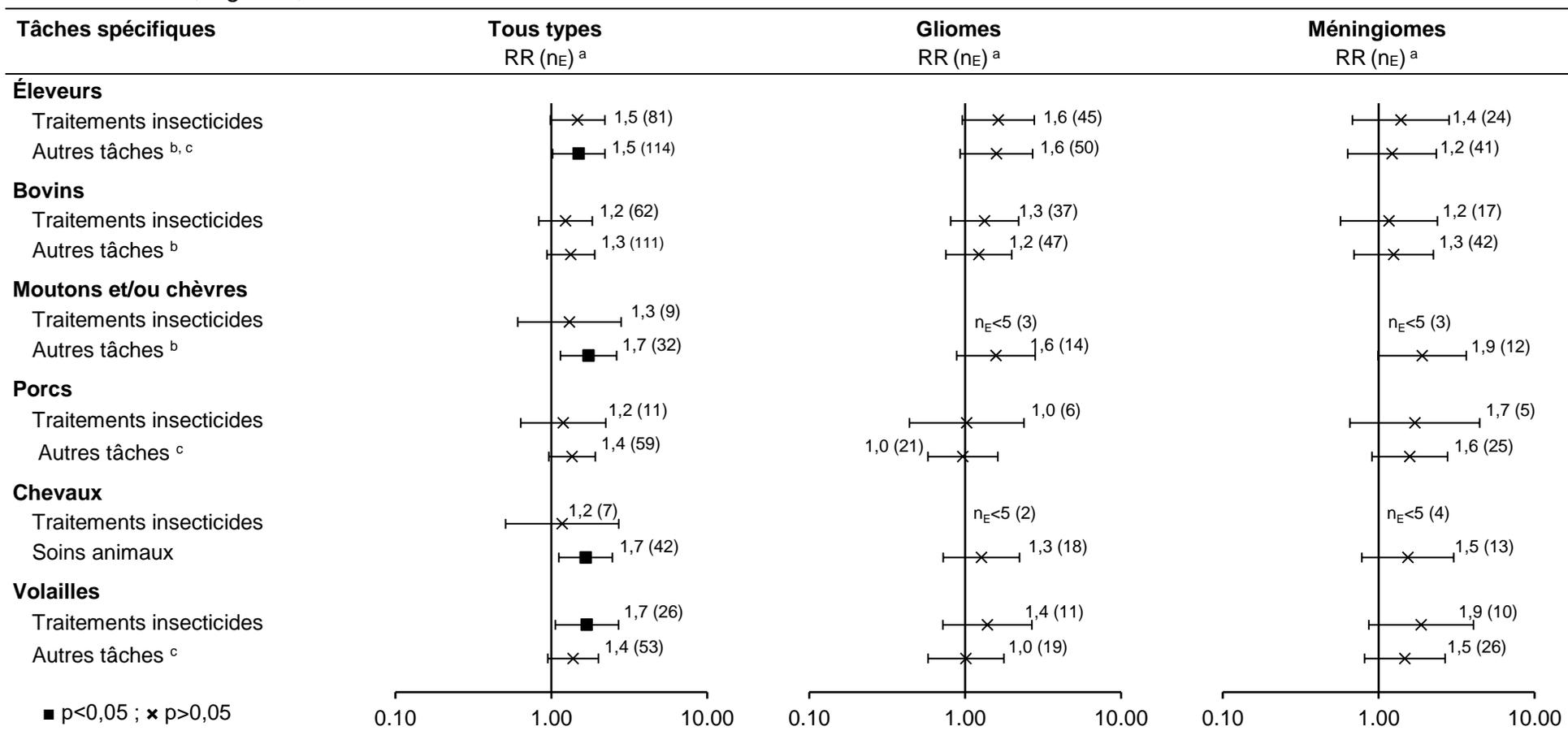
Les résultats sur les gliomes étaient similaires, avec un excès important à la limite du seuil de significativité statistique détecté chez les cultivateurs ayant appliqué des pesticides (RR=1,78 [0,99-3,21]) mais pas chez ceux ayant réalisé exclusivement les autres tâches (RR=1,24 [0,67-2,32]). Chez les cultivateurs de prairies, un doublement significatif de risque était détecté chez les applicateurs d'herbicides (RR=1,97 [1,08-3,58]) et une augmentation de risque moins marquée et non significative était observée chez ceux ayant effectué uniquement les foins (RR=1,56 [0,98-2,50]). De la même manière chez les viticulteurs, une association positive non significative était observée chez ceux directement exposés aux pesticides (RR=1,42 [0,84-2,40]) mais pas chez ceux ayant effectué exclusivement les autres tâches (RR=0,88 [0,49-1,58] ; petites façons, taille et autres travaux manuels, vendanges/cueillettes, travaux au chai, entretien des espaces verts). De même, des forts excès de risque statistiquement significatifs ont été observés chez les cultivateurs de betteraves et de pommes de terre ayant réalisé les traitements de semences (RR=2,76 [1,17-6,52] et RR=2,53 [1,07-5,96], respectivement) alors que les augmentations de risque étaient moins marquées et à la limite du seuil de significativité statistique chez les cultivateurs qui n'avaient pas réalisé de tâches directement exposantes aux pesticides (RR=1,64 [0,92-2,91] et RR=1,57 [0,82-3,01]). Malgré les effectifs limités de cas exposés ($n_E < 10$), des associations significatives étaient également observées chez les cultivateurs de colza et de pois et/ou féveroles n'ayant pas réalisé de tâches directement exposantes aux pesticides (RR=2,68 [1,16-6,20] et RR=3,40 [1,47-7,86], respectivement).

Concernant les méningiomes, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée et le nombre de cas exposés était insuffisant pour étudier les tâches réalisées par les cultivateurs de pois et/ou féveroles, de tournesols et de colza ($n_E < 5$). Une seule augmentation de risque à la limite du seuil de significativité statistique a été observée chez les cultivateurs de betteraves ayant réalisé des traitements de semences (RR=2,61 [0,92-7,46] ; $n_E = 5$; $p = 0,07$).

➤ **Rôle des tâches réalisées sur les élevages**

Le **Tableau 18** présente les risques de tumeurs du système nerveux central selon la réalisation de tâches spécifiques par les éleveurs. Des augmentations de risque de tumeurs du système nerveux central étaient observées chez les éleveurs en général, qu'ils aient réalisé ou non des tâches de traitements insecticides (RR=1,47 [0,99-2,21] et RR=1,50 [1,02-2,21], respectivement).

Tableau 18 : Expositions professionnelles vie entière aux tâches spécifiques des types d'élevages et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013



^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant (n_E≥5), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes) ; ^b Autres tâches sur élevages de bovins et de moutons et/ou de chèvres : soins animaux, traite, désinfection des locaux, désinfection du matériel de traite ; ^c Autres tâches sur élevages de porcs et de volailles : soins animaux, désinfection des locaux

L'excès de tumeurs du système nerveux central était plus marqué et statistiquement significatif chez les éleveurs de volailles ayant réalisé les traitements insecticides par rapport à ceux ayant réalisé exclusivement les soins aux animaux et/ou la désinfection des locaux (RR=1,69 [1,06-2,70] et RR=1,38 [0,95-2,00], respectivement). À l'inverse, chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres et de chevaux, des augmentations de risque étaient observées uniquement chez ceux n'ayant pas réalisé les traitements insecticides (RR=1,73 [1,15-2,62] et RR=1,66 [1,12-2,47], respectivement) mais les effectifs de cas exposés à ces derniers étaient limités ($n_E < 10$).

Dans les analyses par type histologique, aucune différence notable n'était observée entre les éleveurs directement exposés aux insecticides et les éleveurs ayant réalisé exclusivement les autres tâches. Des associations à la limite de la significativité statistique ont été détectées chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres n'ayant pas réalisé les traitements insecticides avec les gliomes et les méningiomes (RR=1,58 [0,88-2,82] et RR=1,90 [0,99-3,65], respectivement), mais le nombre de cas exposés aux traitements insecticides sur ces deux élevages était insuffisant pour réaliser des analyses détaillées ($n_E < 5$).

➤ **Calculs de fractions attribuables**

Sous l'hypothèse d'un lien de causalité entre la survenue de tumeurs du système nerveux central et l'utilisation de pesticides (sans distinction), les calculs de fractions attribuables ont été réalisés en considérant les associations observées dans les analyses principales pour les gliomes (RR=1,89 [1,03-3,47]), les méningiomes (RR=1,40 [0,63-3,09]) et pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (RR=1,84 [1,17-2,91]). Aussi, chez les utilisateurs de pesticides, près la moitié des cas de tumeurs du système nerveux central ($FA_E = 0,46$ [0,15-0,66]) et de gliomes ($FA_E = 0,47$ [0,03-0,71]) et environ un quart des cas de méningiomes ($FA_E = 0,29$ [0,00-0,68]) seraient attribuables aux utilisations de pesticides. Par conséquent, dans la population d'étude, environ 40% des cas de tumeurs du système nerveux central ($FA_P = 0,38$ [0,12-0,54]) et de gliomes ($FA_P = 0,40$ [0,02-0,60]) et environ 20% des cas de méningiomes seraient attribuables aux utilisations de pesticides ($FA_P = 0,22$ [0,00-0,52]).

2.3 Discussion

2.3.1 Résumé des principaux résultats

Au sein de la cohorte Agrican, nous avons trouvé des augmentations de risque de tumeurs primitives du système nerveux central chez les agriculteurs professionnellement exposés à certains types de cultures et d'élevages, en particulier chez les utilisateurs de pesticides (RR=1,84 [1,17-2,91]). Les principales augmentations de risque (RR compris entre 1,48 et 2,06 ; $p < 0,05$), étaient observées d'une part chez les cultivateurs de pois et/ou de féveroles, de betteraves, de prairies (pour les gliomes) et de pommes de terre, et d'autre part chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres, de chevaux et de volailles. Nous

rapportons également des tendances linéaires avec la durée d'exposition pour les méningiomes chez les cultivateurs de blé et/ou d'orge et chez les éleveurs de porcs. Globalement et pour la plupart des cultures, les excès de risques étaient plus prononcés chez les cultivateurs ayant appliqué eux-mêmes des pesticides (betteraves, pommes de terre, prairies).

2.3.2 Forces et limites de l'étude

➤ Schéma et population d'étude

Depuis 2005, la cohorte Agrican permet le suivi de plus de 180 000 personnes réparties dans 11 départements de France métropolitaine. Elle constitue ainsi une des plus grandes études au monde sur la santé en milieu agricole. Le taux de participation à l'inclusion était de 32%. Bien que ce taux soit comparable à celui d'autres études prospectives menées en France et basées sur un auto-questionnaire postal d'inclusion, il reste faible et pourrait être à l'origine d'un biais de sélection. Certaines données étant disponibles pour l'ensemble des affiliés MSA (*i. e.* âge, sexe, statut professionnel), une comparaison des participants aux non-participants a pu être réalisée dans un précédent travail (Levêque-Morlais *et al.* 2015). Les participants étaient davantage des femmes, légèrement plus jeunes et ayant travaillé plus longtemps en agriculture. Toutefois, ils restaient globalement comparables aux non-participants et étaient donc représentatifs de la population source. De plus, le taux de participation a été similaire dans les différents départements. Dans chacun d'entre eux, un échantillon conséquent de la population agricole a donc pu être obtenu, documentant ainsi un large éventail de cultures et d'élevages.

Par ailleurs, comme dans la plupart des cohortes professionnelles, un « effet travailleur sain » a pu sélectionner la population étudiée. Afin de limiter ce biais dans les comparaisons internes, toutes les personnes qui avaient été affiliées à la MSA pendant au moins trois ans à l'inclusion ont été contactées, qu'elles soient actives ou retraitées et encore affiliées ou non lors de la constitution de la cohorte. Cette caractéristique permettait d'étudier également les individus qui auraient été amenés à cesser leur activité du fait d'un problème de santé, qu'il soit lié ou non aux expositions professionnelles agricoles. Une autre force de la cohorte Agrican est qu'elle porte sur une population hétérogène de professionnels du milieu agricole, qu'ils soient chefs d'exploitation ou salariés, du secteur agricole, de secteurs connexes (sylviculture, apiculture, ostréiculture, etc.) ou du secteur tertiaire agricole (transport, distribution, caisses de crédit et d'assurance, etc.). Cette particularité par rapport aux autres cohortes agricoles, et notamment par rapport à l'*Agricultural Health Study* (constituée essentiellement d'hommes applicateurs de pesticides travaillant à leur compte), a permis d'inclure des personnes qui n'ont jamais travaillé sur une exploitation agricole. Ces participants aux parcours non-agricoles n'ont donc pas été professionnellement exposés aux nuisances spécifiques rencontrées en agriculture et peuvent donc constituer un groupe de référence particulièrement intéressant. Toutefois, leur inclusion dans

les analyses nécessite de prendre certaines précautions, notamment en termes d'ajustement, car certaines caractéristiques susceptibles d'impacter les associations diffèrent entre ces deux groupes de participants (âge, genre, histoire tabagique, etc.).

➤ **Suivi de la population et identification des cas incidents**

Le recensement des cas incidents de tumeurs du système nerveux central a été réalisé par les registres de cancers. Bien que ces derniers dépendent de la disponibilité des informations (sources de notification et disponibilité des données dans les dossiers), les registres restent la source de données la plus fiable et la plus exhaustive en France. De plus, les données d'incidence issues de ces registres comportent à la fois la topographie et la morphologie de la tumeur, permettant ainsi de réaliser des analyses séparées par types histologiques. Ainsi, grâce à la taille de la population d'étude et aux registres de cancers, la cohorte prospective Agrican offre une opportunité unique d'étudier des cancers rares, comme les tumeurs du système nerveux central. Après 7 années de suivi en moyenne, le nombre de cas incidents permettait de réaliser des analyses séparées par type histologique pour les gliomes et les méningiomes. En effet, en raison des différences dans les caractéristiques cliniques et épidémiologiques, il a été suggéré que les étiologies pouvaient différer selon le type histologique (Bondy *et al.* 2008; Baldi, Engelhardt, *et al.* 2014; Pouchieu *et al.* 2016).

Cependant, le recueil des tumeurs du système nerveux central par les registres généraux des cancers est confronté à difficultés spécifiques, notamment liées au repérage des tumeurs bénignes ou ne bénéficiant pas d'anatomopathologie (par exemple les méningiomes et les neurinomes). En effet, même si leur enregistrement est recommandé au niveau international depuis le début des années 2000 et que les registres de cancers se sont progressivement adaptés à ces recommandations, les tumeurs non malignes ne sont pas facilement identifiables par les sources usuellement exploitées par les registres généraux. Cette éventuelle hétérogénéité du recueil en fonction des centres pourrait conduire à des erreurs de classement dans le sens d'un sous-enregistrement des cas bénins. Or, ces erreurs de classement pourraient être différentielles car les registres sont départementaux et les types de cultures et d'élevages sont parfois corrélés aux départements (par exemple vigne et Gironde). Toutefois, les analyses descriptives que nous avons menées n'ont pas permis de détecter de différences notables d'enregistrement entre les registres sur la période d'étude (2005-2013), pour les tumeurs malignes comme pour les tumeurs non malignes (coefficient de corrélation minimal pour les tumeurs bénignes de -0,13 observé pour le registre de la Somme, les autres étant compris entre -0,10 et 0,10). De plus, les types de cultures et d'élevages les plus corrélés au département de la Somme (coefficients de corrélation compris entre 0,30 et 0,40 pour la culture de pois et/ou de féverole et de betterave) étaient associées à des augmentations de

risque de tumeurs du système nerveux central, y compris pour les méningiomes (or des diminutions de risque étaient attendues en cas de manque d'exhaustivité important du registre de la Somme sur les tumeurs bénignes).

➤ **Recueil des expositions à l'inclusion et impact des données manquantes**

Les données d'exposition ont été recueillies à l'inclusion à partir d'un auto-questionnaire. Ce mode de recueil permettait de reconstituer les expositions professionnelles tout au long de la vie des participants (*i. e.* pas seulement celles sur le dernier emploi occupé comme c'est parfois le cas dans la littérature). Toutefois, il pourrait également être à l'origine d'erreurs de classement sur l'exposition.

D'une part, du fait que ces données aient été recueillies à l'inclusion, elles ne tenaient pas compte des éventuels changements d'exposition intervenus au cours du suivi. Ces erreurs de classement potentielles généreraient une sous-estimation de l'exposition et seraient susceptibles d'induire une surestimation ou une sous-estimation des risques. Cependant, ce biais nous paraît peu probable pour au moins deux raisons : i) ces éventuels changements d'exposition seraient récents (médiane de suivi de 4 ans chez les cas incidents, maximum de 8 ans) et ne bénéficieraient pas d'une latence suffisante pour jouer un rôle dans la survenue d'une pathologie tumorale, ii) l'âge de la population rend peu probable des changements importants d'exposition depuis l'inclusion (61% des cas incidents étaient retraités lors de leur inclusion). Au contraire, ce recueil à l'inclusion pourrait constituer une force importante de l'étude compte-tenu de la pathologie étudiée, car il permet de limiter les biais différentiels de mémoire rencontrés de manière récurrente dans les études cas-témoins sur les tumeurs du système nerveux central. En effet, ces tumeurs étant susceptibles d'entraîner un déclin cognitif et une perte de mémoire, voire le décès, il est préférable pour les étudier de recueillir les informations sur les cas avant le développement de la maladie.

D'autre part, des erreurs ont pu intervenir du fait de données manquantes. Selon les types de cultures et d'élevages, les proportions de données manquantes sur l'exposition étaient comprises entre 34% pour l'élevage de bovins et 55% pour l'arboriculture, les types de cultures et d'élevages les plus fréquents apparaissant comme les mieux renseignés. Ces proportions de données manquantes augmentaient dans les analyses nécessitant plus de détails (*i. e.* étude des durées d'exposition et des tâches spécifiques). Notre stratégie de gestion des données manquantes était de travailler sur données complètes pour les analyses multivariées. Les erreurs de classements pouvant résulter de ces données manquantes étaient susceptibles de générer une sous-estimation ou une surestimation de l'exposition. Toutefois, une vérification individuelle de questionnaires a montré qu'une large proportion des données manquantes s'expliquait par le fait que les personnes n'avaient pas complété les types de cultures et d'élevages auxquels elles n'avaient pas été exposées. Sous ce

constat, travailler sur données complètes pourrait avoir conduit à une surestimation des fréquences d'exposition, plus importante pour les types de cultures et d'élevages les moins bien renseignés. Néanmoins, ces potentielles erreurs de classement ne nous semblent pas être en lien avec la maladie étudiée, non diagnostiquée au moment du recueil des données. Ainsi, l'impact de ces erreurs de classement non différentielles sur les résultats serait plutôt dans le sens d'une sous-estimation de la force des associations.

Par ailleurs, certains participants n'ont pas fourni suffisamment d'information dans le questionnaire d'inclusion pour être classés parmi les agriculteurs ou parmi les participants aux parcours non-agricoles. Ces participants, représentant 14% de la population d'étude, étaient plus âgés que le reste des participants (68 *versus* 63 ans), ce qui pourrait traduire des difficultés spécifiques pour le remplissage du questionnaire (problèmes de compréhension des questions, troubles de la mémoire, etc.). Or, ce groupe de participants, exclu de la plupart des analyses, pourrait également être plus à risque de développer une tumeur du système nerveux central (les risques augmentant avec l'âge). Aussi, un éventuel effet de sélection lié à survenue de la maladie étudiée ne peut pas être écarté. Toutefois, s'il a probablement contribué à diminuer la puissance statistique et donc notre capacité à détecter des associations statistiquement significatives, cet effet de sélection n'a pas nécessairement affecté la force des associations, notamment parce que les analyses descriptives montrent que ce groupe de personnes est constitué à la fois d'agriculteurs et de participants aux parcours non-agricoles. Cette dernière hypothèse est en train d'être confirmée par un travail en cours au sein de l'équipe Agrican, qui consiste à retourner au questionnaire papier pour consulter la liste des emplois occupés et si possible reclasser ces participants initialement inclassables parmi les agriculteurs ou parmi les participants aux parcours non-agricoles. Par ailleurs, des précisions sur le parcours professionnel de ces participants sont également en cours de recueil grâce à la phase de suivi. En effet, pour les participants qui n'ont pas retourné le questionnaire de suivi envoyé à leur domicile, des entretiens téléphoniques sont réalisés et les données recueillies permettront de diminuer encore le manque d'information sur les participants les plus âgés. Ces données complémentaires devraient ainsi permettre de réduire un potentiel effet de sélection lié à l'âge.

➤ **Informations sur les tiers facteurs et gestion des biais de confusion**

L'auto-questionnaire permettait de collecter des informations sur les principaux facteurs de risque de tumeurs du système nerveux central (âge et genre) et sur la plupart des facteurs de confusion rencontrés dans la littérature (*i. e.* niveau de formation, histoire tabagique, consommation d'alcool, situation familiale, statut professionnel et zone géographique). Le département de résidence n'a pas été pris en compte dans les analyses car d'une part, des corrélations modérées existaient avec les types de cultures et d'élevages et un ajustement risquait de masquer les associations avec les expositions, et d'autre part, peu d'arguments étaient disponibles sur le rôle potentiel des départements de résidence dans la

survenue de tumeurs du système nerveux central. De plus, les taux d'incidence bruts des tumeurs du système nerveux central ne variaient pas significativement en fonction des départements et étaient compris entre 23,9 [15,2-37,4] pour 100 000 personnes-années dans le Doubs et 42,9 [30,4-60,7] pour 100 000 personnes-années dans le Tarn (données non présentées). Ainsi, ces variations légères et non significatives devraient être *a priori* expliquées par d'autres tiers facteurs, notamment ceux pris en compte dans les analyses. À partir de ces informations, nous avons pu, d'une part vérifier que les associations n'étaient pas modifiées selon le genre et le statut professionnel (ce qui aurait nécessité de stratifier les analyses), et d'autre part mettre en œuvre une procédure pas à pas descendante au seuil de 5% à partir de modèles complets, pour vérifier que le retrait des variables non associées au risque de gliomes, de méningiomes ou de tumeurs du système nerveux central dans les analyses multivariées n'impactait pas les résultats (VR<10%). Grâce à cette stratégie conservatrice, toutes les associations présentées étaient estimées en tenant compte des principaux facteurs de confusion identifiés dans la littérature.

Néanmoins, aucune information n'était collectée sur certains facteurs de risque connus (exposition à de fortes doses de rayonnements ionisants comme les antécédents de radiothérapie cérébrale) ou suspectés (antécédents familiaux de tumeurs du système nerveux central, expositions à des composés N-nitrosés et aux champs électromagnétiques). Toutefois, à notre connaissance, il n'y a pas d'éléments indiquant que la distribution de ces tiers facteurs pourrait différer selon les expositions étudiées. De plus, certaines caractéristiques recueillies à l'inclusion sont susceptibles d'évoluer au cours du suivi (situation familiale, histoire tabagique, consommation d'alcool), sans qu'il ne soit possible de prédire l'impact sur les associations. Néanmoins, même si nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'un biais de confusion résiduel lié à ces tiers facteurs ou à d'autres facteurs de confusion non identifiés, un fort impact sur les associations observées nous paraît peu probable.

Par ailleurs, pour les utilisateurs de pesticides, le questionnaire d'inclusion recueillait également des informations sur le matériel de pulvérisation utilisé, les pratiques et le port d'équipements de protection individuelle. Ces informations, susceptibles d'impacter les associations mesurées, n'étaient pas suffisamment fiables pour être utilisées dans le cadre de cette étude (*i. e.* proportion élevée de données manquantes, pas de données historisées par culture ou élevage, etc.). Toutefois, elles seront exploitées par la suite, en complément des autres données issues des questionnaires de suivi et des études de métrologie sur le terrain, pour tenir compte de l'intensité d'exposition (par exemple l'AHS a utilisé ce type de données pour calculer un indicateur exposition cumulée pondérée par l'intensité).

➤ **Stratégie de modélisation et plan d'analyse**

La survenue de tumeurs du système nerveux central étant fortement dépendante de l'âge, la date d'origine retenue pour l'ensemble des analyses de

survie était la date de naissance des participants. L'âge a donc été utilisé comme échelle de temps dans toutes les analyses (Griffin *et al.* 2012; Commenges *et al.* 1998). Nous avons donc vérifié la proportionnalité des risques en testant une interaction avec l'âge dans chacun des modèles et avec chacune des variables explicatives étudiées. Cette stratégie nous a permis de contrôler l'effet de l'âge de manière fine et non paramétrique dans les associations estimées (*i. e.* sans avoir à poser d'hypothèse sur le rôle de l'âge, par exemple de linéarité).

Par ailleurs, compte-tenu du nombre conséquent d'expositions étudiées, nos analyses sont sujettes à la problématique des comparaisons multiples, qui augmente le risque d'erreurs de première espèce, c'est à dire le risque de conclure à tort à une association et ainsi d'observer des résultats significatifs par hasard. Cette problématique, qui affecte notamment la reproductibilité et donc la fiabilité des résultats, est particulièrement importante à considérer dans cette étude, car le suivi des participants se poursuit au sein de la cohorte Agrican et il est primordial que les conclusions tirées de ces résultats intermédiaires ne soient pas contredites par des analyses ultérieures. Cependant, si les approches conventionnelles pour gérer les situations de comparaisons multiples permettent de limiter le risque de première espèce (par exemple la correction de Bonferroni), elles sont trop conservatrices et augmentent le risque de deuxième espèce (β), c'est à dire de risque de conclure à tort à une absence d'association (Rothman 1990; Greenland, et Rothman 2008). Or, dans cette étude, la puissance statistique ($1-\beta$) calculée *a posteriori* était déjà limitée, avec des valeurs de 45, 23 et 17% en moyenne respectivement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, pour les gliomes et les méningiomes (en général, la puissance est considérée comme optimale à partir de 80%). Nous avons donc été particulièrement attentifs à cette problématique lors de l'élaboration du plan d'analyse. D'une part, nous avons hiérarchisé *a priori* les analyses pour confronter les résultats des analyses principales à ceux des analyses de sensibilité. D'autre part, nous nous sommes limités à étudier les cultures et les élevages pour lesquels le nombre de cas exposés était suffisant ($n_E \geq 5$). Ensuite, pour limiter le nombre d'analyses, les analyses complémentaires (durée d'exposition et tâches) ont été réalisées uniquement lorsqu'une tendance étaient observée dans les analyses principales ($p < 0,20$). Enfin, toutes les analyses que nous avons réalisées sont présentées, de façon à donner une vision globale des résultats, reflétant à la fois le nombre d'analyses ainsi que la direction et la force de toutes les associations estimées. Toutefois, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que certains de nos résultats soient liés au hasard ou aux faibles effectifs de cas incidents exposés pour certaines analyses. Aussi, il est important de garder à l'esprit que cette étude a été menée de manière à mettre en évidence des tendances, qui sont susceptibles d'évoluer lorsque le recul de la cohorte sera plus important (*i. e.* disparaître, persister ou devenir significatives).

➤ **Difficultés inhérentes aux expositions multiples en agriculture**

Le questionnaire d'inclusion ne collectait pas d'information directement sur les expositions aux nuisances rencontrées en agriculture (par exemple sur les pesticides, les zoonoses, etc.). En effet, concernant les pesticides, la stratégie consistant à lister un certain nombre de matières actives pesticides parmi les plus utilisées pour reconstituer les expositions vie entière (souvent utilisée dans la littérature et notamment par l'AHS) n'était pas adaptée à la cohorte Agrican. La qualité et la fiabilité des données n'auraient pas été suffisantes avec cette stratégie, pour plusieurs raisons relatives au mode de recueil (auto-questionnaire), à la population d'étude (constituée en majorité de retraités de plus de 60 ans, pas toujours au courant du nom des molécules utilisées sur l'exploitation, notamment les ouvriers agricoles) et au contexte agricole français (grande diversité des pratiques selon les cultures et les élevages, évolution du marché dans le temps, nombre de matières actives homologuées). Par conséquent, le questionnaire d'inclusion sur les expositions portait sur l'historique des cultures et des élevages et incluait des détails sur les principaux types de cultures et d'élevages du secteur agricole français. Pour chaque type de culture et d'élevage, des informations détaillées ont été collectées sur les dates de début et de fin et sur la réalisation de certaines tâches. Toutefois, si cette stratégie offre l'avantage majeur de limiter les erreurs de classement sur l'exposition, elle soulève d'autres questionnements spécifiques, notamment pour l'analyse des données et l'interprétation des résultats. La première particularité est que les associations observées sur les cultures et les élevages ne permettent pas de tirer des conclusions par rapport à des nuisances spécifiques, même si des hypothèses peuvent être formulées dans certaines situations. La seconde particularité est liée au fait que la plupart des agriculteurs ont travaillé sur plusieurs cultures et/ou élevages au cours de leur vie professionnelle (4 en moyenne). Certain(e)s cultures ou élevages sont d'ailleurs très corrélé(e)s (par exemple le maïs et blé et/ou orge, prairies et bovins, porcs et volailles, tournesols et colza, etc.).

La prise en compte des co-expositions était donc un aspect important à considérer dans les analyses et dans l'interprétation des résultats, sans qu'elles puissent être totalement contrôlées car il n'était pas envisageable, pour ne pas générer de biais de sélection, de restreindre les analyses aux agriculteurs ayant travaillé sur une seule culture ou un seul élevage (21% des agriculteurs). Pour évaluer l'impact sur les résultats de ces co-expositions, nous avons mené trois types d'analyses de sensibilité. La première analyse, consistant à ajuster sur les co-expositions, a montré un impact limité sur les rapports des risques, généralement dans le sens d'une diminution des forces d'association (-5% en moyenne), ce qui est cohérent et laisse supposer une prise en compte efficace des co-expositions avec cette approche. Les deux autres analyses, qui impliquaient d'exclure des groupes de référence, d'une part les agriculteurs et les inclassables, et d'autre part les participants aux parcours non-agricoles, impactaient davantage les résultats des analyses principales. En effet, la

deuxième analyse de sensibilité, dans laquelle le groupe de référence est constitué uniquement par les participants aux parcours non-agricoles (*a priori* sans exposition professionnelle aux nuisances spécifiques rencontrées en agriculture), entraînait une forte augmentation de toutes les associations (+32% en moyenne). À l'inverse, dans la troisième analyse de sensibilité, l'exclusion de ces participants sans exposition agricole entraînait des diminutions modérées des associations (-9% en moyenne). Sans éliminer totalement l'effet des co-expositions, ces trois analyses ont permis d'évaluer leur impact potentiel sur les associations et de renforcer la robustesse des résultats observés dans les analyses principales (les forces d'associations dans ces analyses étant intermédiaires par rapport à celles retrouvées dans les analyses de sensibilité).

2.3.3 Interprétation des résultats et comparaison à la littérature

➤ **Des excès de tumeurs du système nerveux central observés en agriculture, avec de fortes variations selon les cultures et les élevages**

Dans cette première analyse sur les tumeurs du système nerveux central dans la cohorte Agrican, nous avons trouvé des augmentations de risque supérieures à 10% dans la plupart des types de cultures et d'élevages agricoles étudiés. Comme nous l'avons vu en introduction, une partie importante de la littérature sur la santé en milieu agricole rapporte des associations en considérant les agriculteurs comme un groupe homogène de personnes (Blair *et al.* 1985; Alavanja et Bonner 2012; Khuder, Mutgi, et Schaub 1998). En particulier, la méta-analyse réalisée par Khuder et ses collaborateurs a montré un excès significatif d'environ 30% chez les agriculteurs par rapport à la population générale, en incluant 33 études publiées au cours de la période 1981-1997. Si les premiers résultats obtenus dans la cohorte Agrican sont en accord avec ceux de ces méta-analyses, en rapportant notamment des augmentations de risque globale pour les cultivateurs (RR=1,45 [0,99-2,14]) et les éleveurs (RR=1,40 [0,99-1,99]), ils permettent d'aller au-delà de ces résultats et d'identifier si les forces d'associations varient en fonction des cultures et des élevages. Nous rapportons ainsi des augmentations de risque significatives de 48% à 106%, d'une part chez les cultivateurs de pois et/ou de fèves, de betteraves, de prairies (pour les gliomes) et de pommes de terre, et d'autre part chez les éleveurs de moutons et/ou de chèvres, de chevaux et de volailles. De plus, des tendances linéaires entre le risque de méningiomes et les durées d'exposition ont été détectées chez les cultivateurs de blé et/ou d'orge et chez les éleveurs de porcs.

Quelques études ont rapporté des résultats sur les tumeurs du système nerveux central chez les éleveurs. Ainsi, dans la cohorte norvégienne, aucune association n'a été observée avec les tumeurs cérébrales malignes chez les éleveurs de porcs (RR=1,05 [0,75-1,48]). Ce résultat est cohérent à celui obtenu dans la cohorte Agrican pour les gliomes (tumeurs essentiellement malignes, RR=0,97 [0,61-1,54]), mais se distingue de celui observé pour les méningiomes avec la durée d'exposition (tumeurs essentiellement bénignes, RR_{10a}=1,40 [1,03-

1,90]). Par ailleurs, dans la cohorte AHS (Beane Freeman *et al.* 2012), des analyses sur les tumeurs malignes ont permis de détecter une forte association à la limite du seuil de significativité statistique chez les éleveurs de moutons (RR=2,7 [1,0-8,0]), mais aucune association chez les éleveurs de bovins (RR=0,8 [0,4-1,4]). De même, dans une étude cas-témoin en Nouvelle-Zélande (Preston-Martin *et al.* 1993), des augmentations de risque de tumeurs cérébrales (gliomes et méningiomes) ont été rapportées chez les éleveurs de moutons (OR=2,7 [1,4-7,6]), mais également chez les éleveurs de bovins (OR=3,8 [1,7-8,4]). À l'inverse, dans une étude cas-témoin internationale (Ménégoz *et al.* 2002), aucune association n'a été observée avec aucun des élevages étudiés (notamment bovins, moutons, chèvres, porcs, chevaux et volailles). Enfin, dans l'étude cas-témoins *Upper Midwest Health Study*, aucune association avec les gliomes n'a été observée chez les éleveurs de bovins et de volailles, mais une forte diminution de risque, non persistante après l'exclusion des proches-répondants, était détectée chez les éleveurs de porcs (OR=0,63 [0,43-0,93]).

Concernant les cultures, peu ont été étudiées dans la littérature internationale en lien avec les tumeurs du système nerveux central (essentiellement avec les gliomes). Ces études concernent principalement les prairies, le blé et l'orge, le maïs. Ainsi, l'excès de risque de gliomes observé chez les cultivateurs de prairies est cohérent avec les résultats observés dans la cohorte prospective norvégienne sur les tumeurs cérébrales malignes (essentiellement des gliomes), qui montraient une augmentation de risque à la limite du seuil de significativité statistique chez les cultivateurs de prairies (RR=1,51 [0,98-2,30]) (Kristensen *et al.* 1996). Par ailleurs, l'étude cas-témoins sur les gliomes *Upper Midwest Health Study* n'a pas confirmé l'augmentation de risque observée chez les cultivateurs de prairies (OR=0,84 [0,45-1,59]), de blé (OR=1,18 [0,78-1,79]) et d'orge (OR=1,07 [0,73-1,58]) (Ruder *et al.* 2009). À l'inverse, la diminution de risque de gliomes observée dans cette étude cas-témoins chez les cultivateurs de maïs (OR=0,38 [0,17-0,84]) n'était pas confirmée dans nos analyses (RR=1,23 [0,89-1,71]). Toutefois, les résultats de cette étude cas-témoins étaient sujets à des biais de mémoire importants et certaines associations variaient considérablement après l'exclusion des proches-répondants (par exemple une forte augmentation de risque statistiquement significative étaient observée chez les cultivateurs d'orge uniquement après exclusion des proches-répondants : OR=1,70 [1,04-2,79]). À notre connaissance, il n'existe pas d'autres données dans la littérature documentant les risques de tumeurs du système nerveux central par culture ou par élevage, c'est pourquoi il n'est pas possible de conforter ou d'interroger les autres associations observées dans la cohorte Agrican.

Une des hypothèses envisagées dans la littérature pour expliquer ces excès de tumeurs du système nerveux central en agriculture est la plus faible prévalence de maladies allergiques chez les agriculteurs, liée à la fréquence plus élevée des expositions précoces pendant l'enfance à divers allergènes en agriculture (Hofmann *et al.* 2015; von Mutius et Radon 2008). En effet, les antécédents

d'allergie ont été associés à une diminution du risque de tumeurs du système nerveux central dans plusieurs études, en particulier pour les gliomes (Pouchieu *et al.* 2018; Chen *et al.* 2011; Wang *et al.* 2011). Dans cette étude, les antécédents d'allergie étaient effectivement moins fréquents chez les agriculteurs que chez les participants aux parcours non-agricoles (15 *versus* 17%), mais aucune association n'était observée dans les analyses univariées, que ce soit avec l'ensemble des tumeurs du système nerveux central ou par type histologique, à l'exception d'une légère diminution de risque non significative observée pour les gliomes (RR=0,92 [0,47-1,80] ; données non présentées). Cependant, cette association négative entre antécédents d'allergie et tumeurs du système nerveux central reste débattue dans la littérature (Bondy *et al.* 2008), et ne peut pas expliquer, à elle seule, les associations positives observées dans ce travail.

➤ **Des augmentations de risque chez les utilisateurs de pesticides, globalement et pour les gliomes et les méningiomes**

Les informations sur la réalisation de certaines tâches dans le questionnaire permettent de générer ou d'investiguer certaines hypothèses sur des nuisances spécifiques. En particulier, pour chaque type de culture et d'élevage (à l'exception des cultures légumière et sous serre), des informations ont été collectées sur l'utilisation de pesticides, à savoir la réalisation de traitements insecticides sur élevages, de traitements pesticides sur les cultures ou de traitements de semences à la ferme. La réalisation de ces tâches a permis de constituer un groupe d'agriculteurs directement exposés à des pesticides. Des précisions sur les expositions indirectes aux pesticides lors de la réalisation de certaines tâches aurait également pu être prise en compte sur certaines cultures bien documentées, notamment par des études de métrologie sur le terrain (par exemple taille et/ou récolte en arboriculture, petites façons et/ou vendange en viticulture ; Baldi *et al.* 2014), mais ce type de données n'était pas disponible pour tous les types de cultures et d'élevages. De la même manière, d'autres tâches pouvaient être associées à d'autres types d'exposition (par exemple les soins animaux et les zoonoses, les moissons et les poussières organiques, etc.). Toutefois, la question des co-expositions est encore plus marquée que pour les cultures et les élevages, car naturellement, il est très fréquent qu'un agriculteur réalise plusieurs voire toutes les tâches sur une culture ou un élevage. Pour investiguer le rôle des expositions aux pesticides — qui est l'hypothèse privilégiée dans ce travail et dans la littérature sur les tumeurs du système nerveux central — nous devons donc tenir compte de ces co-expositions dans les analyses. Pour ce faire, les tâches n'impliquant pas d'exposition directe aux pesticides sur la culture ou l'élevage correspondant(e) ont été regroupées sous l'intitulé « autres tâches » et l'exposition à ces tâches a été définie de façon exclusive par rapport aux tâches impliquant une exposition directe aux pesticides. Cette stratégie nous permettait d'isoler, d'une part tous les agriculteurs directement exposés aux pesticides sur une culture ou un élevage (qu'ils aient réalisé ou non d'autres tâches), et d'autre part tous ceux qui n'ont pas été

directement exposés (même s'ils ont pu l'être de façon indirecte, lors de la réalisation des tâches de réentrée dans les cultures notamment). Ces deux groupes, étudiés séparément dans les analyses mais comparés à un même groupe de référence non exposé à la culture ou à l'élevage correspondant(e), nous ont permis d'évaluer si les risques de tumeurs du système nerveux central variaient, au sein d'un même type de culture ou d'élevage, selon que les agriculteurs aient réalisé ou non les traitements pesticides.

Nous rapportons ainsi une forte augmentation de risque de tumeurs du système nerveux central chez les utilisateurs de pesticides (RR=1,84 [1,17-2,91]), stable dans les analyses de sensibilité (VR=-3,2% en moyenne), ainsi qu'une augmentation linéaire avec la durée d'exposition (RR_{10a}=1,14 [0,97-1,35]). Ces résultats sont concordants avec ceux suggérés par la littérature (Bohnen et Kurland 1995), y compris par des cohortes prospectives. D'une part, en réalisant des comparaisons internes, la cohorte norvégienne a rapporté des augmentations de risque modérées et non significatives entre les achats de pesticides par l'agriculteur et la survenue de tumeurs du système nerveux central, pour les hommes (RR=1,26 [0,87-1,82]) comme pour les femmes (RR=1,17 [0,56-2,44]) (Kristensen *et al.* 1996). D'autre part, dans la cohorte AHS, des comparaisons avec la population générale restreintes aux tumeurs malignes et corrigées pour l'effet travailleur sain, ont confirmé la surmortalité des applicateurs de pesticides (rSMR=1,42 [1,10-1,83]) (Waggoner *et al.* 2011) mais n'ont pas montré d'association avec l'incidence (rSIR=0,92 [0,70-1,21]) (Koutros *et al.* 2010). Au sein de la cohorte Agrican, les premières comparaisons externes d'incidence avec la population générale, également restreintes aux tumeurs malignes mais non corrigées pour l'effet travailleur sain, ont montré de légères augmentations de risque de tumeurs du système nerveux central chez utilisateurs de pesticides, chez les hommes (SIR=1,09 [0,81-1,43]) comme chez les femmes (SIR=1,45 [0,69-2,66]). Par ailleurs, à notre connaissance, aucune étude de cohorte prospective n'avait étudié séparément les risques de gliomes et de méningiomes chez les utilisateurs de pesticides et considéré des facteurs de confusion potentiels autres que l'âge et le genre (par exemple le niveau d'éducation, l'histoire tabagique, la consommation d'alcool, etc.). En effet, l'augmentation de risque chez les utilisateurs de pesticides de la cohorte était également observée pour les gliomes (RR=1,89 [1,03-3,47]) et les méningiomes (RR=1,40 [0,63-3,09]), même si la puissance statistique était généralement limitée dans les analyses par type histologique et que le seuil de significativité statistique était rarement atteint. Ainsi, si le lien avec les expositions aux pesticides venait à être démontré et que la force des associations venait à être confirmée — au cours du suivi et par d'autres études — les résultats observés signifieraient qu'à ce stade dans la cohorte Agrican, environ 40% des cas de gliomes (FA_P=0,40 [0,02-0,60]) et 20% des cas de méningiomes (FA_P=0,22 [0,00-0,52]) seraient attribuables aux expositions directes à des pesticides.

Concernant les gliomes, l'excès de risque que nous avons observé chez les utilisateurs de pesticides est cohérent avec les résultats de plusieurs études cas-témoins, en particulier avec l'étude historique réalisée par Musicco et ses collaborateurs en 1988. Cette étude montrait un excès de risque chez les agriculteurs (OR=1,6 [1,1-2,4]), plus marqué chez les utilisateurs de pesticides (OR=2,0 [1,2-3,2]), vraisemblablement exposés aux grandes quantités de fongicides appliqués sur les vignes du nord de l'Italie (Musicco *et al.* 1988). Nos résultats sont également cohérents avec ceux publiés par Lee et ses collaborateurs dans le Nebraska, montrant des augmentations non significatives et sujettes à des biais de mémoire chez les utilisateurs d'insecticides et d'herbicides (respectivement, OR=1,8 [1,0-3,0] et OR=1,7 [1,0-3,0]). En revanche, nos observations sont contradictoires avec les résultats rapportés par l'*Upper Midwest Health Study*, qui montraient d'une part, des diminutions significatives de risque chez les hommes utilisant des insecticides (OR=0,53 [0,37-0,77]) et pas d'association chez les utilisateurs d'herbicides et de fongicides, et d'autre part, des augmentations de risque non significatives chez les femmes utilisant des insecticides et des fongicides et pas d'association chez les utilisatrices d'herbicides. Toutefois, comme indiqué précédemment, cette étude cas-témoins était sujette à des biais de mémoire importants (inversion des résultats après exclusion des proches-répondants). Néanmoins, une forte augmentation de risque, persistante après l'exclusion des proches-répondants et similaire chez les hommes et les femmes, a été observée chez les applicateurs de pesticides déclarant ne jamais se laver les mains immédiatement après avoir appliqué des pesticides (OR=3,08 [1,78-5,34]) et ne jamais changer de vêtements immédiatement après avoir réalisé les traitements pesticides (OR=2,84 [1,04-7,78]) (Ruder *et al.* 2009). Enfin, en France, l'étude CÉRÉPHY menée en Gironde montrait une forte augmentation de risque de gliomes chez les utilisateurs professionnels de pesticides les plus exposés (OR_{Q4}=3,21 [1,13-9,11] ; p_{tendance}=0,04) (Provost *et al.* 2007).

Concernant les méningiomes, l'augmentation modérée de risque que nous rapportons chez les utilisateurs de pesticides est cohérente avec les résultats d'une étude cas-témoin américaine qui a rapporté une augmentation de risque chez les femmes exposées aux herbicides (OR=2,4 [1,4-4,3], persistante après exclusion des proches-répondants et confirmée dans les analyses tenant compte de la durée et de l'intensité d'exposition (p<0,01). En revanche, dans l'étude française CÉRÉPHY, Provost et ses collaborateurs n'ont rapporté aucune association chez les utilisateurs professionnels de pesticides, y compris chez les plus fortement exposés (OR_{Q4}=0,65 [0,16-2,55] ; p_{tendance}=0,74) (Provost *et al.* 2007).

➤ **Chez les cultivateurs, des augmentations de risque plus marquées chez ceux ayant réalisé les traitements des cultures et des semences**

Concernant les cultures, nous avons observé que globalement, les cultivateurs directement exposés aux pesticides avaient plus de risque de tumeurs du système nerveux central que ceux ayant réalisé uniquement les autres tâches (RR=1,91 [1,23-2,99] et RR=1,37 [0,88-2,13], respectivement). Ce résultat était également observé par culture, notamment chez les cultivateurs de betteraves (RR=1,85 [1,06-3,24] pour la réalisation des traitements pesticides, RR=2,95 [1,56-5,57] pour la réalisation traitements de semences à la ferme et RR=1,44 [0,95-2,21] pour la réalisation exclusive des semis et des moissons). De même, chez les cultivateurs de pommes de terre, de fortes augmentations de risque étaient observées chez les utilisateurs de pesticides ayant réalisé des traitements des cultures et des semences (RR=2,10 [1,30-3,38] et RR=2,48 [1,28-4,82], respectivement) mais pas chez ceux ayant réalisé exclusivement les tâches de plantation et de récolte (RR=1,29 [0,81-2,06]). De façon intéressante, d'après les résultats d'une récente enquête sur les pratiques culturales menées par le ministère de l'Agriculture (Pujol 2015), les cultures de pomme de terre et de betterave (sucrière ou fourragère) étaient classées premières sur 14 grandes cultures en termes de nombre de traitements annuel, avec 19 traitements par an en moyenne sur la culture de pomme de terre (dont 13 traitements fongicides) et 17 traitements par an sur la culture de betterave (dont 15 traitements herbicides). À titre de comparaison, le nombre moyen de traitements pesticides pour les autres cultures de ce classement, était de 4 traitements par an (avec un minimum de 2 pour le tournesol et un maximum de 7 pour le colza). De la même manière pour les gliomes, les cultivateurs de prairies réalisant les traitements herbicides présentaient des risques plus élevés que ceux ayant réalisé uniquement les foins (RR=1,97 [1,98-3,58] et RR=1,56 [0,98-2,50], respectivement). Deux types de prairies habituellement distinguées selon leur mode de conduite : les prairies temporaires (qui entrent dans le système d'assolement pour conserver la fertilité du sol) et les prairies permanentes (utilisées pour le pâturage ou pour des sols de mauvaise qualité). Quel que soit le type de prairies, une minorité de la surface cultivée est concernée par les traitements herbicides (5 à 10%) (Pujol 2015). Toutefois, la pratique de cette culture est particulièrement corrélée à d'autres types de cultures et d'élevages, en particulier l'élevage de bovins, la culture de blé et/ou d'orge, de maïs ou encore de betterave, donc les co-expositions pourraient expliquer l'association que nous avons observée. Par conséquent, ces résultats sur les cultures constituent un argument fort en faveur de l'hypothèse d'un lien entre pesticides et survenue de tumeurs du système nerveux central, sans qu'il ne soit possible à ce stade d'incriminer spécifiquement certaines matières actives ou certaines familles pesticides.

➤ **Chez les éleveurs, des augmentations de risque comparables chez les utilisateurs et les non-utilisateurs de pesticides**

Concernant les élevages, les différences de risque entre éleveurs directement exposés ou non aux pesticides étaient faibles voire inexistantes (RR=1,47 [0,99-2,21] et RR=1,50 [1,02-2,21], respectivement). La plus forte variation de risque entre les deux groupes était observée chez les éleveurs de volailles (RR=1,69 [1,06-2,70] et RR=1,38 [0,95-2,00], respectivement). Même si l'hypothèse des pesticides ne peut pas être éliminée, ces résultats chez les éleveurs ne sont pas en faveur d'un fort impact de la réalisation des traitements insecticides sur élevages dans la survenue de tumeurs du système nerveux central et d'autres hypothèses étiologiques peuvent être formulées (par exemple les endotoxines, les poussières organiques, les zoonoses, etc.). Parmi les hypothèses envisagées dans la littérature, le parasite *Toxoplasma gondii* a été suspecté dans des études cas-témoins d'avoir des effets neuro-oncogènes et de jouer un rôle dans la survenue de tumeurs du système nerveux central, à la fois pour les gliomes (Schuman, Choi, et Gullen 1967) et pour les méningiomes (Ryan *et al.* 1993). D'après une expertise scientifique réalisée en 2005 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (Afssa, devenu l'Anses en 2010), la toxoplasmose est une parasitose à laquelle les éleveurs et d'autres professionnels (jardiniers, maraîchers, vétérinaires, etc.) peuvent être exposés de façon accidentelle par ingestion d'oocystes, notamment après un contact avec de la terre contaminée (Derouin *et al.* 2005). La séroprévalence est variable d'un pays à l'autre (de 7 à 80%) et elle est passée, en France, de 80% en 1960 à 50% au début des années 2000 (Derouin *et al.* 2005). Concernant le cycle parasitaire, les hôtes définitifs (chats et autres félinés) se contaminent en mangeant la viande infectée des hôtes intermédiaires et excrètent des oocystes dans le milieu extérieur (sol, eau). Les hôtes intermédiaires (mammifères et oiseaux) hébergent des kystes tissulaires dans leurs muscles et leur cerveau, source de contamination par carnivorisme pour les hôtes définitifs comme pour les autres hôtes intermédiaires. Plusieurs études épidémiologiques ont permis d'identifier les principaux facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose pour l'Homme et elles concordent sur l'existence d'un risque lié au manque d'hygiène des mains, à la consommation de viande mal cuite et à la consommation de crudités mal lavées (Derouin *et al.* 2005). La prévalence de la toxoplasmose est variable selon les élevages, les plus élevées sont observées chez le mouton et la chèvre, puis chez le porc, et les plus faibles chez les bovins et le cheval (Derouin *et al.* 2005). Cette hypothèse serait cohérente avec les augmentations de risque observées chez les éleveurs de moutons dans l'AHS et en Nouvelle-Zélande (Beane Freeman *et al.* 2012; Preston-Martin *et al.* 1993), mais nécessite d'être confirmée par d'autres études, d'autant qu'une grande étude cas-témoin internationale portant à la fois sur les gliomes et les méningiomes a investigué cette hypothèse et n'a pas détecté de facteur de risque en lien avec les élevages (Ménégoz *et al.* 2002).

➤ **Une forte augmentation de risque observée chez les cultivateurs de pois et/ou de féveroles, une culture relativement rare dans la cohorte**

Nous rapportons une forte augmentation de risque chez les cultivateurs de pois et/ou de féveroles (RR=2,06 [1,26-3,35]), confirmée par les analyses de sensibilité. Ces deux plantes protéagineuses sont essentiellement utilisées comme fourrage en agriculture, pour procurer une alimentation riche en protéines au bétail (protéagineux), en particulier dans les élevages de porcs et de volailles. Il faut distinguer les pois frais (*i. e.* petits pois) des pois secs (*i. e.* pois cassés). Ces deux cultures ont connu un fort développement en France et en Europe au cours des années 1970-1980 (suite à un embargo américain sur le soja en 1973), de telle sorte que les surfaces cultivées sont passées de 500 hectares en 1977 à 500 000 hectares en 1985, avant de baisser pour atteindre 100 000 hectares en 2008 (Pois cultivé 2018). La France est le premier pays au monde en termes de rendement, à la fois pour les pois frais et secs, et apporte 42% de la production de l'Union européenne, le deuxième producteur mondial (Faostat 2017). À notre connaissance, aucune étude dans la littérature n'a étudié les risques de tumeurs du système nerveux central chez les cultivateurs de pois et/ou de féveroles. Dans la cohorte Agrican, les analyses descriptives ont fait apparaître que les cultivateurs de pois (9% des agriculteurs) se distinguent des autres agriculteurs en présentant les prévalences les plus élevées d'antécédents d'allergie (19% *versus* 15% globalement), de non-fumeurs (54 *versus* 45%) et d'antécédents d'intoxication par des pesticides (12 *versus* 5%). En effet, le contrôle des adventices et la lutte contre les nombreux ravageurs qui attaquent les cultures de pois (thrips, sitone, cécidomyie, puceron, tordeuse, etc.) peuvent nécessiter le recours à des traitements chimiques. En moyenne, 6 traitements pesticides sont effectués sur les cultures de pois, dont 3 avec des herbicides (Pujol 2015). D'après la matrice culture-exposition Pestimat, 113 matières actives ont été identifiées comme possiblement utilisées sur la culture de pois et/ou féverole depuis les années 1980 (Baldi *et al.* 2015), dont une majorité d'insecticides (organophosphorés, pyréthriinoïdes, carbamates) et de fongicides (triazoles, phthalimides, dicarboximides) ainsi que quelques herbicides (triazines, phenylurées et dinitroanilines). Les cultivateurs de pois sont donc particulièrement exposés aux intoxications par des pesticides, ce qui suggère l'existence de facteurs de risque liés à des spécificités dans les pratiques agronomiques et/ou dans les modalités d'exposition. Toutefois, le nombre de cas incidents exposés rapportant des antécédents d'intoxications par des pesticides dans la population d'étude ($n_E=12$) ne permettait pas d'étudier, dans nos analyses, l'impact de ces intoxications sur le risque de tumeurs du système nerveux central. De même, le nombre de cas incidents exposés aux traitements pesticides ou aux autres tâches sur cette culture était trop limité pour permettre de détecter des variations en fonction des tâches réalisées sur cette culture ($n_E<10$). Néanmoins, les expositions aux pesticides des cultivateurs de pois constituent une hypothèse privilégiée pour expliquer cet excès de tumeurs du système nerveux central.

2.3.4 Conclusions

Dans cette étude prospective de grande ampleur sur la santé en milieu agricole, nous avons mis en évidence des excès de tumeurs du système nerveux central chez les agriculteurs, avec de fortes variations selon le type de culture et d'élevage, suggérant que les expositions professionnelles à des nuisances rencontrées en milieu agricole pourraient jouer un rôle dans la survenue de ces tumeurs, y compris pour les gliomes et les méningiomes. Toutefois, si certaines associations ont déjà été étudiées dans la littérature, la plupart sont nouvelles et leur reproductibilité devra être vérifiée par d'autres études épidémiologiques et au sein de la cohorte Agrican lorsque le recul sera plus important.

De plus, ces augmentations de risque étaient plus fortes chez les applicateurs de pesticides, en particulier chez les cultivateurs de betteraves, de pommes de terre et de prairies. Aussi, même si nous ne pouvons pas éliminer complètement le rôle des autres nuisances rencontrées en agriculture, les expositions à des pesticides constituent notre principale hypothèse pour expliquer ces résultats, sans qu'il soit possible à ce stade d'incriminer spécifiquement certaines matières actives pesticides. Par conséquent, si la force des associations et le lien de causalité venaient à être confirmés — au cours du suivi et par d'autres études — les résultats observés signifieraient que près de la moitié des cas de gliomes et un quart des cas de méningiomes diagnostiqués chez les utilisateurs de pesticides de la cohorte entre 2005 et 2013 seraient attribuables aux directes expositions à des pesticides. Toutefois, compte-tenu de la grande variété dans les structures chimiques, les modes d'action et les modalités d'exposition, il est nécessaire d'affiner la mesure des expositions et d'étudier le rôle de certaines matières actives ou de certaines familles chimiques de pesticides en utilisant la matrice cultures-expositions Pestimat.

CHAPITRE 3
PRIORISATION DES MATIÈRES ACTIVES

3 Priorisation des matières actives

3.1 Introduction

Les premières analyses sur les tumeurs du système nerveux central au sein de la cohorte Agrican ont montré plusieurs augmentations de risque chez les agriculteurs, avec des variations importantes dans les forces d'association en fonction des cultures et des élevages réalisés et en particulier chez les utilisateurs de pesticides (RR=1,84 [1,17-2,91]). Les expositions aux pesticides constituaient une hypothèse d'importance pour expliquer ces résultats, sans qu'il soit possible à ce stade, de lier les résultats obtenus spécifiquement à certaines matières actives ou même à certaines familles chimiques. Notre objectif suivant a donc été d'explorer les effets de l'exposition à certains pesticides spécifiques dans la cohorte Agrican à l'aide de la matrice cultures-expositions Pestimat. Toutefois, compte-tenu du nombre et de la grande diversité des matières actives pesticides qui ont été commercialisées en France au cours des dernières décennies, il était nécessaire d'identifier au préalable les plus pertinentes à étudier au regard de la plausibilité d'un effet cancérigène au niveau du système nerveux central.

Dans la littérature épidémiologique, seules trois études ont pu investiguer les liens entre les tumeurs du système nerveux central et des matières actives pesticides. Dans une étude cas-témoins sur les gliomes dans le Nebraska, Lee et ses collaborateurs ont interrogé les participants sur leurs expositions professionnelles à partir d'une liste de 20 insecticides et de 17 herbicides (Lee et al. 2005). Ces pesticides avaient été identifiés par des experts de l'agriculture locale comme les plus utilisés dans l'État du Nebraska au cours des 40 dernières années. Les auteurs ont rapporté des augmentations de risque stables après l'exclusion des proches-répondants pour deux herbicides — la métribuzine (une triazinone) et le paraquat (un ammonium quaternaire) — et trois insecticides : le bufencarbe (un carbamate), le chlorpyrifos et le coumaphos (deux organophosphorés). Les auteurs ont également cherché à vérifier le rôle des pesticides nitrosables (certains composés N-nitrosés étant suspectés d'être cancérigènes vis-à-vis du système nerveux central) et ont rapporté une augmentation de risque dans les analyses principales qui ne persistait pas après l'exclusion des proches-répondants. Dans l'*Upper Midwest Health Study*, un travail de priorisation a permis d'établir une liste de pesticides à étudier en relation avec les gliomes (Sanderson et al. 1997). Au total, 134 pesticides ont été inclus dans cette liste, dont 119 pour leur fréquence élevée d'utilisation au niveau national et/ou local et 15 pour leur toxicité (*i. e.* classement comme cancérigène, mutagène ou reprotoxique). Compte-tenu du nombre limité de cas exposés, les auteurs ont mené des analyses séparées sur les 12 pesticides les plus utilisés par la population d'étude et ont regroupé les autres molécules par famille. Globalement, les résultats de cette étude n'étaient pas en faveur d'un lien entre les gliomes et l'exposition aux pesticides étudiés, même si des augmentations de risque généralement modérées et non significatives, mais persistantes après

l'exclusion des proches-répondants, ont été trouvées avec la famille des carbamates (insecticides, herbicides et fongicides), à la fois globalement avec la durée d'utilisation et séparément chez les hommes et les femmes (Yiin *et al.* 2012; Ruder *et al.* 2004; Carreón *et al.* 2005). Les auteurs ne détaillaient pas quelles étaient les matières actives étudiées au sein de la famille des carbamates mais la liste initiale contenait 3 insecticides carbamates (bufencarbe, carbaryl, carbofuran), 3 herbicides thiocarbamates (butylate, EPTC, triallate) et 4 fongicides dithiocarbamates (ferbame, mancozèbe, manèbe, zinèbe). De la même manière, dans l'*Agricultural Health Study*, une liste de 50 pesticides a été établie de manière à contenir la plupart des matières actives utilisées dans les deux États couverts par l'étude (Caroline du Nord et Iowa). À ce stade du suivi, sept matières actives ont pu être étudiées en lien avec les tumeurs du système nerveux central : quatre insecticides (chlorpyrifos, malathion, chlordane, lindane) et trois herbicides (alachlore, atrazine, métolachlore). Deux augmentations de risque statistiquement significatives ont été observées, d'une part avec l'utilisation professionnelle de chlorpyrifos par les applicateurs et d'autre part avec l'utilisation domestique de lindane (organochloré) par les conjoints (Lee, Blair, *et al.* 2004; Louis *et al.* 2017). La littérature épidémiologique portant sur des matières pesticides en lien avec les tumeurs du système nerveux central était donc très limitée et les résultats ne convergeaient ni sur les matières actives, ni sur les catégories de pesticides, même si deux des trois études ont trouvé des associations avec le chlorpyrifos, un insecticide très utilisé appartenant à la grande famille des organophosphorés. De plus, la justification du choix des pesticides analysés reposait le plus souvent sur des critères liés aux quantités utilisées dans les États américains où se déroulaient ces études et non sur des arguments de plausibilité vis-à-vis d'un effet cancérigène au niveau du système nerveux central. Ainsi, la littérature épidémiologique n'a pas pu être utilisée, seule, pour prioriser les matières actives à étudier en priorité dans la cohorte Agrican. Nous avons donc mené un travail exploratoire de priorisation, visant à regrouper et synthétiser les données épidémiologiques, toxicologiques et physico-chimiques disponibles dans la littérature.

En cancérogénèse, les mécanismes d'action par lesquels certaines molécules chimiques sont suspectées d'induire des tumeurs chez l'Homme sont multiples : altération du matériel génétique, déséquilibre des processus de survie et de mort cellulaire, liaison à des récepteurs nucléaires ou hormonaux, bioactivation métabolique ou encore génération de stress oxydant. La plupart de ces mécanismes de cancérogénèse ne sont pas spécifiques de l'organe atteint et ainsi, lorsqu'un composé chimique est identifié comme cancérogène pour l'Homme vis-à-vis d'un organe donné, les mêmes effets sont *a priori* susceptibles d'être exercés dans les autres organes où la molécule est distribuée, y compris le système nerveux central. Sur la base de cette hypothèse, nous avons donc mené notre réflexion en plusieurs temps. La première phase du travail a consisté à identifier l'ensemble des molécules pesticides connues ou suspectées d'être cancérogènes d'après les classifications du CIRC, de l'agence américaine de

protection de l'environnement (US-EPA) et de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA pour *European Chemicals Agency*). À partir de cette liste initiale de matières actives potentiellement cancérigènes nous avons recherché: i) quels étaient les éléments de preuve d'une neurotoxicité centrale chez l'Homme ou chez l'animal dans des monographies et des rapports d'expertise collective, ii) si les caractéristiques physico-chimiques de la molécule lui permettaient de franchir la barrière hémato-encéphalique et iii) si la molécule considérée était identifiée par le CIRC comme un pesticide nitrosable (*i. e.* connus pour ou suspectés de conduire à des composés N-nitrosés). Enfin, la dernière phase de travail a consisté à intégrer les informations obtenues en créant un score global de priorité permettant de sélectionner une ou plusieurs familles chimiques à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central.

3.2 Méthodes

3.2.1 Identification des pesticides potentiellement cancérigènes

➤ Procédures d'évaluation de la cancérigénicité

Les procédures d'évaluation de la cancérigénicité d'agents chimiques ou physiques ont été développées à partir des années 1970 par le CIRC. Si les méthodes d'évaluation et les systèmes de classification ont évolué dans le temps et diffèrent entre le CIRC, l'US-EPA et l'ECHA, les principes généraux sont communs et demeurent inchangés.

Ces procédures visent à identifier les causes de cancer chez l'Homme. Pour chaque évaluation, un groupe de travail est chargé d'évaluer la cancérigénicité d'un agent en examinant l'intégralité des informations pertinentes afin d'estimer le niveau de preuve quant à la capacité d'un agent à accroître le risque de cancer chez l'Homme. Le CIRC sélectionne les agents à évaluer sur la base de deux critères principaux : i) l'existence de preuves d'une exposition de l'Homme, ii) l'existence de certaines preuves ou la suspicion de cancérigénicité. De leur côté, l'US-EPA et l'ECHA évaluent chaque pesticide avant de délivrer une autorisation de mise sur le marché américain et européen, respectivement. Le groupe de travail composé d'experts indépendants est nommé pour chaque évaluation, se réunit et analyse selon des critères bien définis toutes les études pertinentes, qu'il s'agisse d'études épidémiologiques ou d'essais de cancérigénèse en expérimentation animale. Les études mécanistiques et les autres données pertinentes participent également à l'évaluation. Les études jugées inadéquates ou non pertinentes pour l'évaluation peuvent être citées mais ne sont pas analysées. Le groupe de travail établit ensuite un rapport d'expertise qui synthétise la littérature analysée et le classement attribué à la substance au vu des preuves scientifiques considérées dans leur ensemble. Les groupes de cancérigénicité et les niveaux de preuve correspondant varient selon les organismes (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Classification de la cancérrogénicité selon le niveau de preuve scientifique par les principaux organismes d'évaluation

Classement de la cancérrogénicité et intitulé correspondant	Niveau de preuve scientifique
CIRC : centre international de recherche sur le cancer	
1 L'agent est cancérogène pour l'Homme	Preuves suffisantes chez l'Homme
2A L'agent est probablement cancérogène pour l'Homme	Preuves limitées chez l'Homme et suffisantes chez l'animal
2B L'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme	Preuves limitées chez l'Homme et insuffisantes chez l'animal Preuves inadéquates chez l'Homme et suffisantes chez l'animal
3 L'agent est inclassable quant à sa cancérrogénicité pour l'Homme	Preuves inadéquates chez l'Homme et limitées/inadéquates chez l'animal
4 L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme	Preuves suffisantes d'absence de cancérrogénicité (Homme et animal)
ECHA : agence européenne des produits chimiques	
1A Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est avéré (H350 : peut provoquer le cancer)	Preuves suffisantes chez l'Homme
1B Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est supposé (H350 : peut provoquer le cancer)	Preuves suffisantes chez l'animal
2 Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'Homme (H351 : susceptible de provoquer le cancer)	Preuves insuffisantes chez l'Homme ou l'animal
US-EPA : <i>Environmental Protection Agency</i> américaine	
A Cancérogènes pour l'Homme	Données suffisantes chez l'Homme
B Cancérogènes probables pour l'Homme	Preuves suffisantes chez l'animal et limitées chez l'Homme (B1) ou preuves insuffisantes ou inadéquates chez l'Homme (B2)
C Possiblement cancérogène pour l'Homme	Preuves limitées chez l'animal et limitées, insuffisantes ou inadéquates chez l'Homme
D Inclassable au regard de la cancérrogénicité pour l'homme	Données inadéquates chez l'Homme et chez l'animal
E Probablement non cancérogène pour l'Homme	Données adéquates chez l'animal ou chez l'Homme et l'animal

^a Les systèmes de classification de l'US-EPA ont évolué au cours du temps et ne sont pas strictement comparables (1986, 1996, 2005). Par souci de simplification pour ce travail, nous avons transcrit les classifications de 1996 et 2005 dans celle de 1986 comme suit: A (1986), Carcinogenic to Humans (2005); B (1986), Known/Likely (1996), Likely to be Carcinogenic to Humans (2005); C (1986), Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential (2005); D (1986), Cannot be determined (1996), Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential (2005); E (1986), Not likely (1996), Not Likely to be Carcinogenic to Humans (2005)

➤ Sélection des pesticides classés potentiellement cancérigènes

Pour identifier l'ensemble des molécules pesticides connues ou suspectées d'être cancérigènes, nous avons utilisé les synthèses des classements publiées au 1^{er} janvier 2018 par le CIRC (CIRC 2018), l'US-EPA (US-EPA 2017a) et l'ECHA (ECHA 2018). Nous avons regardé tous les agents chimiques classés potentiellement cancérigène (*i. e.* 1, 2A ou 2B pour le CIRC, A, B ou C pour l'US-EPA et 1A, 1B ou 2 pour l'ECHA) et sélectionnés tous ceux que nous avons identifiés comme ayant des usages pesticides. Nous avons également sélectionné tous ceux pour lesquels des utilisations en agriculture ont été décrites dans les rapports d'expertise mis à disposition du public par le CIRC (monographie) et de l'US-EPA (examens par les pairs). En complément, la liste des agents à évaluer par le CIRC en priorité sur la période 2015-2019 a également été consultée (Straif *et al.* 2014). Les critères considérés par le groupe d'experts pour établir la liste des agents à évaluer en priorité étaient, par ordre décroissant d'importance : i) la possibilité d'impact direct sur la santé publique, ii) l'existence d'une littérature scientifique supportant la suspicion de cancérigénicité, iii) la preuve d'une exposition importante de l'Homme, iv) l'intérêt du public et/ou la possibilité d'apporter un éclairage à une controverse et/ou à diminuer l'anxiété ou la préoccupation du public, v) l'existence de similitudes avec un agent classé hautement prioritaire. Par conséquent, la présence d'un agent sur la liste ne préfigure pas un classement par le CIRC, mais atteste de l'existence d'hypothèses et/ou de soupçons sur la cancérigénicité de cet agent dans la littérature scientifique. Pour chaque molécule identifiée, le numéro CAS a été recherché (numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de *Chemical Abstracts Service*, une division de l'*American Chemical Society*).

A l'issue de cette étape de sélection, nous avons obtenu une liste préliminaire de 229 agents chimiques potentiellement cancérigènes de laquelle nous avons exclu les agents chimiques non pesticides (n=69) pour obtenir une liste initiale de 160 matières actives pesticides potentiellement cancérigènes, dont 48 fongicides, 61 herbicides et 51 insecticides (**Figure 20**).

➤ Synthèse des évaluations de la cancérigénicité

A partir des trois systèmes de classifications de la cancérigénicité, nous avons homogénéisé l'information sous la forme d'un score individuel compris entre 0 et 3 selon le niveau de preuve de cancérigénicité, 3 étant le niveau de preuve maximal (**Tableau 20**). Enfin, un score reflétant le niveau de preuve de cancérigénicité chez l'Homme (S_{CAN}) a été calculé en additionnant les trois scores individuels (CIRC, US-EPA, ECHA). Par exemple, le glyphosate est classé 2A par le CIRC depuis 2015 (score de 2), E par l'US-EPA depuis 1991 (score de 0) et n'a pas été classé par l'ECHA (score de 0) donc son score de cancérigénicité vaut 2. Lorsqu'une matière active non évaluée par le CIRC était citée dans la liste des agents à évaluer en priorité, un score de 0,5 a été attribué.

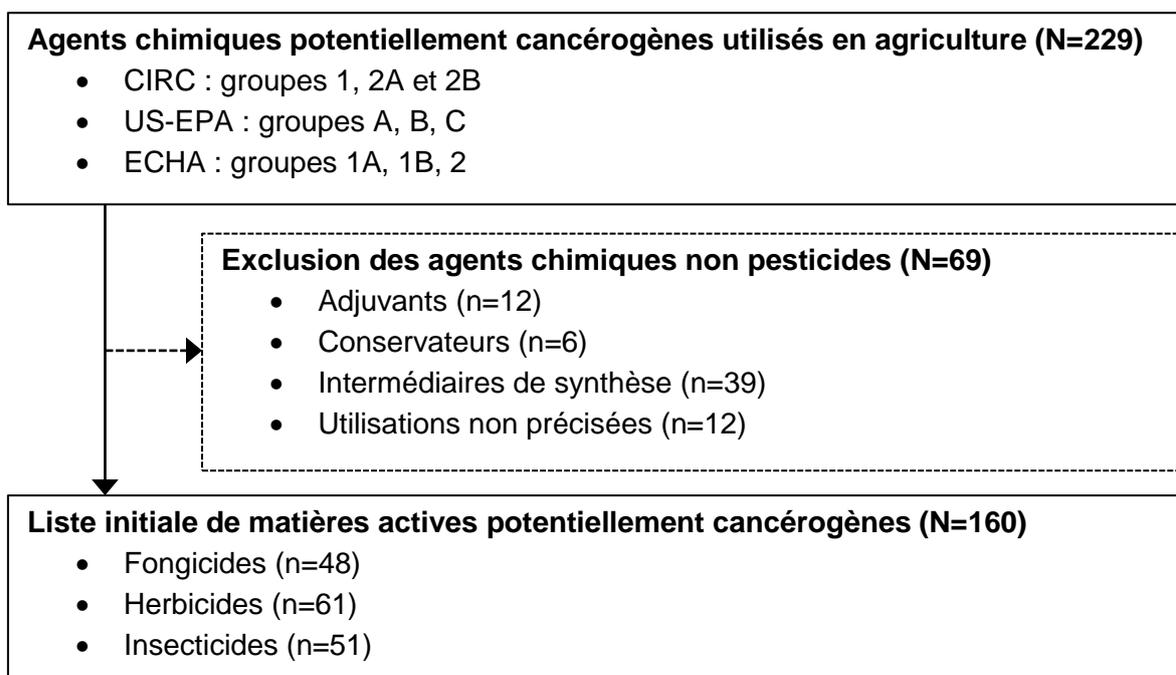


Figure 20 : Diagramme de flux de sélection initiale des matières actives pesticides potentiellement cancérigènes

Tableau 20 : Synthèse des évaluations de la cancérigénicité

Classification de la cancérigénicité	CIRC	US-EPA	ECHA	Score individuel (niveau de preuve)
Certaine	1	A	1A	3
Probable	2A	B	1B	2
Possible	2B	C	2	1
À évaluer	Liste prioritaire	—	—	0,5
Autres	3 ou 4	D ou E	—	0

3.2.2 Synthèse des données épidémiologiques et toxicologiques

Pour chaque matière active pesticide potentiellement cancérigène, nous avons consulté les rapports d'évaluation (monographies pour le CIRC et examens par les pairs pour l'US-EPA) et la base de données en libre accès IPCS (*International Programme on Chemical Safety*) Inchem^b du programme international de sécurité des substances chimiques (OMS) qui regroupe tous les rapports d'évaluation par les pairs relatifs à la sécurité des substances chimiques. Nous avons également consulté les trois études épidémiologiques documentant les liens entre les tumeurs du système nerveux central et les expositions à des matières actives pesticides (voir *supra* chapitre 3.1 page 122). Dans ces différentes sources, nous

^b <http://www.inchem.org>

avons recherché pour chacune des molécules s'il existait des données épidémiologiques et/ou toxicologiques mentionnant des effets toxiques au niveau du système nerveux central ou du cerveau chez l'Homme et/ou chez l'animal et synthétisé les informations obtenues sous la forme d'un « score de neurotoxicité centrale » (S_{SNC} ; **Tableau 21**).

Tableau 21: Synthèse des données épidémiologiques et toxicologiques de neurotoxicité centrale sous la forme d'un score de neurotoxicité centrale

Synthèse des données épidémiologiques et toxicologiques ^a	S _{SNC} ^b
Aucune notion de neurotoxicité centrale	0
Toxicité aiguë ou chronique au niveau du système nerveux central ou du cerveau chez l'Homme et/ou chez l'animal	1
Augmentation de risque de tumeur du système nerveux central ou du cerveau chez l'Homme et/ou chez l'animal	2

^a Monographies du CIRC, examens par les pairs de l'US-EPA, base de données IPCS Inchem et les études épidémiologiques documentant les liens entre tumeurs du système nerveux central et des matières actives pesticides ; ^b Score de neurotoxicité centrale

3.2.3 Évaluation *in silico* de la perméation cérébrale

➤ Éléments de physiologie sur la barrière hémato-encéphalique

Pour exercer des effets au niveau du système nerveux central, une molécule chimique doit au préalable être absorbée par des humains exposés puis franchir la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière contrôle le passage des molécules entre le système nerveux central et la circulation sanguine. Elle est constituée par une paroi vasculaire continue formée par des cellules endothéliales reliées entre elles par des jonctions serrées et une paroi gliale formée par les astrocytes (**Figure 21**). Elle constitue un filtre extrêmement sélectif chargé de protéger le cerveau contre divers agresseurs, mais elle doit également permettre de transporter aliments et oxygène vers le cerveau et d'éliminer les déchets. Malgré son étanchéité, certains agents infectieux (Virus de l'Immunodéficience Humaine ou VIH, méningocoque) et certains xénobiotiques (médicaments, pesticides) sont capables de la traverser, le plus souvent par diffusion passive au travers de la bicouche lipidique de la membrane plasmique des cellules endothéliales. Elle est généralement moins perméable que les autres barrières de l'organisme, si bien que dans la grande majorité des cas, les molécules capables de la franchir sont également capables de franchir les barrières intestinale et/ou cutanée (Chedik *et al.* 2017).

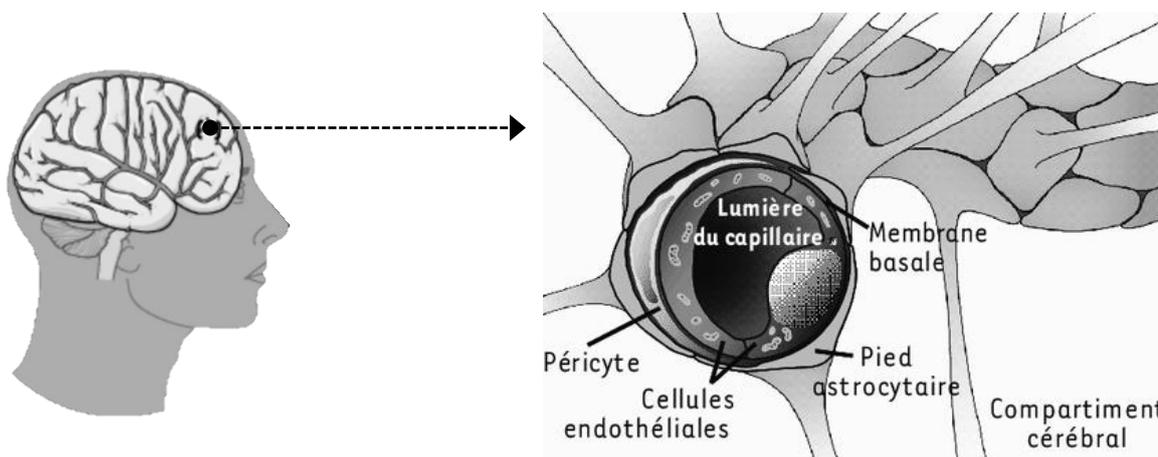


Figure 21 : Représentation schématique de la barrière hémato-encéphalique localisée au niveau des capillaires cérébraux

Source : Gosselet *et al.* 2011

➤ **Caractéristiques physico-chimiques et franchissement de la barrière hémato-encéphalique : introduction aux méthodes *in silico***

Dans le domaine pharmaceutique, l'étude de la capacité d'un principe actif à traverser la barrière hémato-encéphalique (*i. e.* perméation cérébrale) pour exercer des effets au niveau du système nerveux central (qu'ils s'agissent d'effets recherchés ou indésirables) est un préalable généralement nécessaire à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. La connaissance des caractéristiques influençant la perméation cérébrale est donc un défi majeur dans le domaine de la découverte de nouveaux médicaments. L'étude des mécanismes et de la capacité d'une substance donnée à rejoindre le système nerveux central reposait classiquement sur des méthodes *in vivo* (expérimentation animale) et s'appuie désormais de plus en plus sur des méthodes *in vitro* (utilisant des cultures cellulaires), voire depuis quelques années sur des méthodes *in silico* (utilisant des simulations réalisées sur ordinateur).

Les méthodes *in silico* ont été développées afin de prédire la perméation cérébrale d'une molécule à partir de nombreux paramètres (Chedik *et al.* 2017; Rankovic 2015; Wager *et al.* 2010). Ainsi, certaines caractéristiques physico-chimiques comme la taille (*i. e.* les petites molécules franchissent plus facilement les membranes plasmiques), la lipophilie (*i. e.* les substances hydrophobes traversent plus facilement la bicouche lipidique des membranes plasmiques) et le degré d'ionisation (*i. e.* les substances ionisées ne peuvent traverser une membrane qu'au niveau des pores membranaires) jouent un rôle important dans la perméation cérébrale d'une molécule. Toutefois, les mécanismes de franchissement de la barrière hémato-encéphalique sont multifactoriels et encore insuffisamment connus, si bien que plusieurs méthodes complémentaires doivent être employées pour statuer sur la perméation cérébrale d'une molécule donnée.

À partir d'un large panel de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché et agissant au niveau du système nerveux central, Wager et ses collaborateurs de la section internationale de recherche et développement de l'entreprise Pfizer, ont recherché les caractéristiques physico-chimiques communes et développé un algorithme prédictif (Wager *et al.* 2016). Cet algorithme vise à être utilisé à différentes étapes du développement de nouveaux médicaments, en particulier pour cribler des chimiothèques et évaluer la pertinence de la mise en développement de médicaments candidats. Pour cela, l'algorithme fournit un score compris entre 0 et 6 corrélé positivement à la perméation cérébrale et permettant ainsi de prédire l'aptitude d'une molécule à franchir la barrière hémato-encéphalique à partir de six caractéristiques physico-chimiques facilement disponibles :

- Coefficient de partage octanol/eau (LogP) : il s'agit d'une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants. Le LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe d'une molécule. En effet, si le LogP est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile (hydrophobe, apolaire), et inversement, si le Log P est négatif cela signifie que la molécule considérée est hydrophile (lipophile, polaire). Un LogP nul signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant que dans l'autre. À titre indicatif, les valeurs optimales de LogP pour qu'un composé soit absorbé par le corps humain sont de 1,8 pour une absorption orale, 2,0 pour une atteinte du cerveau et 2,6 pour une absorption percutanée.
- LogD : il s'agit d'une mesure plus précise du LogP tenant compte de la modification de celui-ci en fonction du pH de la phase aqueuse et du pKa du composé étudié.
- L'aire de surface polaire totale (tPSA) : elle correspond à la somme surfacique de tous les atomes polaires, principalement l'oxygène et l'azote. Elle est utilisée pour quantifier l'aire de contact entre les groupes hydrophiles (les groupes polaires) et le milieu aqueux, afin d'optimiser la capacité d'une molécule à pénétrer dans les cellules. Les molécules dont l'aire de surface polaire totale (tPSA) est supérieure à 140 angströms au carré ont tendance à être médiocres pour franchir les membranes cellulaires. À l'inverse, pour que qu'une molécule pénètre la barrière hémato-encéphalique, un tPSA inférieur à 90 angströms au carré est habituellement nécessaire.

- La masse moléculaire (MM) : il s'agit du rapport entre la masse d'une molécule et l'unité de masse des atomes (équivalente à un douzième de la masse d'un atome de carbone 12). Elle est donc sans unité et est très utilisée comme indicateur de la taille d'une molécule. Ainsi, les molécules de masse moléculaire élevée ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique par diffusion. En général, la MM maximale pour permettre le franchissement de la barrière hémato-encéphalique est autour de 500 Da.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (HBD) : il est obtenu en comptant le nombre d'atomes d'hydrogène dans la molécule en mesure de former une liaison hydrogène. En pratique, il est calculé en additionnant le nombre d'hydrogènes liés à de l'azote (NH), à de l'oxygène (OH) et à du fluor (FH) sur la formule semi-développée. Les liaisons hydrogène fournissent aux molécules des propriétés particulières à cause des différences d'électronégativité entre les différents atomes qui constituent les molécules. Ainsi, le HBD est inversement proportionnel à la capacité de franchissement de la barrière hémato-encéphalique par une molécule. En général, un HBD supérieur à 4 est incompatible avec le franchissement de la barrière hémato-encéphalique.
- La constante d'acidité (PKA) : il s'agit d'une mesure quantitative de la force d'un acide en solution, correspondant à la constante d'équilibre de la réaction de dissociation d'une espèce d'acide. Plus la constante d'acidité est grande, plus la dissociation de l'espèce acide à un pH donné est faible et donc plus l'acide est faible. Ce paramètre peut également influencer la perméation cérébrale car une molécule a plus de chance de traverser la barrière hémato-encéphalique sous sa forme non ionisée, or le pH sanguin se situe autour de 7,35.

➤ **Utilisation d'un algorithme prédictif pour évaluer la perméation cérébrale des matières actives pesticides de la liste initiale**

Nous avons choisi d'utiliser l'algorithme publié par des chercheurs de Pfizer en 2016 car il était à la fois récent et simple d'utilisation (Wager *et al.* 2016). À partir du numéro CAS de chacune des matières actives de la liste initiale, nous avons recherché les 6 caractéristiques chimiques nécessaires pour utiliser l'algorithme dans deux banques de données chimiques en libre accès : PubChem^c, de la *US National Library of Medicine* et ChemSpider^d de la *Royal Society of Chemistry*.

^c <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

^d <http://www.chemspider.com>

Les scores de prédiction ont été calculés puis redressés selon le nombre de paramètres physico-chimiques disponibles (selon les molécules, entre trois et six propriétés ont pu être récupérées, la médiane étant de 5). Un score binaire reflétant la perméation cérébrale (S_{BHE}) a ensuite été défini selon que le score redressé atteignait ou non la valeur seuil de 4, conformément aux recommandations formulées par les concepteurs de l'algorithme (Wager *et al.* 2016).

3.2.4 Identification des pesticides nitrosables

➤ Pesticides nitrosables et tumeurs du système nerveux central

Les composés N-nitrosés (NOCs) sont par définition des composés porteurs de la fonction chimique « N-nitroso » (**Figure 22**). Ils sont formés par réaction chimique et/ou enzymatique (appelée nitrosation) à partir d'un précurseur nitrosable (essentiellement des amines secondaires) et d'un agent nitrosant (par exemple des nitrites). Les sources d'exposition aux composés N-nitrosés sont nombreuses et variées : le tabac, l'alimentation (eau, viande rouge ou transformée, boissons alcoolisées), certaines chimiothérapies, certaines industries (agroalimentaire, caoutchouc, solvants, cosmétique, pharmaceutique).

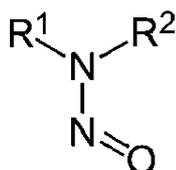


Figure 22 : Formule semi-développée des composés N-nitrosés

Plusieurs composés N-nitrosés sont connus ou suspectés d'être cancérogènes chez l'Homme (Choi 1985). À ce jour, une vingtaine d'entre eux sont classés cancérogènes par le CIRC (groupes 1, 2A, ou 2B) pour divers organes, dont certains pour le cerveau (**Tableau 22**). Chez l'animal, les N-Nitroso-urées (par exemple la N-Éthyl-N-nitrosourée) présentent un fort potentiel cancérogène pour le cerveau et sont utilisés depuis les années 1970 pour induire des tumeurs du cerveau chez le rat et la souris en laboratoire (Rustia et Shubik 1974; Maekawa et Mitsumori 1990; Koestner 1990). Chez l'Homme, les expositions à des composés N-nitrosés (via le tabagisme et l'alimentation notamment) sont également suspectées d'augmenter le risque de tumeurs du système nerveux central, mais le niveau de preuve reste limité (Bondy *et al.* 2008; Baldi *et al.* 2014; Pouchieu *et al.* 2016). En France, suite à un cluster de glioblastomes survenu parmi des manipulateurs de composés N-nitrosés dans un laboratoire de génétique (Pleven 1984), un tableau de maladies professionnelles du Régime Général (code RG 85) a été créé pour les quatre composés N-nitrosés pour lesquels le niveau de preuve était jugé suffisant : N-Éthyl-N-nitrosourée (ENU), N-Méthyl-N-nitrosourée (NMU), N-Méthyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG), N-Méthyl-N-nitrosouréthane (NMUT).

En agriculture, plusieurs études ont montré que les pesticides contenant des groupements d'amines secondaires ou tertiaires peuvent réagir avec des nitrites pour former des composés N-nitrosés (Cohen et Zweig 1978; Bontoyan, Law, et Wright 1979; Zweig *et al.* 1980; Ross *et al.* 1977). Les agriculteurs pourraient donc être professionnellement exposés à des composés N-nitrosés par contact avec des pesticides « nitrosables » (nitrosation *in vivo* après exposition ou lors de la fabrication et/ou le stockage du produit).

Dans l'étude cas-témoins sur les gliomes au Nebraska, Lee et ses collaborateurs ont investigué l'hypothèse d'un lien entre tumeurs du système nerveux central et pesticides nitrosables (Lee *et al.* 2005). Ils se sont associés à un chimiste pour identifier quels étaient les pesticides nitrosables parmi les 20 insecticides et 17 herbicides utilisés par les participants de l'étude. Ils ont ainsi identifié 16 pesticides nitrosables dont 5 insecticides et 11 herbicides. Les auteurs ont rapporté une augmentation du risque de gliomes en lien avec les expositions professionnelles à des pesticides nitrosables (OR=1,9 [1,1-3,4]) qui ne persistait pas après l'exclusion des proches-répondants (OR=0,7 [0,2-1,8]), suggérant que des biais de mémoire pourraient être à l'origine de l'association observée dans les analyses principales.

Tableau 22 : Liste des composés N-nitrosés évalués pour leur cancérogénicité par le CIRC

Composés N-nitrosés	Sigle	N°CAS	Classement	Année	Monographies
4-(N-Nitrosométhylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	NNK	64091-91-4	1	2012	Sup 7, 89, 100E
N'-Nitrosornicotine	NNN	16543-55-8	1	2012	37, Sup 7, 89, 100E
Sémustine	Méthyl-CCNU	13909-09-6	1	2012	Sup 7, 100A
Lomustine (1-(2-Chloroéthyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourée)	CCNU	13010-47-4	2A	1987	26, Sup 7
Carmustine (Bischloroéthyl-nitrosourée)	BCNU	154-93-8	2A	1987	26, Sup 7
N-Éthyl-N-nitrosourée	ENU	759-73-9	2A	1987	1, 17, Sup 7
N-Méthyl-N-nitrosourée	NMU	684-93-5	2A	1987	1, 17, Sup 7
N-Méthyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine	MNNG	70-25-7	2A	1987	4, Sup 7
N-Nitrosodiéthylamine	NDEA	55-18-5	2A	1987	1, 17, Sup 7
N-Nitrosodiméthylamine	NDMA	62-75-9	2A	1987	1, 17, Sup 7
N-Méthyl-N-nitrosouréthane	NMUT	615-53-2	2B	1987	4, Sup 7
N-Nitrosodi-n-butylamine	NDBA	924-16-3	2B	1987	4, 17, Sup 7
N-Nitrosodi-n-propylamine	NDPA	621-64-7	2B	1987	17, Sup 7
N-Nitrosométhylvinylamine	NMVA	4549-40-0	2B	1987	17, Sup 7
N-Nitrosomorpholine	NMOR	59-89-2	2B	1987	17, Sup 7
N-Nitrosopipéridine	NPIP	100-75-4	2B	1987	17, Sup 7
N-Nitrosopyrrolidine	NPYR	930-55-2	2B	1987	17, Sup 7
N-Nitrososarcosine	NSAR	13256-22-9	2B	1987	17, Sup 7
Streptozotocin	STR	18883-66-4	2B	1987	17, Sup 7
N-nitrosodiéthanolamine	—	1116-54-7	2B	2000	17, Sup 7, 77
3-(N-Nitrosométhylamino)-propionitrile	—	60153-49-3	2B	2004	Sup 7, 85

Les composés N-nitrosés en gras ont été classés cancérogènes pour le système nerveux central

➤ Recensement des pesticides nitrosables

Suite à un travail de l'US-EPA et du CIRC (Cohen et Zweig 1978; Zweig *et al.* 1980), une liste de pesticides susceptibles de conduire à des composés N-nitrosés a été publiée par le CIRC (CIRC 1983). Nous avons complété cette liste en ajoutant les pesticides identifiés comme nitrosables dans des études épidémiologiques (Lee *et al.* 2005; Andreotti *et al.* 2009). Au total, nous avons ainsi identifié 85 pesticides nitrosables, dont 11 fongicides, 23 insecticides et 51 herbicides (**Tableau 23**). Nous avons ensuite utilisé cette liste pour identifier quels étaient les pesticides nitrosables dans la liste initiale de matières actives pesticides potentiellement cancérigène et défini un score binaire de nitrosation (S_{NOC}).

3.2.5 Synthèse et calcul d'un score global de priorité

A l'issue des précédentes étapes de ce travail, nous disposons de diverses informations synthétisées sous forme de quatre scores relatifs à la cancérigénicité (S_{CAN}), à la neurotoxicité centrale (S_{SNC}), à la perméation cérébrale (S_{BHE}) et au potentiel nitrosable (S_{NOC}).

Pour créer un indicateur global de priorité (S_{GLO}), nous avons multiplié le score de cancérigénicité avec les deux scores qui reflètent la capacité d'une matière active pesticide à rejoindre le système nerveux central pour y exercer des effets toxiques (S_{SNC} et S_{BHE}). Le choix de la multiplication permettait de rendre ces deux conditions nécessaires. En effet, si une molécule est fortement suspectée d'être cancérigène (S_{CAN} élevé) mais que nous ne disposons d'aucun élément permettant de penser qu'elle puisse conduire à des tumeurs du système nerveux central (somme de S_{SNC} et S_{BHE} nulle), la multiplication nous permet de ne pas identifier cette molécule comme prioritaire (multiplication par 0). De la même manière, une molécule qui possède toutes les caractéristiques nécessaires pour atteindre le système nerveux central ne sera pas considérée comme prioritaire si le niveau de preuve de cancérigénicité est faible. Par ailleurs, l'hypothèse des pesticides nitrosables étant indépendante des deux conditions précédentes, le score de nitrosation (S_{NOC}) a été considéré à part dans la formule et additionné aux autres scores. Nous avons ainsi calculé un score global de priorité en appliquant la formule ci-dessous. Pour évaluer l'impact du choix de la formule sur les résultats et pour ne pas privilégier une hypothèse par rapport à une autre, nous avons calculé un second score de priorité S_{ADD} , en additionnant chacun des quatre scores. Enfin, pour chaque matière active pesticide sélectionnée, nous avons récupéré des informations sur la famille chimique et sur le mode d'action agronomique (FRAC 2016; HRAC 2015; IRAC 2016).

$$S_{GLO} = S_{CAN} \times [S_{SNC} + S_{BHE}] + S_{NOC}$$

Tableau 23 : Liste des pesticides identifiés comme nitrosables dans la littérature

Fongicides nitrosables		Herbicides nitrosables	
Anilazine	101-05-3	2,4-D*	94-75-7
Benomyl[§]	17804-35-2	2,4,5-T	93-76-5
Carbendazime[§]	10605-21-7	Alachlor[§]	15972-60-8
Chinomethionate^{§ a}	2439-01-2	Amétryne	834-12-8
Chlorothalonil^{€§*}	1897-45-6	Atrazine ^b	1912-24-9
Dodine	2439-10-3	Benazoline	3813-05-6
Ferbame	14484-64-1	Benfluraline	1861-40-1
Thirame	137-26-8	Benzthiazuron	1929-88-0
Triforine[§]	26644-46-2	Bromacil[§]	314-40-9
Zirame	137-30-4	Bromuron	3408-97-7
Tolyfluanide[§]	731-27-1	Butraline	33629-47-9
		Butylate	2008-41-5
		Chlorotoluron[€]	15545-48-9
		Chloroxuron	1982-47-4
		Chlorthiamide	1918-13-4
		Cyanazine[§]	21725-46-2
		Cycluron	2163-69-1
		Daminozide[§]	1596-84-5
		Dicamba	1918-00-9
		Diphénamide	957-51-7
		Diuron^{€§}	330-54-1
		EPTC ^b	759-94-4
		Fénuron	101-42-8
		Fluchloraline	33245-39-5
		Fluométuron[§]	2164-17-2
		Glyphosate*	1071-83-6
		Hydrazide maléïque	123-33-1
		Isopropaline	33820-53-0
		MCPA	94-74-6
		Mécoprop	7085-19-0
		Mécoprop-P	16484-77-8
		Méthabenzthiazuron	18691-97-9
		Metolachlor[§]	51218-45-2
		Métoxuron	19937-59-8
		Métribuzine	21087-64-9
		Monolinuron	1746-81-2
		Monuron*	150-68-5
		Nitraline	4726-14-1
		Oryzaline[§]	19044-88-3
		Pendiméthaline[§]	40487-42-1
		Phenmediphame	13684-63-4
		Prométryne	7287-19-6
		Propachlore[§]	1918-16-7
		Propazine[€]	139-40-2
		Prophame	122-42-9
		Propyzamide[€]	23950-58-5
		S-métolachlore[§]	87392-12-9
		Simazine[€]	122-34-9
		Sulfallate*	95-06-7
		Triallate[§]	2303-17-5
		Trifluraline^{€§}	1582-09-8
Insecticides nitrosables			
Acéphate[§]	30560-19-1		
Aldicarbe	116-06-3		
Azinphos-éthyle	2642-71-9		
Azinphos-méthyle	86-50-0		
Carbaryl^{§*}	63-25-2		
Carbofuran	1563-66-2		
Dialifor	10311-84-9		
Dicrotophos	141-66-2		
Dimefox	115-26-4		
Dimethoate[§]	60-51-5		
Dioxacarbe	6988-21-2		
Éthiophencarbe	29973-13-5		
Famphur	52-85-7		
Fenamiphos	22224-92-6		
Fénobucarbe	3766-81-2		
Formétanate	23422-53-9		
Isofenphos	25311-71-1		
Isoprocarbe	2631-40-5		
Méthiocarbe	2032-65-7		
Méthomyl	16752-77-5		
Monocrotophos	6923-22-4		
Nicotine	54-11-5		
Propoxur[§]	114-26-1		

^a Le chinométhionate a une action fongicide et insecticide ; ^b Pesticides dont la cancérogénicité doit être évaluée en priorité d'après le CIRC ; Les pesticides en gras sont potentiellement cancérogènes d'après le CIRC* (1, 2A, 2B), l'US-EPA[§] (A, B, C) ou l'ECHA[€] (1A, 1B, 2)

3.3 Résultats

La liste des matières actives pesticides potentiellement cancérigènes et les scores individuels et de priorité sont présentés dans le **Tableau 55** (Annexes **6.2** page **249**).

3.3.1 Description des scores individuels

➤ Score de cancérigénité

Sur les 160 matières actives pesticides évaluées pour leur cancérigénité par le CIRC, l'US-EPA ou l'ECHA, seuls les dérivés arsenicaux et le lindane ont été classés cancérigènes par le CIRC, les dérivés arsenicaux ayant également été classés cancérigènes par l'US-EPA et l'ECHA (**Tableau 24**). Un quart des pesticides de cette liste (26%) a été évalué par le CIRC. Parmi eux, 6 ont été classés comme probablement cancérigène pour l'Homme (2A ; 14%) et 13 peut-être cancérigène pour l'Homme (2B ; 31%), alors que 8 étaient considérées comme prioritaires à évaluer et 14 étaient inclassables au regard leur cancérigénité pour l'Homme. La plupart de ces 160 pesticides (89%) ont été évalué par l'US-EPA, qui en a classé 52 comme cancérigènes probables (B ; 37%), 73 comme possiblement cancérigènes (C ; 51%), 6 comme inclassables (4%) et 10 comme non cancérigènes (7%). L'ECHA a également classé 43 pesticides de cette liste (27%) comme potentiellement cancérigènes, dont 5 sur la base de preuves suffisantes chez l'animal (1B ; 12%) et 37 sur la base de preuves insuffisantes chez l'Homme ou chez l'animal (2 ; 86%).

Tableau 24 : Répartition des classifications de la cancérigénité par institution

Classification de la cancérigénité	Score individuel (niveau de preuve)	CIRC (n=42)	US-EPA (n=142)	ECHA (n=43)
Certaine	3	2	1	1
Probable	2	6	52	5
Possible	1	13	73	37
À évaluer	0,5	8	—	—
Autres	0	14	16	—

Après addition de ces scores individuels, les scores de cancérigénité étaient compris entre 0,5 et 9, avec une médiane de 1 (**Figure 23**). Le score maximal a été atteint par les dérivés arsenicaux ($S_{CAN}=9$). Trois matières actives pesticides ont obtenu un score de cancérigénité de 4 : i) le captafol, un fongicide de la famille des thiophthalimides (2A selon le CIRC et 1B selon l'ECHA), ii) le bromure d'éthylène (ou dibromoéthane), un insecticide non-spécifique (2A selon le CIRC et 1B selon l'ECHA) et iii) le chlorothalonil, un fongicide dérivé du benzène (B selon l'US-EPA, 2B selon le CIRC et 2 selon l'ECHA). Le carbaryl, un insecticide de la

famille des carbamates obtenait un score de cancérogénicité de 3,5 (B selon l'US-EPA, à évaluer prioritairement selon le CIRC et 2 selon l'ECHA). Le lindane a obtenu un score de 3 car même s'il était classé cancérogène par le CIRC, il était inclassable au regard de sa cancérogénicité d'après l'US-EPA et non évalué par l'ECHA.

Le pourcentage de pesticides ayant obtenu un score de cancérogénicité strictement supérieur à 2 est plus élevé avec les insecticides (20%) et les fongicides (17%) qu'avec les herbicides (7%). Parmi les 77 matières actives avec un score de cancérogénicité strictement supérieur à 1, la majorité (55%) avait été classée potentiellement cancérogène par plusieurs institutions. Enfin, parmi les 79 matières actives avec un score de cancérogénicité de 1, la grande majorité avait été classée par l'US-EPA comme possiblement cancérogène (82%).

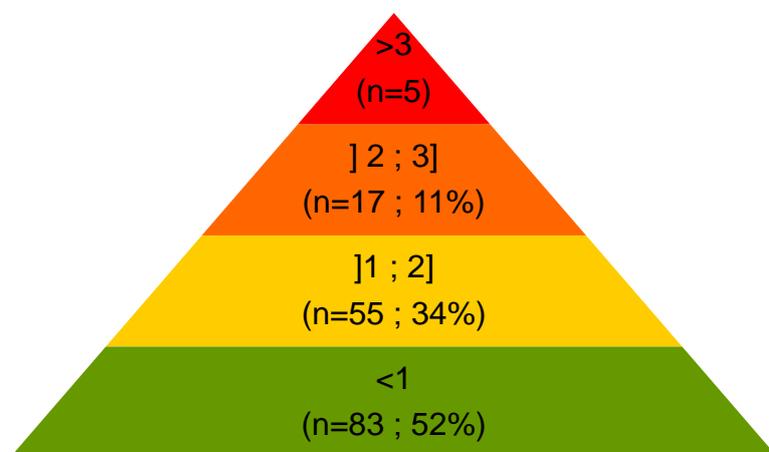


Figure 23 : Distribution du score de cancérogénicité

➤ **Score de neurotoxicité centrale**

Deux insecticides ont obtenu un score de neurotoxicité centrale de 2 : le lindane (organochloré) et le chlorpyrifos (organophosphoré). Ce dernier a obtenu ce score suite aux résultats introduits ci-dessus rapportés par une étude cas-témoins (Lee *et al.* 2005) et dans la cohorte *Agricultural Health Study* (Lee, Blair, *et al.* 2004) montrant une augmentation de risque de tumeurs du système nerveux central chez des professionnels exposés au chlorpyrifos. De même, comme nous l'avons vu en introduction, le risque de tumeur cérébrale était augmenté dans l'*Agricultural Health Study* chez les participants ayant utilisé du lindane à leur domicile (Louis *et al.* 2017).

Au total, 47 matières actives pesticides (29%) ont obtenu un score de neurotoxicité centrale non nul en raison de leur toxicité pour le système nerveux central chez l'Homme à court terme en cas d'intoxication aiguë et/ou à long terme en cas d'exposition répétée. La proportion de pesticides pouvant présenter une neurotoxicité centrale était nettement supérieure pour les insecticides (71%) en comparaison des herbicides (10%) et des fongicides (8%).

➤ Score de perméation cérébrale

Les scores de perméation cérébrale étaient compris entre 1,5 et 6,0 avec une médiane de 4,7 et une moyenne de 4,4. Ainsi, deux tiers des matières actives pesticides potentiellement cancérigènes (n=109, 68%) ont un profil chimique favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Parmi ces molécules, un quart (23%) a obtenu un score de neurotoxicité centrale non nul (contre 41% parmi les molécules dont le profil chimique n'est pas favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique).

Par ailleurs, le pourcentage de molécules franchissant la barrière hémato-encéphalique était légèrement plus élevé pour les herbicides (77%) et les fongicides (71%) que pour les insecticides (55%).

➤ Score de nitrosation

Parmi les matières actives pesticides potentiellement cancérigènes, nous avons identifié 30 pesticides nitrosables (19%), dont 7 (23%) pouvant être toxique pour le système nerveux central et 23 (77%) dont le profil chimique est favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique. De plus, le pourcentage de pesticides nitrosables était plus élevé pour les herbicides (34%) que pour les insecticides (10%) et les fongicides (8%).

3.3.2 Description des scores de priorité

Le score global de priorité était compris entre 0 (24 molécules, soit 15%) et 18 (pour les dérivés arsenicaux) avec une médiane de 2 et une moyenne de 1,9 (Figure 24).



Figure 24 : Distribution des scores global et additif de priorité

Les dérivés arsenicaux, agissant essentiellement comme insecticides, sont classés cancérigènes certains par le CIRC (1), l'US-EPA (1A) et l'ECHA (1). Ils ont un profil favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique ($S_{BHE}=1$) et sont toxiques pour le système nerveux central chez l'Homme à court terme et à long terme ($S_{SNC}=1$).

Le carbaryl a obtenu le deuxième score global le plus élevé ($S_{GLO}=8$). Il s'agit d'un insecticide de la famille des carbamates classé cancérigène probable par l'US-EPA (B), cancérigène supposé par l'ECHA (1B) et considéré comme prioritaire à évaluer par le CIRC ($S_{CAN}=3,5$). Le carbaryl a un profil favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique ($S_{BHE}=1$), est toxique pour le système nerveux central chez l'Homme à court terme et à long terme ($S_{SNC}=1$) et il peut être métabolisé en N-nitrosocarbaryl ($S_{NOC}=1$).

Le troisième score global le plus élevé est de 6 et a été atteint par quatre insecticides (le dibromochloropropane, le fenoxycarbe, le lindane et le tétrachlorvinphos) et un fongicide (le fentin).

Le score additif de priorité était compris entre 0,5 (terbufos) et 11 (dérivés arsenicaux). En moyenne, les insecticides obtenaient des scores de priorité plus élevés que ceux des fongicides et des herbicides (2,8 *versus* 1,5 pour le score global et 3,3 *versus* 2,5 pour le score additif, respectivement).

Les scores global et additif étaient supérieurs ou égaux à 4 pour 20 matières actives pesticides « hautement prioritaires » (**Tableau 25**). Les dérivés arsenicaux ont obtenu les scores global et de priorité les plus élevés (18 et 11). Parmi les molécules hautement prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central, les trois quarts étaient des insecticides ($n=15$) et deux familles étaient particulièrement représentées : les organophosphorés ($n=5$) et les carbamates ($n=4$). De façon cohérente, parmi les 8 familles chimiques représentées par plus de 5 pesticides sur l'ensemble des 160 matières actives étudiées (par ordre décroissant : triazines, organophosphorés, carbamates, organochlorés, chloroacétanilides, dérivés de l'urée et pyrazoles), les deux familles ayant obtenu les scores global et additif de priorité les plus élevés en moyenne sont les carbamates (respectivement, 3,0 et 3,5) et les organophosphorés (2,8 et 3,4).

Tableau 25 : Liste des matières actives pesticides hautement prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central

Nom	Identification		Mode d'action ^a	Scores de priorité		Scores individuels				
	N°CAS	Famille		S _{GLO}	S _{ADD}	S _{CAN}	S _{BHE}	S _{SNC}	S _{NOC}	
Dérivés arsenicaux	7440-38-2	Dérivés arsenicaux	Insecticide	ND	18	11	9	1	1	0
Carbaryl	63-25-2	Carbamates	Insecticide	1A	8	6,5	3,5	1	1	1
Dibromochloropropane	96-12-8	Divers	Insecticide	ND	6	5	3	1	1	0
Fenoxycarbe	72490-01-8	Carbamates	Insecticide	7B	6	5	3	1	1	0
Fentin	76-87-9	Divers (Métaux lourds)	Fongicide	C6	6	5	3	1	1	0
Lindane	58-89-9	Organochlorés	Insecticide	2A	6	5	3	0	2	0
Tétrachlorvinphos	22248-79-9	Organophosphorés	Insecticide	1B	6	5	3	1	1	0
Chlorothalonil	1897-45-6	Dérivés du benzène	Fongicide	M	5	6	4	1	0	1
Propachlor	1918-16-7	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	5	5	2	1	1	1
Propoxur	114-26-1	Carbamates	Insecticide	1A	5	5	2	1	1	1
Alachlor	15972-60-8	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	4	5	3	1	0	1
Captafol	2425-06-1	Thiophthalimides	Fongicide	M	4	5	4	1	0	0
Diuron	330-54-1	Dérivés de l'urée	Herbicide	C2	4	5	3	1	0	1
Dibromoéthane	106-93-4	Divers	Insecticide	8A	4	5	4	1	0	0
Diazinon	333-41-5	Organophosphorés	Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0
Éthoprophos	13194-48-4	Organophosphorés	Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0
Malathion	121-75-5	Organophosphorés	Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0
Pirimicarb	23103-98-2	Carbamates	Insecticide	1A	4	4	2	1	1	0
Thiacloprid	111988-49-9	Néonicotinoïdes	Insecticide	4A	4	4	2	1	1	0
Trichlorfon	52-68-6	Organophosphorés	Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0

^a 1A (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, carbamates), 1B (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, organophosphorés), 2A (perturbateurs des canaux chlorés des récepteurs GABA, acide γ -amino-butérique), 4A (inhibiteurs compétitifs des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine), 7B (régulateurs de croissance, mimétique de l'hormone juvénile), 8A (inhibiteurs non spécifiques, multi-sites), C2 (inhibiteurs du photosystème II), C6 (inhibiteurs de la phosphorylation oxydative, ATP synthase), ND (Non Déterminé), M (activité de contact multi-sites), K3 (inhibiteurs mitotiques)

3.4 Discussion

3.4.1 Résumé des principaux résultats

Nous avons identifié 160 matières actives pesticides classées pour leur cancérogénicité par le CIRC, l'US-EPA et/ou l'ECHA sur la base de preuves suffisantes et/ou limitées chez l'Homme et/ou l'animal. Parmi ces molécules, deux tiers (68%) ont un profil chimique favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique, une minorité (29%) peut être toxique au niveau du système nerveux central et un cinquième (19%) peut conduire à des composés N-nitrosés.

Une synthèse de ces différentes informations a permis d'identifier des matières actives pesticides prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central. Les dérivés arsenicaux et le carbaryl, un insecticide de la famille des carbamates, ont obtenu les scores de priorité les plus élevés. Parmi les matières actives identifiées comme hautement prioritaires, la plupart sont des insecticides et les familles des organophosphorés et des carbamates sont les plus représentées.

3.4.2 Forces et limites de l'étude et comparaison à la littérature

➤ Construction de la liste initiale

Compte-tenu du manque de données disponibles sur des matières actives spécifiques dans la littérature épidémiologique sur les tumeurs du système nerveux central, nous avons choisi pour ce travail de priorisation de constituer une liste initiale de pesticides potentiellement cancérogènes à partir des comptes rendus d'expertise collective. Cette stratégie nous a permis d'accéder à des données scientifiques évaluées de manière objective par des experts des disciplines concernées. Toutefois, cette stratégie impliquait de ne pas tenir compte des données scientifiques produites depuis l'évaluation la plus récente, or la moitié des molécules de la liste n'ont pas été évaluée depuis 1991 par le CIRC et depuis 1999 par l'US-EPA. Ainsi, nous ne pouvons pas exclure qu'en dépit du caractère officiel de ces évaluations de la cancérogénicité, le niveau de preuve scientifique se soit renforcé ou à l'inverse affaibli depuis la dernière évaluation.

De même, il est probable que certaines molécules qui ne sont pas considérées dans ce travail, notamment celles qui n'ont pas été évaluées pour leur cancérogénicité à ce jour, soient classées cancérogènes à l'avenir. En effet, les évaluations de la cancérogénicité dépendent de l'existence de preuves scientifiques supportant la suspicion de cancérogénicité chez l'Homme et/ou chez l'animal. Or, certaines matières actives pesticides, en particulier les « chefs de fil » des familles de pesticides (*i. e.* la matière active la plus ancienne d'une famille et/ou la plus utilisée en tonnages et/ou la plus recommandée en nombre d'usages) reçoivent plus d'attention dans la littérature scientifique que les autres molécules de la même famille (par exemple le carbaryl pour les carbamates insecticides). Les chefs de fil sont donc plus souvent évalués pour leur cancérogénicité et

de facto plus souvent classés comme potentiellement cancérigènes. Cette limite doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats et lors de leur utilisation en considérant non seulement les matières actives pesticides identifiées comme prioritaires mais également les familles chimiques correspondantes, compte-tenu de l'existence de similitudes dans les structures chimiques et dans les usages.

➤ **Stratégie de priorisation**

Dans la littérature épidémiologique sur les tumeurs du système nerveux central, les études ayant investigué le rôle de matières actives pesticides avaient généralement sélectionné les molécules à étudier en priorité sur la base de leur fréquence d'utilisation (Lee *et al.* 2005; Alavanja *et al.* 1996). En effet, on peut s'attendre à ce que le niveau d'exposition de l'Homme augmente avec la fréquence d'utilisation. De leur côté, les investigateurs de l'*Upper Midwest Health Study* ont sélectionné les molécules à la fois sur leur fréquence d'utilisation et sur l'existence de preuves de cancérigénicité (Sanderson *et al.* 1997). Ils ont donc considéré que les preuves d'exposition de l'Homme ne permettaient pas à elles seules de répondre aux enjeux potentiels pour la santé publique.

À cette étape, notre stratégie ne tenait pas compte de l'existence de preuves d'une exposition de l'Homme. Ceci a été l'objectif d'une autre partie de notre travail, en lien avec la matrice cultures-expositions Pestimat, qui est présenté au chapitre suivant (voir *infra*, chapitre 4 page 150). En revanche, ce travail de priorisation tient compte de l'existence de preuves, d'une part de cancérigénicité et d'autre part d'une atteinte du système nerveux central. Cette stratégie implique donc de supposer que les mécanismes par lesquels les matières actives pesticides sont susceptibles de favoriser la survenue de tumeurs du système nerveux central chez l'Homme ne sont pas spécifiques d'un organe donné. Toutefois, si des mécanismes spécifiques, non connus à ce jour, existaient pour certaines molécules, les différentes approches que nous avons menées en intégrant des données épidémiologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques et mécanistiques auraient dû nous permettre d'identifier ces matières actives pesticides comme prioritaires.

➤ **Neurotoxicité centrale**

Nous avons recherché d'éventuelles augmentations du risque de tumeurs du système nerveux central et/ou du cerveau chez l'Homme et/ou chez l'animal. Ainsi, nous avons tenu compte des récents résultats apportés par la littérature épidémiologique sur des matières actives spécifiques et consulté les rapports d'expertise collective accessibles au public (CIRC et US-EPA). En effet, chacune des études épidémiologiques et toxicologiques évaluées fait l'objet d'une analyse synthétique et lorsqu'une molécule est classée potentiellement cancérigène, la liste des localisations cancéreuses justifiant ce classement est généralement mentionnée. Par exemple, le carbaryl a été classé comme probablement

cancérogène par l'US-EPA en 2002 sur la base de preuves suffisantes chez l'animal pour diverses localisations tumorales : vaisseaux sanguins (hémangiosarcomes), vessie, thyroïde et foie (US-EPA 2002). Toutefois, dans les rapports d'expertise que nous avons pu consulter, seul le chlordane a été classé possiblement cancérogène pour l'Homme par le CIRC en 2001 sur la base de preuves inadéquates chez l'Homme vis à vis des tumeurs du système nerveux central (CIRC 2001). En effet, une étude cas-témoin menée dans l'État américain du Missouri a rapporté un excès de tumeurs cérébrales chez des enfants dont les parents avaient utilisé des produits anti-termite à base de chlordane à leur domicile (Davis *et al.* 1993). Toutefois, ces données n'ayant pas été considérées comme adéquates par les épidémiologistes lors de l'expertise, nous ne les avons pas considérées lors du calcul du score de neurotoxicité centrale ($S_{SNC}=1$ pour le chlordane).

Nous avons également identifié qu'un tiers des molécules évaluées (29%) pouvaient être toxiques au niveau du système nerveux central en cas d'exposition aiguë et/ou chronique. Ce résultat repose sur des classifications officielles établies à la suite d'expertises collectives (IPCS Inchem) et suggère qu'une partie non négligeable des matières actives pesticides peut atteindre le système nerveux central.

➤ **Perméation cérébrale**

Nous avons utilisé un algorithme *in silico* développé pour prédire la perméation cérébrale d'une molécule à partir de caractéristiques physico-chimiques facilement disponibles (Wager *et al.* 2016). Cette méthode nous a permis d'évaluer pour chacune des matières actives pesticides que nous avons étudiées si leur profil chimique était favorable ou non au franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, si les méthodes *in silico* permettent de disposer facilement et rapidement d'une première estimation de la perméation cérébrale d'une molécule, elles présentent plusieurs limites qui empêchent de les utiliser seules pour prédire la toxicité d'une matière active pesticide au niveau du système nerveux central. En effet, de façon étonnante, près de la moitié (41%) des molécules identifiées comme toxiques pour le système nerveux central en cas d'exposition aiguë et/ou chronique n'ont pas un profil favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Une des explications possibles est que l'algorithme que nous avons utilisé a été développé pour justifier la mise en développement d'un candidat médicament (Wager *et al.* 2016). Il ne tient donc pas compte des modalités d'absorption (perméation intestinale et/ou cutanée, rôle des adjuvants, etc.) et de l'éventuelle toxicité des métabolites. De plus, dans un contexte de recherche de nouveaux médicaments agissant au niveau du système nerveux central, il se peut que les concepteurs aient privilégié la spécificité à la sensibilité. En effet, dans ce contexte (et contrairement à celui des pesticides), il pourrait être préférable de minimiser les faux positifs (au risque de favoriser les faux négatifs).

Dans le même contexte, un autre outil *in silico* a été développé récemment pour prédire la perméation intestinale et cérébrale de médicaments administrés par voie orale (Daina, Michielin, et Zoete 2017). Cet algorithme intitulé SwissADME^e est également en libre accès et indique directement à partir du SMILES d'une molécule (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*) si ses caractéristiques physico-chimiques sont favorables au franchissement des barrières physiologiques. Nous aurions pu également utiliser cet algorithme mais nous lui avons préféré celui proposé par Wager et ses collaborateurs en 2016 car d'une part il nous permettait de mieux appréhender l'impact de chaque caractéristique et d'autre part le SMILES n'était pas disponible pour l'ensemble des molécules de notre liste initiale.

En utilisant SwissADME, Chedik et ses collaborateurs se sont intéressés à 338 matières actives pesticides sélectionnées de manière à inclure les principaux représentants des différentes familles chimiques de pesticides (Chedik *et al.* 2017). Cette étude confirme que la barrière hémato-encéphalique est considérablement moins perméable que les autres barrières de l'organisme. En effet, sur l'ensemble des molécules évaluées, seul le lindane avait un profil favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique mais présentait une faible absorption intestinale.

Par ailleurs, dans l'étude de Chedik et ses collaborateurs, une minorité de molécules (n=130, 39%) avait un profil chimique favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique. De notre côté, en incluant 160 matières actives pesticides, nous avons trouvé que 109 de ces molécules (68%) pouvaient traverser la barrière hémato-encéphalique. Après vérification, un total de 52 molécules ont été évaluées dans les deux études et les deux algorithmes donnaient le même résultat pour la majorité d'entre elles (57%). Parmi les 22 molécules pour lesquelles les algorithmes donnaient des résultats contradictoires, les deux tiers (68%) avaient un profil favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique d'après l'algorithme développé par Wager et ses collaborateurs. Cette comparaison suggère donc que l'algorithme que nous avons utilisé serait légèrement plus sensible et moins spécifique que SwissADME.

Un autre résultat important rapporté par Chedik et ses collaborateurs est que parmi les différentes familles chimiques de pesticides étudiées, la proportion de molécules capables de franchir la barrière hémato-encéphalique était comprise entre 9% pour les organophosphorés et 77% pour les carbamates. Dans notre étude, nous rapportons un pourcentage du même ordre pour les carbamates (80%) mais très supérieur pour les organophosphorés (79%). Toutefois, pour ces deux familles, nous avons appliqué l'algorithme SwissADME et obtenu un pourcentage de 71% pour les carbamates et de 15% pour les organophosphorés. Ce dernier résultat conforte ainsi les observations de Chedik et ses collaborateurs

^e <http://www.swissadme.ch>

qui suggèrent que la perméation cérébrale des carbamates est très supérieure à celle des organophosphorés. Enfin, certains organophosphorés nécessitent une activation métabolique pour être pleinement actifs. Ainsi, pour une quinzaine d'organophosphorés dont aucun ne peut franchir la barrière hémato-encéphalique d'après SwissADME, Chedik et ses collaborateurs ont étudié la perméation cérébrale des métabolites actifs (analogues oxones) et montré que 20% d'entre eux peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique. Ce dernier résultat met en avant une limite des méthodes *in silico* et montre l'importance de tenir compte des métabolites.

➤ Pesticides nitrosables

Nous avons souhaité tenir compte de l'hypothèse d'un rôle des composés N-nitrosés formés *in vivo* ou lors de la fabrication et/ou du stockage de pesticides nitrosables. En effet, certains composés N-nitrosés, en particulier les N-nitroso-urées, sont classés potentiellement cancérigènes pour le système nerveux central, même si le niveau de preuve chez l'Homme reste limité.

Toutefois, nous avons eu des difficultés pour recenser les pesticides nitrosables à partir de leur structure chimique (seule la moitié des pesticides nitrosables que nous avons identifiés étaient porteurs d'une amine secondaire). Nous étions donc dépendants d'autres sources de données pour identifier les pesticides nitrosables. Or, ces sources étaient généralement anciennes et construites aux États-Unis, en particulier la source principale qui a été mise au point par l'US-EPA en 1983 en collaboration avec le CIRC (CIRC 1983). De plus, ces sources de données proposaient une liste de pesticides nitrosables mais ne précisaient généralement pas :

1. Si le niveau de contamination et la quantité de composés N-nitrosés issus des pesticides nitrosables variaient d'une matière active à l'autre.
2. Si le métabolite N-nitrosé pourrait être une N-nitroso urées (hypothèse à privilégier pour les tumeurs du système nerveux central).
3. Si les matières actives pesticides non-listées étaient non-nitrosables (par défaut, nous avons dû considérer que c'était le cas pour ce travail).

Ces limites liées à l'utilisation de sources préexistantes et conçues dans des contextes et pour des usages différents pourraient avoir conduit à des erreurs de classement. Toutefois, nous avons recalculé les scores global et additif de priorité sans tenir compte du score de nitrosation et les résultats étaient globalement inchangés, en particulier, les mêmes 20 matières actives pesticides hautement prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central.

➤ Scores de priorité

Nous avons synthétisé l'ensemble des informations obtenues sous la forme de deux scores de priorité : S_{GLO} et S_{ADD} . La formule du premier score comprenait une opération de multiplication (S_{GLO}) qui nous a permis de prioriser les matières actives pesticides pour lesquelles il existait des preuves scientifiques à la fois de cancérogénicité ($S_{CAN} > 1$) et d'une atteinte du système nerveux central (somme de S_{SNC} et $S_{BHE} > 1$), conformément à l'hypothèse d'un mécanisme de cancérogénèse non spécifique du système nerveux central sur laquelle repose ce travail. La formule du second score, dans laquelle l'opération de multiplication était remplacée par une addition (S_{ADD}), reflétait plus simplement le nombre d'arguments que nous avons recueillis aux cours des différentes étapes de ce travail de priorisation.

Les résultats que nous avons obtenu sont cohérents entre les deux scores, notamment car la plupart des molécules ayant un score global supérieur ou égal à 4 ($n=23$) ont également un score additif supérieur ou égal à 4 ($n=33$), et réciproquement (coefficient de corrélation de 0,94). Les scores de priorité sont plus élevés pour les insecticides que pour les herbicides et les fongicides. De plus, les résultats que nous avons obtenus par famille chimique sont cohérents puisque les deux familles ayant obtenu les scores de priorité les plus élevés sont les carbamates et les organophosphorés. Ce résultat par famille a également été constaté parmi les 20 molécules ayant obtenu les scores de priorité les plus élevés.

➤ Choix des familles de pesticides à étudier dans la suite de la thèse

Enfin, en considérant les valeurs maximales des scores de priorité, les dérivés arsenicaux et le carbaryl apparaissent comme particulièrement prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central. L'arsenic et les dérivés arsenicaux inorganiques ont été considérés comme un ensemble lors de l'évaluation de leur potentiel cancérogène car ils partagent le même métabolisme et que leurs effets sont indissociables (CIRC 2012). Le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'Homme est suffisant pour diverses localisations (poumon, vessie, peau, reins, foie et prostate) d'après le CIRC (1), l'US-EPA (A) et l'ECHA (1A). En France, trois dérivés arsenicaux ont été utilisés en agriculture : l'arsénite de cuivre, l'arséniate de plomb et l'arsénite de soude (Spinosi, Févotte, et Vial 2009). Leur utilisation a principalement concerné trois cultures : l'arboriculture, la culture de la pomme de terre et la viticulture, mais leur utilisation est interdite en France depuis 1973, sauf en viticulture où les utilisations se sont poursuivies jusqu'en 2001 (Spinosi *et al.* 2018). Aussi, bien que les dérivés arsenicaux soient cancérogènes avérés pour l'Homme et que leurs effets peuvent survenir plusieurs années après l'exposition, la plupart de leurs utilisations sont anciennes et ils ne semblent pas pouvoir expliquer, à eux seuls, les excès de tumeurs du système nerveux central observés entre 2005 et 2013 chez les agriculteurs de la cohorte Agrican. Par conséquent, pour la suite de la thèse, nous avons décidé d'étudier en

priorité les familles de pesticides dont les utilisations sont plus récentes et se poursuivent encore aujourd'hui, en particulier la famille des carbamates, compte-tenu de la perméation cérébrale importante de ces représentants et du score de priorité élevé obtenu par le carbaryl, leur chef de file.

3.4.3 Conclusions

Dans ce travail de priorisation, nous avons utilisé les preuves scientifiques apportées par différentes disciplines pour identifier les matières actives pesticides potentiellement cancérogènes prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central. Ainsi, en tenant compte de données relatives à la neurotoxicité centrale, à la perméation cérébrale et au potentiel nitrosable des pesticides évalués, nous avons pu identifier que des molécules insecticides concentraient le plus d'arguments, en particulier celles appartenant aux familles chimiques des dérivés arsenicaux, des carbamates et des organophosphorés.

Compte-tenu de ces résultats, nous avons décidé de mener des analyses spécifiques sur la famille chimique des carbamates dans la suite de la thèse. Toutefois, à cette étape, nous ne disposons pas suffisamment d'informations sur les fréquences d'utilisation, y compris dans le contexte agricole français. Aussi, pour évaluer les expositions chez l'Homme et en particulier pour reconstituer les expositions des participants d'AgriCan aux pesticides carbamates, nous devons au préalable poursuivre le développement de la matrice cultures-expositions Pestimat.

CHAPITRE 4
DÉVELOPPEMENT DE PESTIMAT :
TABLES DES CARBAMATES

4 Développement de Pestimat : table des carbamates

4.1 Présentation de la matrice cultures-expositions Pestimat

4.1.1 Principe général

La matrice cultures-expositions Pestimat a été initiée en France au début des années 2000 par un groupe de travail dirigé par Isabelle Baldi et regroupant des spécialistes de différentes disciplines (épidémiologistes, agronomes, médecins du travail, pharmaciens). Ce groupe de travail est actuellement constitué par une quinzaine de personnes provenant d'une part de l'équipe EPICENE du Centre de Recherche Inserm U1219 « *Bordeaux Population Health* » basée à l'Université de Bordeaux et d'autre part de l'axe Cancers et prévention de l'Unité Inserm U1086 « Anticipe » basée à l'Université de Caen-Normandie et au Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse.

L'objectif de la matrice Pestimat est de retracer l'historique de l'utilisation des pesticides dans les principaux contextes agricoles français à partir de 1950. Elle a vocation à être utilisée dans des études épidémiologiques (notamment dans Agrican) et en médecine du travail. Elle est constituée de tables, contenues dans des fichiers informatiques distincts. Chaque table correspond à un groupe de pesticides, défini sur la base d'une ou plusieurs familles chimiques (par exemple la table des carbamates insecticides) ou d'un ou plusieurs mécanismes d'action agronomiques. De façon schématique, chaque table peut se décomposer en trois axes distincts (**Figure 25**) :

- L'axe des cultures est constitué des principales cultures rencontrées dans le secteur agricole français. À l'origine du projet, trois cultures étaient considérées : la vigne, le blé et/ou l'orge et le maïs. Toutefois, le nombre de cultures tend à augmenter à mesure que le projet avance, si bien qu'en 2018, l'axe des cultures intègre désormais 8 autres cultures : arboriculture (pommes/poires), colza, pomme de terre, betterave, maraîchage, pois et/ou féverole, tabac et prairies.
- L'axe des années comporte chaque année depuis 1950. Actuellement, la plupart des tables s'arrêtent en 2010 mais elles peuvent rapidement être mises à jour en fonction des besoins.
- L'axe des matières actives contient l'ensemble des molécules appartenant au groupe de pesticides de la table considérée, homologuées en France depuis 1950 sur au moins une des cultures renseignées dans la matrice.

La matrice a été conçue pour fournir, à chaque intersection des trois axes, c'est à dire pour une matière active, une culture et une année données, trois paramètres d'exposition :

- Une probabilité d'exposition, définie comme la proportion d'agriculteurs ayant utilisé la matière active considérée.
- Une fréquence d'exposition, reflétant le nombre de traitements par an réalisés sur la surface cultivée.
- Une intensité d'exposition, correspondant au taux d'application, c'est à dire à la dose de matière active pouvant être appliquée par hectare.

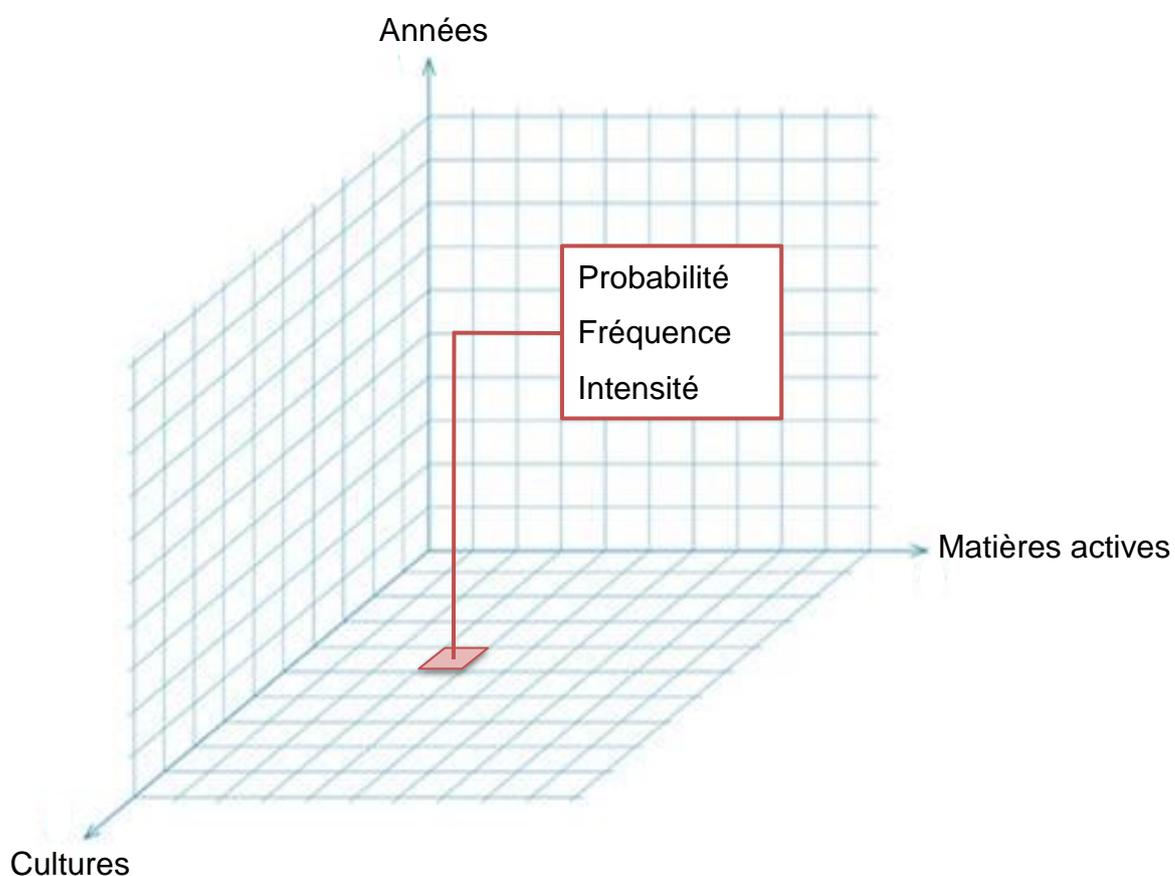


Figure 25 : Schéma général d'une table de la matrice Pestimat

4.1.2 Sources de données

Lors de la conception d'une table, la première étape de travail consiste à établir la liste exhaustive des matières actives du groupe de pesticides considérés avec leur numéro CAS, leur cible principale (*i. e.* fongicide, herbicide, insecticide, etc.), leurs noms (une matière active a souvent plusieurs dénominations) et leurs structures chimiques. À cette étape, plusieurs bases de données sont consultées (liste non exhaustive) : Haz-Map^f, *Pesticide Action Network (PAN) Pesticide Database*^g, Alan Wood^h, E-Phyⁱ, *Pesticide Properties Database*^j (PPDB).

Une fois que la liste exhaustive de matières actives est établie et validée par le groupe de travail, la synthèse des principales sources d'informations permet de renseigner les paramètres d'exposition — pour chaque culture — selon une méthode harmonisée entre les tables développée par le groupe de travail. Ces sources, dont certaines sont spécifiques à Pestimat, contiennent des informations relatives à l'homologation, aux recommandations et à l'utilisation des pesticides (**Tableau 26**).

Tableau 26 : Principales sources de données et paramètres d'exposition renseignés, Pestimat

Type d'informations	Source d'informations	P	F	I
Homologations	Ministère en charge de l'Agriculture	■		
	Index phytosanitaires édités par l'Acta	■		■
	Dictionnaire des médicaments vétérinaires			■
Recommandations	Avertissements agricoles	■	■	
	Calendriers de traitement	■	■	
Utilisations	Questionnaires années anciennes	■	■	
	Panel d'agriculteurs de l'UIPP	■	■	

Acta, association de coordination technique agricole ; F, Fréquence ; I, Intensité ; P, Probabilité

Les données relatives aux périodes d'homologation des matières actives sont issues d'une part, d'une base de donnée du Ministère en charge de l'Agriculture contenant les périodes d'autorisation des matières actives à partir de 1950, et d'autre part, des index phytosanitaires, qui répertorient les produits phytopharmaceutiques homologués en France et qui sont édités annuellement

^f http://hazmap.nlm.nih.gov/agent-category?level=1&agent_category_id=3

^g http://www.pesticideinfo.org/Search_Chemicals.jsp

^h http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html

ⁱ <https://ephy.anses.fr>

^j <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/atoz.html>

depuis 1961 par l'association de coordination technique agricole (Acta). Ces deux sources permettent d'obtenir, à l'échelle nationale et pour les différentes cultures, la liste des matières actives ayant été homologuées pour un usage agricole, les dates d'autorisation et de retrait, la dose réglementaire par hectare, les concentrations de matière active dans les produits commerciaux ainsi que les nuisibles visés. Elles sont donc utilisées à la fois lors de l'estimation de la probabilité et de l'intensité d'exposition.

Les informations sur les recommandations concernant les utilisations des matières actives sont recueillies par le biais des avertissements agricoles émis par les services régionaux de la protection des végétaux et les instituts techniques (par exemple l'Institut français de la vigne et du vin) pour conseiller les agriculteurs sur les traitements à effectuer en cas d'attaques de ravageurs ou de maladies (type de matière active, fréquence et intensité d'exposition). Ces avertissements agricoles, publiés plusieurs fois par an sous la forme de bulletins d'information, reflètent indirectement la pression parasitaire et sont également utilisés pour déterminer la probabilité d'utilisation par culture et pour estimer la fréquence d'exposition. Le groupe de travail s'est procuré et a exploité les bulletins d'information émis sur la période 1950-2010 dans 5 régions françaises (Aquitaine, Basse-Normandie, Languedoc-Roussillon, Limousin, Midi-Pyrénées).

Enfin, les données d'utilisation proviennent de trois sources différentes, couvrant des périodes distinctes et apportant des informations complémentaires :

- D'abord, des calendriers de traitement ont été et continuent d'être récupérés auprès d'agriculteurs. Ils couvrent l'ensemble de la période 1950-2010 mais leur nombre est variable en fonction des années et des cultures. Ces calendriers, parfois très riches en information, sont tenus par les agriculteurs pour les aider dans la planification et la réalisation des tâches de traitement. En fonction des agriculteurs, ces calendriers indiquent les jours de traitement, le nom des pesticides utilisés, les doses à l'hectare et les surfaces traitées. Ces agriculteurs sont contactés en premier lieu par téléphone pour convenir d'un rendez-vous avec un enquêteur du groupe de travail (essentiellement en Aquitaine et en Basse-Normandie). Leurs coordonnées ont été fournies au groupe de travail par différents interlocuteurs (Chambres d'agriculture, liste des participants d'AgriCan, bouche-à-oreille, etc.).
- Ensuite, pour reconstituer les expositions anciennes pour lesquelles le nombre de calendriers est parfois limité, des questionnaires portant sur la période 1950-1979 ont été mis au point. À partir de ces questionnaires années anciennes spécifiques de certaines cultures, des entretiens en face à face ont été et continuent d'être réalisés par les enquêteurs du groupe de travail, auprès d'agriculteurs ayant travaillé au cours de la période d'intérêt. Leurs coordonnées ont été récupérées par les mêmes interlocuteurs, essentiellement en Aquitaine et en Basse-Normandie.

- Enfin, des données issues d'un panel d'agriculteurs ont été transmises au groupe de travail par l'UIPP pour les années 1990-2009. Ce panel a été mis en place par l'industrie pour permettre la réalisation d'études de marché. Il est constitué d'agriculteurs interrogés annuellement sur leurs utilisations de produits phytopharmaceutiques (nom des matières actives, surfaces traitées et quantités utilisées par culture et région).

4.1.3 Détermination des paramètres d'exposition

À partir de ce fichier de synthèse, chaque table est construite par compilation des différentes sources de données (**Figure 26**). Les paramètres d'exposition sont construits selon une procédure harmonisée définie par le groupe de travail à partir des informations disponibles en 2018.

La probabilité d'exposition est définie comme le nombre d'agriculteurs ayant utilisé une matière active donnée une année donnée et sur une culture donnée, sur l'ensemble des agriculteurs ayant traité la culture cette année-là. En fonction de la période, cette probabilité est calculée à partir des questionnaires années anciennes (1950-1979), des calendriers de traitements (à partir de 1950) et/ou du panel d'agriculteurs de l'UIPP (1990-2009). Pour certaines tables (par exemple celle des carbamates), compte-tenu du manque d'informations disponibles (pour certaines matières actives, certaines cultures et/ou certaines années), une probabilité binaire (oui/non) est utilisée dans les versions intermédiaires construites en 2018. Cette probabilité simplifiée indique si la matière active étudiée était homologuée ou non sur une culture donnée et pour une année donnée.

Concernant la fréquence d'exposition, une méthode est en cours de développement au sein du groupe de travail pour estimer le nombre de traitements réalisés avec la matière active, sur une année et une culture données. Un indicateur de fréquence sera ainsi créé dans les prochaines étapes de la matrice en confrontant les informations disponibles dans les avertissements agricoles à l'avis d'un groupe d'experts de chacune des cultures. La plupart des versions intermédiaires disponibles en 2018 ne contiennent donc pas d'information sur les fréquences d'exposition.

L'intensité d'exposition, correspondant au taux d'application d'une matière active par hectare, provient des index phytosanitaires. Depuis 1961, ils fournissent la dose recommandée pour chaque année, chaque spécialité commerciale (notamment lorsqu'il y a plusieurs formulations ou que plusieurs matières actives sont associées) et chaque nuisance (*i. e.* ravageurs et/ou maladies ciblés). Après une conversion en kilogrammes par hectare, ces informations permettent d'estimer une fourchette de l'intensité d'exposition, définie à partir des doses minimales et maximales.

4.1.4 Contexte actuel et objectifs de la thèse

Au 1^{er} janvier 2018, la matrice est constituée de 581 matières actives, dont 162 fongicides, 180 herbicides et 239 insecticides, réparties dans 34 tables (**Tableau 27**).

La méthodologie mise en œuvre pour construire la matrice Pestimat a fait l'objet d'un article scientifique en 2015 dans le *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (Baldi *et al.* 2015). Plusieurs tables sont en cours de construction, de finalisation ou de mise à jour et une version intermédiaire a déjà été appliquée dans Agrican (Pouchieu *et al.* 2017). Les données de la matrice sont également utilisées dans le cadre du consortium international de cohortes agricoles AgricoH (Brouwer *et al.* 2016) et dans le service de médecine du travail et pathologies professionnelles du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux. Dans le cadre de la validation de la matrice Pestimat, une démarche de consensus impliquant des experts en agronomie et en prévention agricole est en train d'être mise en place. D'autres projets visant à étendre les champs d'application sont également en cours.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons construit la table des carbamates (fongicides, herbicides et insecticides), depuis la première étape de travail consistant à établir la liste exhaustive des matières actives jusqu'à la détermination des paramètres d'exposition à partir des données disponibles en 2018 (probabilité d'exposition en oui/non et intensité d'exposition). À l'exception de la culture sous serre pour laquelle les sources de données contenaient trop peu d'informations, l'axe des cultures comprend toutes les cultures documentées dans le questionnaire d'inclusion de la cohorte Agrican. Par ailleurs, l'axe des années s'étend de 1950 à 2017. Un travail supplémentaire a été effectué concernant les utilisations sur élevages (traitements insecticides, désinfection des locaux, etc.). De la même manière qu'avec les index phytosanitaires pour les utilisations sur cultures, une base de données compilant les dictionnaires des médicaments vétérinaires a permis de déduire les dates d'autorisation et de retrait sur les cinq élevages documentés dans le questionnaire d'inclusion de la cohorte Agrican (bovins, porcs, moutons/chèvres, chevaux, volailles). Enfin, la table des dithiocarbamates, construite en amont par C. Carles et I. Baldi (Carles 2016), sera également décrite et utilisée dans la suite de cette thèse. La version intermédiaire disponible en 2018 porte également sur la période 1950-2017 et intègre les mêmes cultures que la table des carbamates à l'exception du maraîchage et des cultures de tournesol, de pois et/ou féverole.

Tableau 27 : Liste des tables de la matrice cultures-expositions Pestimat

Classe	Table	Famille	Nombre de matières actives
Fongicides	F-AMI	Amines-Amides	6
	F-BENZIMIDES	Benzimidazoles	4
	F-DITHIO [#]	Dithiocarbamates	11
	F-CAR^{**}	Fongicides carbamates	5
	F-CARBOXAMIDES	Carboxamides	4
	F-DICARBOXIMIDES [#]	Dicarboximides	5
	F-INOR	Fongicides inorganiques	31
	F-PH-AMIDES	Phénylamides	6
	F-PHTALIMIDES [#]	Phtalimides	4
	F-PYRI-MOR	Pyridines-Morpholines	10
	F-STROBI	Strobilurines	14
	F-TRIAZOLE	Triazoles	25
	F-DIVERS [#]	Fongicides autres	37
Herbicides	H-CAR^{**}	Herbicides carbamates	14
	H-CHLORO-AC [#]	Chloroacétanilides	10
	COLOR	Colorants nitrés	6
	H-DINITRO-A [#]	Dinitroanilines	9
	H-DIPHENYL	Diphényl-éthers	15
	H-FOP-DIM	FOP et DIM	13
	H-INHIB-CAROT	Carboxamides et molécules affiliées	10
	H-INHIB-PHOTO	Nitriles et molécules affiliés.	5
	H-PHENOXY [#]	Phénoxyherbicides	19
	H-P-UREE [#]	Phényl-urées	16
	H-S-UREE [#]	Sulfonylurées	24
	H-TRIA [#]	Triazines et triazinones	17
	H-DIVERS [#]	Herbicides autres	22
Insecticides	I-ARS [#]	Arsenicaux	5
	I-BENZOYL-U	Benzoylurées	6
	I-CAR^{**}	Insecticides carbamates	20
	I-NICO	Nicotine, nicotinoïdes	8
	I-OC [#]	Organochlorés	18
	I-OP [#]	Organophosphorés	82
	I-PYR [#]	Pyréthrinoïdes	28
	I-HUILES	Huiles, dérivés pétrole	8
I-AUTRES [#]	Insecticides autres	64	

FOP, Aryloxyphénoxypropionate ; DIM, cyclohexandione ; * Tables des carbamates insecticides, herbicides et fongicides, construites dans le cadre de cette thèse, # Tables dont une version intermédiaire est ou sera disponible en 2018, uniquement pour la vigne pour la table des organophosphorés

4.2 Présentation de la table des carbamates

4.2.1 Liste exhaustive des matières actives

La consultation des différentes bases de données a permis d'identifier 133 molécules apparentées à des carbamates, dont 39 (27%) ont été incluses dans la table des carbamates (**Tableau 28**). Parmi ces matières actives, 20 agissaient comme insecticides (dont 2 comme molluscicides), 14 comme herbicides (dont 7 thiocarbamates) et 5 comme fongicides (auxquels ont été associés les 11 fongicides de la table des dithiocarbamates).

Les autres molécules ont été incluses dans d'autres tables de Pestimat (n=7, notamment celle des benzimidazoles) ou exclues lorsqu'elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion de la matrice (n=87, **Tableau 56** en Annexes **6.2** page **254**). Les molécules exclues regroupent des pesticides n'ayant pas été homologués depuis 1950 en France pour des usages agricoles sur les cultures et/ou élevages de la table d'après les sources de données à disposition du groupe de travail et des molécules non pesticides (intermédiaires de synthèse, impuretés et/ou produits de dégradation).

Tableau 28 : Liste exhaustive des matières actives incluses dans la table des carbamates (nom et numéro CAS), Pestimat

Insecticides	Aldicarbe	116-06-3	Bendiocarbe	22781-23-3
	Benfuracarbe	82560-54-1	Carbaryl	63-25-2
	Carbofuran	1563-66-2	Carbosulfan	55285-14-8
	Dimétilan	644-64-4	Dioxacarbe	6988-21-2
	Éthiophencarbe	29973-13-5	Fenoxycarbe	72490-01-8
	Formétanate	22259-30-9	Furathiocarbe	65907-30-4
	Isolan	119-38-0	Methomyl	16752-77-5
	Pyrimicarbe	23103-98-2	Oxamyl	23135-22-0
	Promecarbe	2631-37-0	Thiofanox	39196-18-4
Molluscicides	Méthiocarbe	2032-65-7	Thiodicarbe	59669-26-0
Herbicides	Asulam	3337-71-1	Barbane	101-27-9
	Butylate*	2008-41-5	Chlorbufame	1967-16-4
	Chlorprophame	101-21-3	Cycloate*	1134-23-2
	Desmédiophame	13684-56-5	Diallate*	2303-16-4
	EPTC*	759-94-4	Phenmédiophame	13684-63-4
	Prophame	122-42-9	Prosulfocarbe*	52888-80-9
	Triallate*	2303-17-5	Vernolate*	1929-77-7
Fongicides	Benthiavalicarbe	177406-68-7	Diéthofencarbe	87130-20-9
	Iprovalicarbe	140923-17-7	Propamocarbe	24579-73-5
	Valifénalate	283159-90-0		
Fongicides dithiocarbamates	Cuprèbe	16071-84-4	Cuprobame	7076-63-3
	Ferbame	14484-64-1	Mancopper	53988-93-5
	Mancozèbe	8018-01-7	Manèbe	12427-38-2
	Metirame	9006-42-2	Propinèbe	12071-83-9
	Thirame	137-26-8	Zinèbe	12122-67-7
	Zirame	137-30-4		

* Thiocarbamates

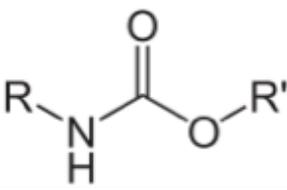
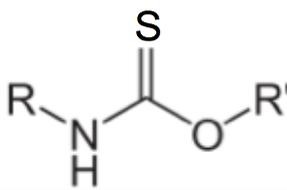
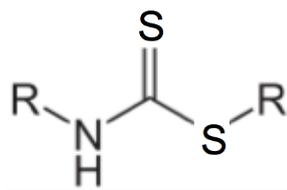
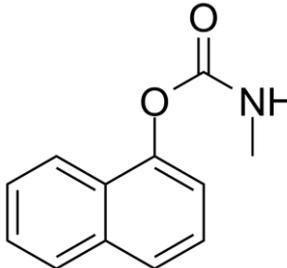
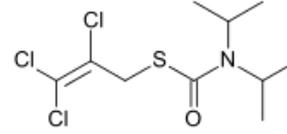
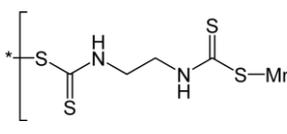
4.2.2 Mécanismes d'action et relations structure-activité

Les formules semi-développées des matières actives carbamates incluses dans la table sont présentées dans le **Tableau 57** (Annexes 6.2 page 256).

➤ Pharmacophore des carbamates et de leurs dérivés

La famille des carbamates est une grande famille très hétérogène au regard des usages et des modes d'action mais assez homogène au niveau des structures chimiques (**Tableau 29**). Les herbicides thiocarbamates se distinguent des carbamates par la substitution d'un atome d'oxygène du pharmacophore par un atome de soufre. De la même manière, les fongicides dithiocarbamates se distinguent des herbicides thiocarbamates par la substitution du second atome d'oxygène par un atome de soufre.

Tableau 29 : Pharmacophore et principal représentant des carbamates, des thiocarbamates et des dithiocarbamates.

Carbamates	Thiocarbamates	Dithiocarbamates
		
Carbaryl	Triallate	Manèbe
		

➤ Mécanisme d'action chez l'insecte

Les carbamates insecticides agissent par inhibition réversible de l'acétylcholine-estérase (IRAC 2016). Il en résulte une accumulation du neurotransmetteur au niveau de la jonction neuromusculaire qui entraîne la paralysie puis la mort de l'insecte par l'activation du système cholinergique qui induit une contraction musculaire.

L'activité anti-cholinestérase est la conséquence de la carbamylation de l'enzyme qui n'est plus en mesure d'hydrolyser l'acétylcholine (Fukuto 1990). À la différence des insecticides organophosphorés qui agissent par phosphorylation et entraînent une inhibition irréversible de l'enzyme (régénération lente de l'ordre de plusieurs heures à plusieurs jours), la carbamylation induite par les insecticides carbamates est réversible (**Figure 27**), car l'enzyme carbamylée (*i. e.* inhibée) se régénère spontanément sous sa forme active (régénération rapide de l'ordre de 30 minutes).

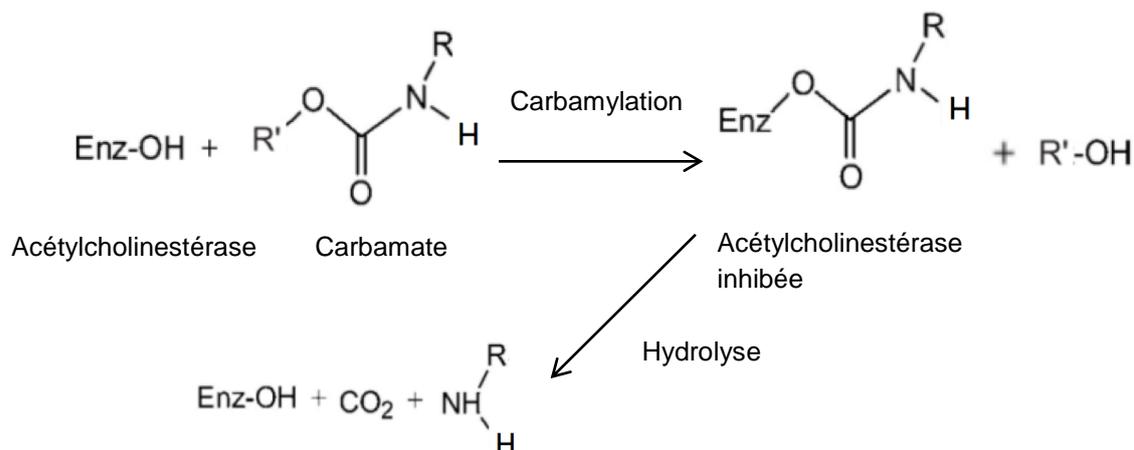


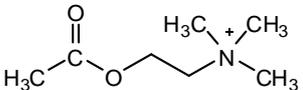
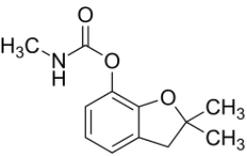
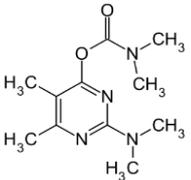
Figure 27 : Inhibition réversible de l'acétylcholinestérase par un carbamate

➤ Relation structure-activité des carbamates insecticides

L'activité insecticide est fonction de la capacité du carbamate à se fixer au sein du site actif de l'enzyme (Fukuto 1990). Ainsi, plus un carbamate présente une ressemblance avec l'acétylcholine, plus il se fixe facilement sur le site actif de l'acétylcholinestérase (*i. e.* une sérine hydroxyle) et plus son activité inhibitrice est puissante. Par exemple, la structure du carbofuran lui permet d'interagir de façon optimale avec le site actif de l'enzyme ce qui fait de lui l'un des plus puissants carbamates insecticides (*i. e.* pour une même activité inhibitrice, les doses d'utilisation sont plus faibles ; **Tableau 30**).

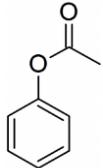
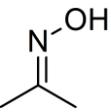
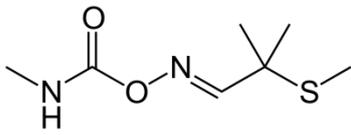
De même, des modifications chimiques qui augmentent l'électronégativité (*i. e.* la réactivité) du carbone carbonyle augmentent également son activité anti-cholinestérase. Ainsi, plus la partie aryle (*i. e.* le substituant du phénol, R') est de grande taille, lourde et/ou substituée (par exemple le pyrimicarbe), plus l'activité inhibitrice est élevée. À l'inverse, si la partie aryle du carbamate est trop électro-attractrice (par exemple suite à l'ajout d'un groupement alcool), le complexe enzyme-inhibiteur devient trop réactif et est hydrolysé trop rapidement pour que l'effet inhibiteur s'exerce.

Tableau 30 : Formule semi-développée de l'acétylcholine, du carbofuran et du pyrimicarbe

Acétylcholine	Carbofuran	Pyrimicarbe
		

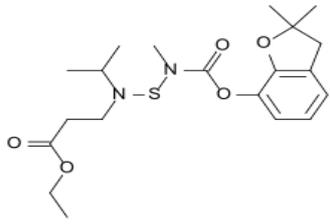
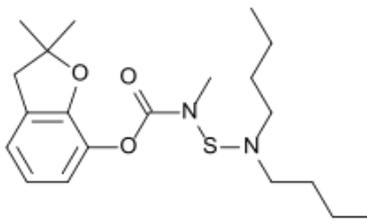
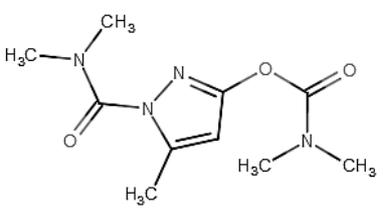
Concernant les sous-groupes de carbamates insecticides, si la plupart sont des esters de phénol substitué (par exemple le carbaryl, le carbofuran ou le pyrimicarbe), d'autres, comme l'aldicarbe, sont des esters d'oxime et présentent également une forte activité inhibitrice (**Tableau 31**).

Tableau 31 : Formule semi-développée d'un ester de phénol, d'une oxime et de l'aldicarbe

Ester de phénol	Oxime	Aldicarbe
		

Les carbamates insecticides peuvent généralement inhiber directement l'acétylcholinestérase et ne nécessitent pas d'activation métabolique (comme la plupart des organophosphorés). Toutefois, afin d'améliorer la spécificité d'action (et ainsi réduire la toxicité pour les mammifères), certains carbamates ont été modifiés et l'atome d'hydrogène en alpha de l'azote du pharmacophore a été substitué par un groupement nucléophile (souvent composé de soufre). Ce nouveau groupement réduit considérablement l'activité anti-cholinestérase et empêche le carbamate d'agir directement (Fukuto 1990). On appelle ces matières actives des pro-carbamates (par exemple le benfuracarbe, le carbosulfan, le dimetilan ou le pyrimicarbe) car il faut une phase de transformation pour régénérer la forme active carbamate, or, la réaction d'activation *in vivo* est considérablement plus lente chez les vertébrés que chez les insectes (**Tableau 32**).

Tableau 32 : Formule semi-développée du benfuracarbe, du carbosulfan et du dimétilan

Benfuracarbe	Carbosulfan	Dimétilan
		

➤ Mécanismes d'action des herbicides carbamates et thiocarbamates

Les mécanismes d'action agronomiques des herbicides carbamates sont divers (HRAC, 2015) : inhibition de la photosynthèse au niveau du photosystème II, inhibition de la dihydropteroate synthase, inhibition de la mitose ou de l'organisation des microtubules (**Tableau 33**). En revanche, tous les thiocarbamates partagent le même mécanisme d'action et agissent chez les végétaux en inhibant la synthèse de lipides.

Tableau 33 : Modes d'action des matières actives herbicides de la table des carbamates, Pestimat

Mode d'action HRAC	Matières actives
C1 : inhibition de la photosynthèse (photosystème II)	Desmédiaphame
	Phenmédiaphame
I : inhibition de la dihydropteroate synthase	Asulam
	Barbane
K2 : inhibition de la mitose ou de l'organisation des microtubules	Chlorbufame
	Chlorprophame
	Prophame
N : inhibition de la synthèse des lipides	Thiocarbamates

HRAC, *Herbicide Resistance Action Committee's*

➤ Mécanismes d'action des fongicides carbamates et dithiocarbamates

En fonction des matières actives, les fongicides carbamates peuvent agir sur différentes cibles (FRAC 2016) : le cytosquelette et les protéines motrices, la membrane cellulaire et la synthèse des lipides ou encore sur la biosynthèse de la paroi cellulaire (**Tableau 34**).

Par ailleurs, avec leurs deux atomes de soufre supplémentaires, les dithiocarbamates possèdent des caractéristiques physico-chimiques particulières. En effet, ce sont de puissants chélateurs de métaux, qui peuvent former des complexes stables avec des métaux comme le nickel, le cuivre, le manganèse ou le zinc (Mathieu *et al.* 2015). Ces propriétés de chélateurs peuvent entraîner la dégradation de protéines contenant des ions métalliques et/ou conduire à des effets toxiques directement liés à la présence d'ions métalliques (par exemple génération d'espèces réactives de l'oxygène). Les dithiocarbamates sont donc capables de réagir avec un large éventail de molécules et d'induire de effets toxiques.

Tableau 34 : Modes d'action des matières actives fongicides, tables des carbamates et des dithiocarbamates, Pestimat

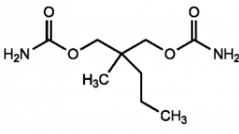
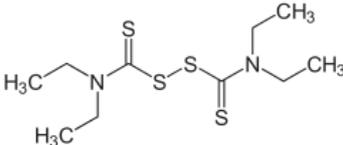
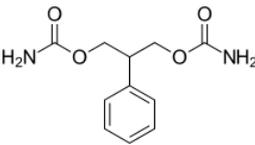
Mode d'action FRAC	Matières actives
B2 / 10 : action sur le cytosquelette et les protéines motrices (inhibition de l'assemblage de la β -tubuline durant la mitose)	Diéthofencarbe
F4 / 28 : atteinte de l'intégrité de la membrane (action sur la perméabilité des cellules membranaires) et de la synthèse des lipides (possiblement celle des acides gras)	Propamocarbe
H5 / 40 : action sur la biosynthèse de la paroi cellulaire (inhibition de la cellulose synthase)	Benthiavalicarbe Iprovalicarbe Valifénalate
M / M3 : action par contact sur plusieurs sites	Dithiocarbamates

FRAC, *Fungicide Resistance Action Committee's*

➤ Mécanismes d'action des carbamates médicaments pour l'Homme

Si aucun carbamate pesticide n'a été utilisé à des fins thérapeutiques chez l'Homme, certains principes actifs de médicaments à usage humain appartiennent à la famille des carbamates (**Tableau 35**).

Tableau 35 : Formule semi-développée du méprobamate, du disulfirame et du felbamate

Méprobamate (bis-carbamate)	Disulfirame (dithiocarbamate atypique)	Felbamate (bis-carbamate)
		

Le méprobamate (EQUANIL®), commercialisé en France jusqu'en janvier 2012, était un médicament du système nerveux central utilisé principalement dans le cadre d'un sevrage alcoolique pour ses propriétés myorelaxantes, sédatives et anxiolytiques. Bien que son mécanisme d'action précis ne soit pas connu, il agirait au niveau des récepteurs GABA (acide γ -amino-butyrique). Un suivi national de pharmacovigilance mené sur la période de juillet 2009 à mars 2011 a confirmé le risque de coma et de décès encouru par les patients en cas de surdosage et la survenue d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans et ce, malgré les mesures prises pour prévenir le mésusage (Maraninchi 2011).

Le disulfirame (ESPERAL®) est employé comme médicament dans le cadre d'un sevrage alcoolique (thérapie par aversion). Il agit en inhibant une enzyme nécessaire à l'élimination de l'alcool, l'aldéhyde déshydrogénase, chargée de transformer l'acétaldéhyde en acide acétique. L'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraîne une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique responsable de manifestations déplaisantes : bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension (effet antabuse).

Le felbamate (TALOXIA®) est un antiépileptique dont le mécanisme d'action précis n'est pas connu (il agirait également au niveau des récepteurs GABA). Il est utilisé en dernière intention dans le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut non contrôlé par les autres médicaments appropriés et après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Par ailleurs, d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (agonistes indirects du système cholinergique) sont toujours autorisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (notamment le donépézil ARICEPT®, la mémantine EBIXA®, la rivastigmine EXELON® et la galantamine REMINYL®), mais leur utilisation est contestée en raison d'un intérêt thérapeutique « extrêmement limité », si bien que la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande leur déremboursement (HAS 2016). Toutefois, cette recommandation n'ayant pas encore été suivie par le ministère en charge de la Santé, ces médicaments restent remboursés à 15%, et donc à 100% pour les patients en Affection de Longue Durée (ALD).

4.2.3 Description des utilisations en agriculture

➤ Description globale

Les plus anciennes matières actives carbamates (le carbaryl, le chlorbufame et l'isolan) et thiocarbamates (le cycloate et le diallate) ont été homologuées à partir des années 1960 alors que les premiers dithiocarbamates (le thirame, le zinèbe et le zirame) sont apparus dès les années 1950 (**Figure 28**).

Le nombre de matières actives a ensuite régulièrement augmenté jusqu'en 1990 où 42 matières actives étaient commercialisées (26 carbamates, 7 thiocarbamates et 9 dithiocarbamates), avant de redescendre au cours des années 2000 pour atteindre le nombre de 19 matières actives homologuées en 2017 (11 carbamates, 2 thiocarbamates et 6 dithiocarbamates).

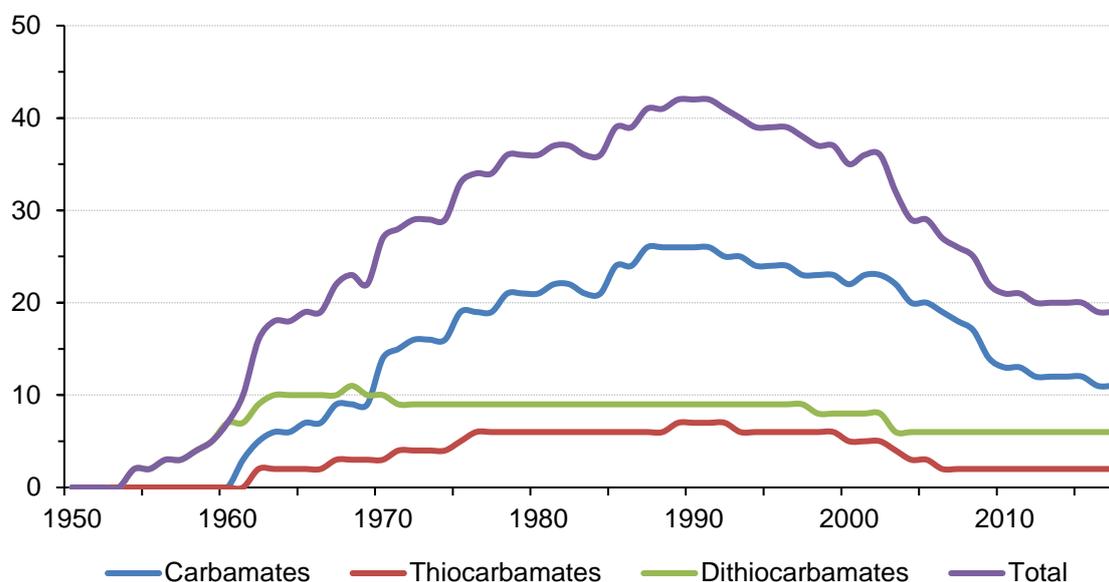


Figure 28 : Nombre de matières actives carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates homologuées en France sur la période 1950 et 2017, Pestimat

➤ Utilisations agricoles des carbamates insecticides

Entre 1961 et 2017, les carbamates ont été homologués pendant 32 ans en moyenne (**Tableau 36**). Seul l'oxamyl, qui a été commercialisé en 2011, a été homologué moins de 10 ans, alors que 3 carbamates insecticides ont été homologués pendant plus de 40 ans (le carbaryl, le formétanate et le méthiocarbe). Seul le dioxacarbe a été retiré du marché dès les années 1980 alors que 4 carbamates insecticides étaient toujours homologués en 2017 (le fenoxycarbe, le méthiocarbe, l'oxamyl et le pyrimicarbe).

Le nombre de spécialités commerciales phytopharmaceutiques mises sur le marché variait entre 0, pour le dimétilan (qui est utilisé exclusivement en élevage et n'est donc pas un produit phytopharmaceutique), et 139, pour le carbaryl (la plus ancienne spécialité commerciale étant le SEVIN®). Seuls 3 autres insecticides ont été commercialisés dans plus de dix spécialités commerciales différentes (le carbofuran, le méthiocarbe et le thiofanox) et la moitié des matières actives avait été homologuée au moins une fois en association.

Des carbamates insecticides ont été utilisés sur toutes les cultures (à l'exception des prairies). Plus de 10 matières actives ont été homologuées sur culture de betterave et en maraîchage alors que seules trois molécules ont été commercialisées pour des utilisations en élevages, principalement pour la désinfection des locaux (le carbaryl, le dimetilan et le methomyl). Par ailleurs, 8 molécules ont été autorisées pour des traitements du sol et 2 pour des traitements de semences (le carbofuran et le furathiocarbe).

Tableau 36 : Utilisations agricoles des carbamates insecticides homologués en France, 1950-2017, Pestimat

Matière active	PPP ^a	Période	Vigne	Blé / Orge	Maïs	Arboriculture	Colza	Pomme de terre	Tournesol	Pois / Féverole	Betterave	Maraîchage	Tabac	Élevages
Aldicarbe	4*	1970 - 2007	So	So	So				So	So	So			
Bendiocarbe	7	1978 - 2003			So				So		So			
Benfuracarbe	3	1985 - 2009			So	I			So		So	So	So	
Carbaryl	139*	1961 - 2008	I		I	I			I		I	I		L ^b
Carbofuran	55*	1972 - 2008			So		So		So		So ^c	So		
Carbosulfan	10*	1981 - 2008			So		I	So	So		So			
Dimetilan	0	1975 - 1982												L
Dioxacarbe	1	1970 - 1982				I		I						
Éthiophencarbe	3*	1978 - 2006		I		I				I	I ^d	I		
Fenoxycarbe	4*	1985 - >2017	I			I								
Formétanate	1	1970 - 2011				I						I		
Furathiocarbe	4	1970 - 2003			So		I		So	Se	I	So		
Isolan	1	1961 - 1996				I					I	I		
Méthiocarbe	15*	1967 - >2017	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Methomyl	3	1970 - 2008	I			I				I				L
Oxamyl	4*	2011 - >2017			So			So					So	
Pyrimicarbe	3*	1975 - >2017		I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
Promecarbe	2	1965 - 1991						I						
Thiodicarbe	9*	1985 - 2007	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	
Thiofanox	12*	1975 - 2005					I				I	I		

^a PPP : Nombre de produits phytopharmaceutiques homologués (* plusieurs matières actives associées dans au moins une des spécialités commerciales) ; I, traitement des cultures (^d traitements des cultures et du sol); L, désinfection des locaux (^b traitements insecticides sur élevages) ; M, traitement molluscicide ; Se, traitement des semences ; So, traitement du sol (^c traitements des semences et du sol)

➤ Utilisations agricoles des herbicides carbamates et thiocarbamates

Avec trois matières actives homologuées pendant plus de 50 ans (le chlorprophame, le phenmédiphame et le triallate) et une seule pendant moins de 25 ans (le butylate), la durée moyenne d'homologation des herbicides entre 1961 et 2017 est de 37 ans (**Tableau 37**). En 2000, cinq molécules avaient été retirées du marché (le barbane, le chlorbufame, le prophame, le butylate et le diallate).

La plupart des herbicides carbamates et thiocarbamates ont été homologués sous forme d'association (70%) et dans moins de 10 spécialités commerciales différentes (64%). Toutefois, deux carbamates, le chlorprophame et le desmédiphame, ont été commercialisés dans plus de cent produits phytopharmaceutiques différents.

Aucun herbicide carbamate n'a été utilisé en viticulture et en arboriculture et moins de 5 molécules différentes ont été homologuées sur une culture donnée (sauf pour la culture de betterave et le maraîchage). Deux carbamates, le chlorprophame et le prophame, ont été utilisés pour la conservation des tubercules de pomme de terre.

Tableau 37 : Utilisations agricoles des herbicides carbamates et thiocarbamates homologués en France, 1950-2017, Pestimat

Matière active	PPP ^a	Période	Blé / Orge	Maïs	Colza	Pomme de terre	Tournesol	Pois / Féverole	Betterave	Maraîchage	Tabac	Prairies
Asulam	7	1971 - 2015								H		H
Barbane	1	1962 - 1988	H									
Chlorbufame	1*	1961 - 1993					H			H		
Chlorprophame	112*	1962 - >2017				C				H	H	
Desmédiphame	25*	1989 - >2017							H			
Phenmédiphame	111*	1967 - >2017							H	H		
Prophame	21*	1963 - 1999				C						
Butylate	1	1971 - 1992		H								
Cycloate	7*	1962 - 2005							H			
Diallate	6*	1962 - 1999			H		H		H			
EPTC	6*	1975 - 2002		H			H			H		
Prosulfocarbe	7*	1989 - >2017	H			H				H		
Triallate	16*	1967 - >2017	H		H		H	H	H	H		
Vernolate	3	1975 - 2003		H								

^a PPP : Nombre de produits phytopharmaceutiques homologués (* plusieurs matières actives associées dans au moins une des spécialités commerciales) ; C, conservation des tubercules ; H, traitement des cultures

➤ Utilisations agricoles des fongicides carbamates et dithiocarbamates

Avec 2 molécules commercialisées en 1987 et 3 après l'année 2000, les fongicides carbamates sont apparus relativement récemment et ont donc été homologués moins longtemps que les autres carbamates (18 ans en moyenne). À l'inverse, avec 2 molécules commercialisées depuis plus de 60 ans (le thirame et le zirame), les dithiocarbamates présentent la durée moyenne d'homologation la plus longue (45 ans en moyenne), et si le cuprèbe et le cuprobame ont été retirés du marché avant le début des années 1970, plus de la moitié des dithiocarbamates (55%) était toujours homologuée en 2017 (**Tableau 38**).

Tableau 38 : Utilisations agricoles des fongicides carbamates et dithiocarbamates homologués en France, 1950-2017, Pestimat

Matière active	PPP ^a	Période	Vigne	Blé / Orge	Maïs	Arboriculture	Colza	Pomme de terre	Pois / Féverole	Betterave	Maraîchage	Tabac
Benthiavali-carbe	4*	2008 >2017	F					F				
Diéthofencarbe	3*	1987 2010	F						F		F	
Iprovali-carbe	10*	2001 >2017	F									
Propamocarbe	22*	1996 >2017						F			F	
Valifénalate	5*	2011 >2017	F									
Cuprèbe	1	1958 1968	F					F	ND		ND	
Cuprobame	1	1962 1970		Se					ND	F ^b	ND	
Ferbame	4*	1960 1997	F			F		F	ND		ND	
Mancopper	3*	1968 2002	F	Se					ND		ND	
Mancozèbe	412*	1962 >2017	F	F ^b		F		F	ND	F ^b	ND	
Manèbe	313*	1960 >2017	F	F ^b		F		F	ND	F ^b	ND	F
Metiram	17*	1959 >2017	F	Se		F		F	ND		ND	
Propinèbe	8*	1963 >2017	F			F		F	ND		ND	F
Thirame	140*	1954 >2017	F	F ^b	Se	F	Se		ND	Se	ND	
Zinèbe	231*	1954 2002	F			F		F	ND		ND	
Zirame	40*	1956 >2017	F			F		F	ND		ND	

^a PPP : Nombre de produits phytopharmaceutiques homologués (* plusieurs matières actives associées dans au moins une des spécialités commerciales) ; F, traitement des cultures (^b traitements des cultures et des semences) ; ND, Non Déterminé (cultures non documentées dans la table des dithiocarbamates) ; Se, traitement des semences

Comme pour les autres carbamates, la plupart des fongicides carbamates et dithiocarbamates a été commercialisée en association avec d'autres matières actives pesticides dans au moins une spécialité commerciale. Par ailleurs, si un

seul fongicide carbamate a été homologué dans plus de 10 produits phytopharmaceutiques (le propamocarbe), 4 dithiocarbamates étaient présents à eux seuls dans plus de 1000 spécialités commerciales (le mancozèbe, le manèbe, le zinèbe et le thirame).

Aucun fongicide carbamate n'a été utilisé sur culture de tournesol et les carbamates n'ont été utilisés qu'en viticulture, sur cultures de pomme de terre et de pois et/ou de féverole et en maraîchage. De même, seul le thirame a été utilisé sur les cultures de maïs et de colza pour des traitements de semences. En revanche, plus de trois quarts des dithiocarbamates ont été utilisés en viticulture, en arboriculture et sur culture de pomme de terre.

4.2.4 Conclusions

La poursuite du développement de la matrice cultures-expositions Pestimat a permis de construire, dans le cadre de cette thèse, la table des carbamates. Apparue en France dans les années 1960 et encore très utilisée en agriculture aujourd'hui, la famille des carbamates est grande par la taille (39 matières actives homologuées), très hétérogène au regard des usages et des modes d'action (elle comprend à la fois des insecticides, des herbicides et des fongicides), mais relativement homogène au niveau des structures chimiques (avec de fortes similitudes dans les pharmacophores).

Identifiées au chapitre précédent comme prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central, les expositions professionnelles aux pesticides carbamates vont désormais pouvoir être reconstituées dans les études épidémiologiques par croisement avec la matrice Pestimat. En effet, l'utilisation d'une matrice en épidémiologie pour reconstituer des expositions permet de contourner certaines des limites rencontrées lors du recours à des approches indirectes (par exemple les questionnaires ou l'expertise). En particulier, des biais de mémorisation peuvent survenir lorsque des agriculteurs sont interrogés — parfois plusieurs années après l'utilisation — sur leurs expositions passées à des matières actives spécifiques, alors même qu'ils n'avaient pas toujours connaissance à l'époque des produits utilisés (grande variété de noms commerciaux, plusieurs matières actives parfois associées, personnel responsable des commandes pas toujours en charge des traitements, etc.). Moins sujets aux biais de mémorisation, l'historique des cultures, des élevages et des tâches de traitements pesticides qui a été recueilli dans le questionnaire d'inclusion d'Agrican sera croisé avec la table des carbamates de Pestimat dans la suite de la thèse. Ce croisement va nous permettre de reconstituer les expositions professionnelles vie entière des participants d'Agrican et ainsi d'étudier le rôle des pesticides carbamates dans la survenue de tumeurs du système nerveux central.

CHAPITRE 5
ÉTUDE DE MATIÈRES ACTIVES PESTICIDES

5 Étude de matières actives pesticides

5.1 Introduction

Au niveau mondial comme en France, les carbamates insecticides représentent un grand groupe de pesticides à large spectre qui a été utilisé de façon importante dans la plupart des secteurs agricoles à partir des années 1960, en parallèle du retrait progressif des insecticides organochlorés et organophosphorés (Faostat 2017). Leur utilisation a ensuite diminué en agriculture au cours des dernières décennies, en faveur d'autres insecticides, tels que les pyréthriinoïdes. Certains carbamates insecticides, y compris le carbaryl (le principal représentant), ont également été homologués pour des usages non-agricoles (*i. e.* entretien des pelouses, de plantes ornementales, de terrains de golf, etc.). Ces insecticides ne sont pas persistants dans l'environnement et ont un faible potentiel de bioaccumulation. Toutefois, des études de bio-surveillance conduites dans des populations variées à travers le monde (Bevan *et al.* 2017) ont rapporté des contaminations dans des échantillons de sang et/ou d'urine après des expositions professionnelles (Bouchard, Carrier, et Brunet 2008; Hardt, Appl, et Angerer 1999; Shealy *et al.* 1996; Parrón *et al.* 1996) et, dans une moindre mesure, après des expositions environnementales (Putnam, Doherty, et Clark 2008; Lunchick, Driver, et Ross 2007; Meeker *et al.* 2005; Buckley *et al.* 1997; CDC 2018).

Par ailleurs, si les carbamates insecticides apparaissent comme prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central (voir *supra*, chapitre **3.4.3** page **148**), leurs analogues herbicides et fongicides ont été et continuent d'être largement utilisés, principalement en agriculture, mais aussi pour le désherbage des routes et des chemins de fer ou encore en sylviculture. Ainsi, en France, d'après les données de ventes disponibles sur la période 2011-2014 (Agreste 2017), 89% des tonnages de carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates vendus sont des fongicides (20,4 kilotonnes), 7% sont des herbicides (1,6 kilotonnes) et 4% des insecticides (0,8 kilotonne). En 2018, 4 carbamates insecticides, 5 herbicides (3 carbamates et 2 thiocarbamates) et 10 fongicides (4 carbamates et 6 dithiocarbamates) étaient toujours homologués en France (voir **Tableau 36**, **Tableau 37** et **Tableau 38**).

La cancérogénicité des pesticides carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates a été évaluée à partir des années 1980, principalement à partir d'études expérimentales menées chez l'animal (**Tableau 39**). Aux États-Unis, en considérant que les preuves étaient suffisantes chez l'animal, l'US-EPA a classé comme cancérogènes probables pour l'Homme 4 insecticides carbamates : le carbaryl, le fenoxycarbe, le pyrimicarbe et le thiodicarbe. En Europe, les preuves ont été jugées insuffisantes chez l'Homme et/ou l'animal par l'ECHA pour le carbaryl et le fenoxycarbe mais ces deux matières actives sont tout de même suspectées par cette agence d'être cancérogènes pour l'Homme. Par ailleurs, suite à la disponibilité de nouvelles preuves depuis sa dernière évaluation en 1987, le CIRC a recommandé, avec un niveau de priorité élevé, que la

cancérogénicité du carbaryl soit réévaluée sur la période 2015-2019. De la même manière pour les carbamates herbicides, l'ECHA suspecte d'être cancérogènes pour l'Homme le chlorprophame et le diallate, le CIRC recommande de réévaluer en priorité la cancérogénicité de l'EPTC et l'US-EPA a classé l'asulam et le triallate comme possiblement cancérogènes pour l'Homme. Concernant les fongicides, si le CIRC et l'ECHA n'ont à ce jour jamais classé de fongicides dérivés des carbamates comme potentiellement cancérogènes, l'US-EPA a considéré dès les années 2000 que les preuves de cancérogénicité étaient suffisantes chez l'animal et a classé comme cancérogènes probables pour l'Homme 2 carbamates fongicides, le benthialicarbe et l'iprovalicarbe, et 4 dithiocarbamates, le mancozèbe, le manèbe, le metirame et le propinèbe.

Tableau 39 : Évaluations de la cancérogénicité et scores de priorisation des carbamates, des thiocarbamates et des dithiocarbamates

	Évaluation de la cancérogénicité			Scores de priorisation ^a				
	CIRC	US-EPA	ECHA	SGLO	SADD	SBHE	SSNC	SNOC
Carbamates insecticides								
Aldicarbe	3 (1991)	E (2002)		1	3	1	1	1
Bendiocarbe		E (1997)		0	1	1		
Benfuracarbe				0	1	1		
Carbaryl	Prioritaire	B (2002)	2	8	6,5	1	1	1
Carbofuran		E (1997)		1	3	1	1	1
Carbosulfan				0	1	1		
Dimetilan				0	1	1		
Dioxacarbe				1	2	1		1
Éthiophencarbe				1	3	1	1	1
Fenoxycarbe		B (1997)	2	6	5	1	1	
Formétanate		E (1996)		1	2	1		1
Furathiocarbe				0	1	1		
Isolan				0	1	1		
Méthiocarbe		D (1993)		1	3	1	1	1
Methomyl		E (1996)		1	3	1	1	1
Oxamyl				0	2	1	1	
Pyrimicarbe		B (2005)		4	4	1	1	
Promecarbe				0	1	1		
Thiodicarbe		B (1996)		2	3	1		
Thiofanox				0	1	1		
Carbamates herbicides								
Asulam		C (2001)		1	2	1		
Barbane				0	1	1		
Chlorbufam				0	1	1		
Chlorprophame	3 (1987)	E (1997)	2	1	2	1		
Desméthiphame		E (1995)		0	1	1		
Phenméthiphame		D (1993)		1	2	1		1
Prophame	3 (1987)			1	2	1		1

(Suite du tableau page suivante)

Tableau 39 : Évaluations de la cancérogénicité et scores de priorisation des carbamates, des thiocarbamates et des dithiocarbamates (suite)

	Évaluation de la cancérogénicité			Scores de priorisation ^a				
	CIRC	US-EPA	ECHA	S _{GLO}	S _{ADD}	S _{BHE}	S _{SNC}	S _{NOC}
Thiocarbamates herbicides								
Butylate		E (1992)		1	2	1		1
Cycloate		E (2003)		0	1	1		
Diallate	3 (1987)		2	1	2	1		
EPTC	Prioritaire	E (1999)		2	3,5	1	1	1
Prosulfocarbe				0	1	1		
Triallate		C (1994)		2	3	0	1	1
Vernolate				0	1	1		
Carbamates fongicides								
Benthiavali-carbe		B (2008)		0	2	0		
Diéthofencarbe				0	1	1		
Iprovali-carbe		B (2002)		2	3	1		
Propamocarbe				0	1	1		
Valifénalate				0	1	1		
Dithiocarbamates fongicides								
Cuprèbe				0	0	0		
Cuprobame				0	0	0		
Ferbame	3 (1987)			1	2	0	1	1
Mancopper				0	0	0		
Mancozèbe		B (1999)		0	2	0		
Manèbe	3 (1987)	B (1999)		2	3	0	1	
Metirame		B (1999)		2	3	0	1	
Propinèbe		B (2013)		2	3	1		
Thirame	3 (1987)	E (2003)		1	1	0		1
Zinèbe	3 (1987)			1	1	0	1	
Zirame	3 (1987)	D (2003)		1	2	1		1

^a La méthode relative aux calculs des scores de priorisation est décrite dans le chapitre consacré à la priorisation des matières actives (voir *supra*, chapitre 3.2.5 page 135)

En fonction des matières actives et des études expérimentales, les preuves de cancérogénicité jugées suffisantes ont été obtenues pour divers organes ou localisations (foie, glande surrénale, os, ovaires, rein, sein, testicule, thyroïde, utérus, vaisseaux sanguins, vessie), mais les tumeurs du système nerveux central n'ont jamais été mentionnées et/ou investiguées. Or, les carbamates possèdent généralement un profil chimique favorable au franchissement de la barrière hémato-encéphalique et ont montré leur capacité à exercer des effets toxiques au niveau du système nerveux central, notamment parce qu'ils induisent une dépression respiratoire d'origine centrale en cas d'intoxication aiguë chez l'Homme, induite par l'excitation puis la dépression du système cholinergique (Tsao *et al.* 1990; Goswamy, Chaudhuri, et Mahashur 1994). Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer une éventuelle cancérogénicité des carbamates sont multiples (Bagchi 2005), mais celui de la génération de stress oxydant paraît particulièrement pertinente pour les tumeurs du système nerveux

central. Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (par exemple le radical hydroxyle OH[•], le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ ou l'oxygène singulet ¹O₂) et les capacités antioxydantes de la cellule (par exemple les superoxydes dismutases, la glutathion peroxydase ou les catalases). Une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène ou un déficit en systèmes antioxydants peut ainsi aboutir à un stress oxydant. Les espèces réactives de l'oxygène, qui sont de puissants agents oxydants, peuvent alors s'attaquer à la plupart des molécules cellulaires, y compris l'ADN sur lequel elles peuvent induire des lésions. Le stress oxydant est ainsi impliqué dans un grand nombre de mécanismes physiopathologiques, notamment en cancérogénèse. Or, le cerveau est particulièrement sensible au stress oxydant (Gupta 2004) en raison i) de sa consommation importante d'oxygène, de glucose et d'énergie (25% de la consommation en dioxygène du corps pour un poids représentant 2%), ii) des grandes quantités en acides gras et en lipides insaturés oxydables (cibles privilégiées des espèces réactives de l'oxygène), iii) de sa forte teneur en fer (le fer étant un catalyseur du stress oxydant) et iv) de niveaux relativement faibles d'antioxydants (niveau d'expression des enzymes de détoxification plus faible dans le cerveau que dans le foie). Par ailleurs, un grand nombre d'études ont démontré que certains carbamates peuvent induire du stress oxydant (Milatovic, Gupta, et Aschner 2006), en particulier le carbaryl (Leomanni *et al.* 2015; Habib *et al.* 2013), le carbofuran (Rai et Sharma 2007; Jaiswal *et al.* 2016), le carbosulfan (Dhouib *et al.* 2014), le bendiocarbe (Apaydin *et al.* 2017), le méthiocarbe (Ozden et Alpertunga 2010), le methomyl (Meng *et al.* 2014) et le formétanate (Staroň *et al.* 2017). De manière moins marquée, certains thio/dithiocarbamates ont également été associés à la génération de stress oxydant (Mathieu *et al.* 2015; Ben Amara *et al.* 2015; Dennis et Valentine 2015; Iorio *et al.* 2015). Il paraît donc important d'étudier le rôle des expositions aux carbamates et à leurs analogues thio/dithiocarbamates dans la survenue de tumeurs du système nerveux central.

Dans la littérature épidémiologique, le rôle des expositions aux carbamates insecticides dans la survenue de cancers a fait l'objet de plusieurs études, principalement pour les LNH (Schinasi et Leon 2014), mais peu se sont focalisées sur les tumeurs du système nerveux central. Seules deux études cas-témoins sur les gliomes ont rapporté des associations avec les expositions à des pesticides carbamates, mais ces études étaient confrontées à un manque de puissance statistique, en raison d'un nombre de cas exposés limité (compris entre 4 et 55), et d'un possible biais d'information : des erreurs de classement différentielles sur l'exposition sont évoquées par les auteurs en raison d'une sensibilité des résultats à l'exclusion des proches-répondants. Dans l'étude cas-témoins du Nebraska, Lee et ses collaborateurs ont rapporté des augmentations de risque non significatives et inverses après l'exclusion des proches-répondants avec l'utilisation de carbamates insecticides et herbicides (Lee *et al.* 2005). Dans l'*Upper Midwest Health Study*, des augmentations de risque généralement modérées et non significatives, mais persistantes après l'exclusion des proches-répondants, ont été

trouvées avec les carbamates insecticides (bufencarbe, carbaryl, carbofuran), les thiocarbamates herbicides (butylate, EPTC, triallate) et les dithiocarbamates fongicides (ferbame, mancozèbe, manèbe, zinèbe), à la fois globalement avec la durée d'utilisation et séparément chez les hommes et les femmes (Yiin *et al.* 2012; Ruder *et al.* 2004; Carreón *et al.* 2005).

L'objectif de ces analyses est d'étudier, au sein de la cohorte prospective Agrican, les associations entre l'incidence de tumeurs primitives du système nerveux central sur la période 2005-2013 (globalement et par type histologique) et les expositions professionnelles vie entière à des carbamates insecticides, herbicides et fongicides et à leurs analogues soufrés.

5.2 Méthodes

Les méthodes mises en œuvre dans ce chapitre partagent beaucoup de points communs avec celles du chapitre consacré à l'étude des types de cultures et d'élevages, notamment concernant la gestion des données recueillies à l'inclusion (voir *supra*, chapitre 2.1.1 page 67), la gestion des données recueillies au cours du suivi (voir *supra*, chapitre 2.1.2 page 73), la définition de la population d'étude (voir *supra*, chapitre 2.1.3 page 75). Les principales différences concernent l'évaluation des expositions et le plan d'analyse.

5.2.1 Évaluation des expositions

Nous avons identifié 47 matières actives (thio/dithio)-carbamates homologuées en France métropolitaine entre 1950 et la phase d'inclusion des participants dans Agrican, dont 19 carbamates insecticides (l'oxamyl n'a pas été considéré car il a été mis sur le marché après la période d'inclusion en 2005-2007), 7 carbamates herbicides, 7 thiocarbamates herbicides, 3 carbamates fongicides (pour les mêmes raisons que l'oxamyl, le benthialavicarbe et le valifénalate n'ont pas été étudiés) et 11 dithiocarbamates fongicides. L'évaluation des expositions individuelles à chacune des 47 matières actives pesticides étudiées était basée sur la combinaison de deux types d'informations : i) d'une part des informations issues du questionnaire d'inclusion (Annexes 6.1 page 232) sur la réalisation des tâches de traitement pesticides (*i. e.* traitements insecticides, traitements pesticides, traitements de semences et désinfection des locaux) par culture et/ou élevage et par année (années de début et de fin), ii) d'autre part des informations relatives aux (dithio/thio)-carbamates de la matrice cultures-expositions Pestimat (voir *supra*, chapitre 4.2.3 page 164) sur les périodes d'homologation et les recommandations d'utilisation des pesticides concernés.

Les participants étaient considérés comme potentiellement exposés à une matière active donnée sur une culture ou un élevage donné et pendant une année donnée si et seulement si i) ils avaient déclaré avoir travaillé sur la culture ou l'élevage concerné, ii) ils avaient rapporté avoir réalisé personnellement des traitements pesticides sur la culture (y compris sur semences) ou l'élevage correspondant et fourni suffisamment d'informations sur les dates de début et/ou

de fin (si une seule des deux dates était fournie, les informations ont été considérées comme suffisantes si la date de début ou de fin d'utilisation était postérieure à la date de début d'homologation et antérieure à la date de fin d'homologation) et iii) la matière active avait été homologuée et recommandée d'après la matrice pour des traitements pesticides (*i. e.* traitement de la culture, du sol ou des semences), des traitements insecticides sur élevage ou pour la désinfection des locaux d'élevage sur une culture ou un élevage au cours de la période correspondante. Par exemple, un cultivateur de pommes de terre et de tournesols ayant travaillé dans les années 1970 et qui a réalisé des traitements pesticides uniquement sur sa culture de pomme de terre en 1975 était considéré comme exposé pendant un an aux pesticides homologués sur culture de pomme de terre et dont l'utilisation était recommandée en 1975, c'est à dire à 4 insecticides (le carbaryl, le dioxacarbe, le méthiocarbe et le promecarbe), 2 herbicides (le chlorprophame et le prophame) et 6 fongicides (le ferbame, le mancozèbe, le manèbe, le metirame, le propinèbe et le zinèbe).

Les participants qui n'ont pas réalisé de tâche de traitements pesticides sur cultures ou semences n'ont pas été considérés comme exposés aux matières actives étudiées. L'exposition était indéterminée lorsque les participants avaient fourni des réponses incomplètes sur leur histoire professionnelle vie entière (historique des cultures et/ou des élevages, réalisation des tâches spécifiques ou dates de début et de fin). La durée d'utilisation de chaque (thio/dithio)-carbamate (en années) a été calculée en combinant les informations de toutes les cultures et le cas échéant de tous les élevages, c'est à dire qu'une année d'utilisation sur plusieurs cultures et/ou élevages contribuait comme une année d'utilisation.

5.2.2 Analyses descriptives

Les analyses descriptives des participants décédés et perdus de vue et des cas incidents de tumeurs du système nerveux central ont été décrites (voir *supra*, chapitre **2.1.4** page **76**) et leurs résultats présentés (voir *supra*, chapitre **2.2.3** page **87**) dans le chapitre consacré à l'étude des types de cultures et d'élevages.

➤ Description de la population d'étude à l'inclusion

Les caractéristiques sociodémographiques et les habitudes de vie à l'inclusion, en particulier l'âge, le genre, le département de résidence, le niveau de formation, la situation familiale, le statut professionnel, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle et les antécédents d'allergie et d'intoxication aux pesticides de la population d'étude ont été comparées selon l'exposition globale aux matières actives étudiées (exposés, non exposés et inclassables), selon la classe de pesticides étudiée (insecticides, herbicides et fongicides) et pour chaque matière active.

➤ Description des données d'exposition

Les co-expositions des utilisateurs de pesticides ont été décrites globalement par classe de pesticides et selon le nombre de matières actives auxquelles ils ont été exposés.

Des études de corrélation ont été menées entre les différentes matières actives étudiées par des estimations sur données disponibles du coefficient V. Lorsque les expositions à des matières actives étaient fortement corrélées ($V > 0,80$), en raison de similitudes dans les périodes d'homologation, dans les recommandations d'utilisation et/ou dans les structures chimiques, les matières actives concernées étaient regroupées pour la suite des analyses (sur la base de critères statistiques, agronomiques et/ou chimiques).

La contribution relative des différents types d'utilisation (traitements sur cultures, traitements de semences, traitements insecticides sur animaux et désinfection des locaux d'élevage) aux expositions aux matières actives étudiées a été décrite. De la même manière, une description de la contribution relative des différents types de cultures et/ou élevages a été réalisée.

5.2.3 Analyses de survie

La définition des modèles de survie, la stratégie de sélection des variables d'ajustement (dans ce chapitre, l'exposition globale aux matières actives étudiées a été utilisée à la troisième étape) et la méthode utilisée pour réaliser des calculs de puissance *a posteriori* ont été décrites dans le chapitre consacré à l'étude des types de cultures et d'élevages (voir *supra*, chapitre 2.1.5 page 76).

➤ Analyses principales

Dans les analyses principales, les risques de survenue des tumeurs du système nerveux central, des gliomes et des méningiomes ont été étudiés séparément selon l'exposition à chaque matière active ou à chaque groupe de matières actives, en considérant comme référence les participants non exposés à chacune des 47 matières actives pesticides, correspondant aux groupes 4, 7 et 9 sur la figure ci-après (**Figure 29**). Ces analyses ont été réalisées uniquement lorsque le nombre de cas exposés était supérieur ou égal à 5 ($n_E \geq 5$).

Lorsqu'une matière active a été recommandée à la fois sur des cultures et des élevages, des analyses séparées ont été réalisées étant donné que les modalités d'exposition rencontrées en culture diffèrent de celles rencontrées en élevage.

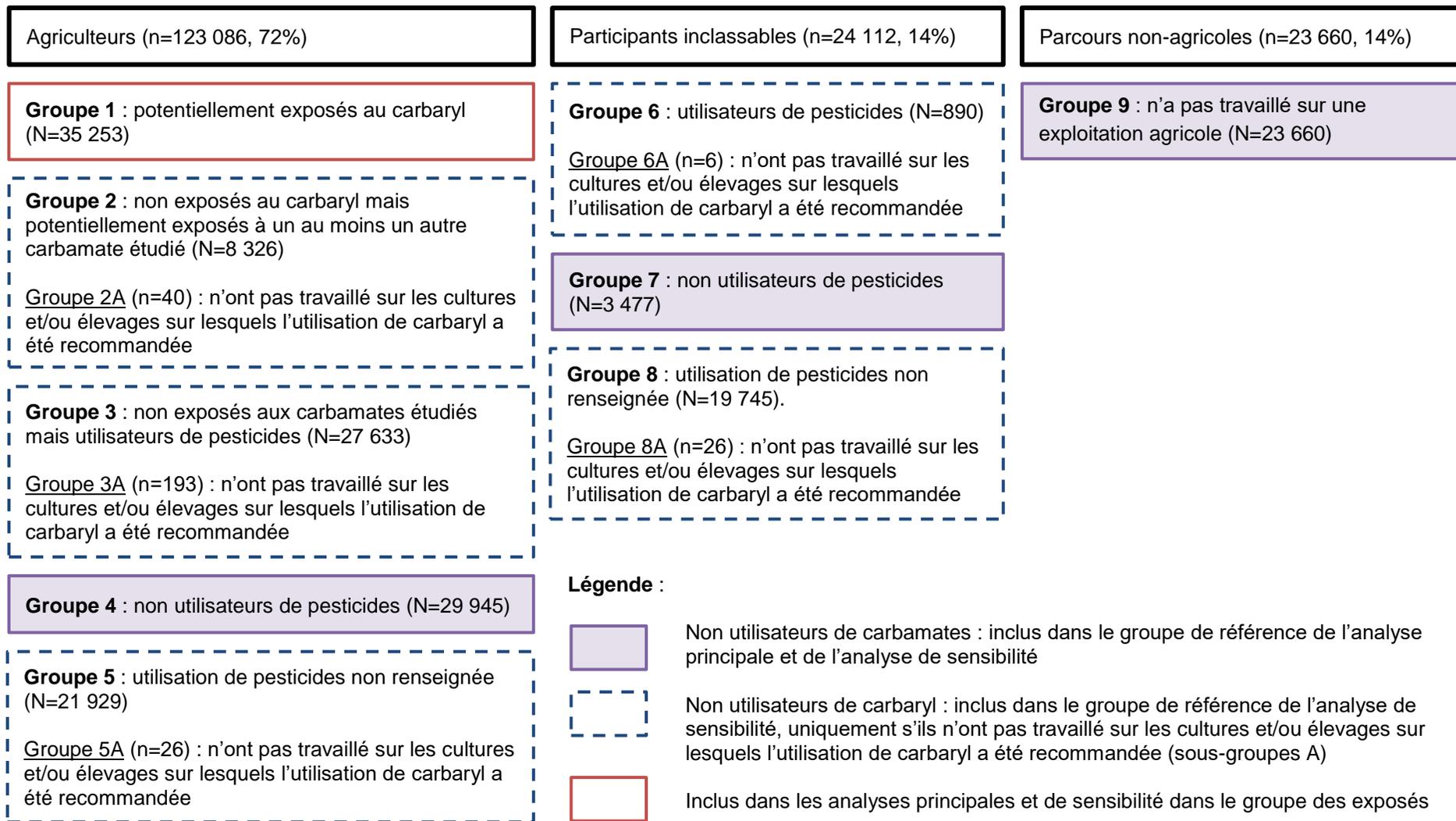


Figure 29 : Arbre de décision permettant de définir les groupes de référence pour l'étude des matières actives (dithio/thio)-carbamates dans les analyses principales et de sensibilité, illustration avec le cas du carbaryl, Agrican, N=170 858

➤ Analyses de sensibilité

Une première analyse de sensibilité a été réalisée pour évaluer l'impact des co-expositions en considérant les participants non exposés à la matière active pesticide étudiée dans le groupe de référence (mais potentiellement exposés à d'autres matières actives pesticides, y compris à d'autres carbamates étudiés), correspondant aux groupes 2A, 3A, 4, 5A, 6A, 7, 8A et 9 sur la figure précédente (**Figure 29**).

Une deuxième analyse de sensibilité a été mise en œuvre pour évaluer l'impact potentiel des expositions indirectes en incluant les participants ayant réalisé des tâches de réentrée en viticulture (petites façons et/ou vendange et cueillette) et en arboriculture (taille et/ou cueillette et récolte) dans le groupe des exposés (uniquement pour les insecticides et les fongicides, les herbicides n'ayant pas été homologués sur ces deux cultures).

Une troisième analyse de sensibilité a été effectuée pour détecter d'éventuels effets de confusion résiduels liés à l'agriculture en excluant du groupe de référence les participants aux parcours non-agricoles. Dans cette analyse, le groupe de référence correspondait donc aux groupes 4 et 7 de la figure précédente (exclusion du groupe 9).

Une quatrième analyse de sensibilité a été menée pour évaluer l'impact de l'exclusion des participants ayant des données manquantes en effectuant une imputation multiple par équation chaînée (MICE, pour *Multiple Imputation by Chained Equations*) sur les variables d'ajustement (White, Royston, et Wood 2011). La méthode MICE repose sur la génération de valeurs par la méthode du maximum de vraisemblance pour remplacer les valeurs manquantes, en utilisant uniquement les données observées sur d'autres variables à spécifier et en conservant les relations entre les variables. Cette méthode de gestion des données manquantes est plus précise que celle de l'analyse sur données complètes dès lors que les données sont manquantes de manière aléatoire (MAR, pour *Missing At Random*). Pour pouvoir supposer que les données sont MAR, il faut au préalable s'assurer qu'elles ne sont pas manquantes non aléatoirement (MNAR, pour *Missing Not At Random*), en ce cas, des données non observées expliqueraient les données manquantes (par exemple dans l'étude Agrican, les participants aux parcours non-agricoles ayant moins bien renseigné leurs expositions, on peut penser que les données manquantes sont plus fréquentes chez les non exposés à la culture ou l'élevage considéré, c'est à dire que les données d'exposition sont MNAR, les conditions ne sont donc pas réunies pour faire de l'imputation multiple sur l'exposition). Il faut ensuite vérifier que les données manquantes ne sont pas de type MCAR (*Missing Completely At Random*), en comparant la distribution des variables d'intérêt chez les participants ayant ou non des données manquantes sur les variables à imputer. Si aucune variable n'explique le fait d'avoir des données manquantes, les données sont MCAR et l'analyse sur données complètes est plus précise. En revanche, si une

ou plusieurs variables sont associées, les données peuvent être considérées comme MAR, ce qui était le cas dans la présente étude. Nous avons donc appliqué la méthode MICE avec 10 itérations et 5 bases de données en spécifiant l'ensemble des variables des modèles finaux (variables d'exposition, événements d'intérêt et variables d'ajustement complètes) puis utilisé des méthodes spécifiques pour réaliser les analyses sur la base imputée. Cette analyse de sensibilité a été réalisée uniquement pour les carbamates insecticides.

Une cinquième analyse de sensibilité a été effectuée pour détecter d'éventuels effets de latence en considérant une période minimale de 10 ans (De Roos *et al.* 2003) entre le début de l'exposition et la date d'inclusion dans l'étude (*i. e.* les expositions ayant débuté entre 1995 et 2005 n'ont pas été considérées, et les participants correspondant n'ont pas été classés dans le groupe des exposés). Cette analyse de sensibilité a été réalisée uniquement pour les carbamates insecticides.

Une sixième analyse de sensibilité a été réalisée pour détecter d'éventuels effets de l'arrêt des expositions en considérant un délai minimum de 10 ans entre la fin de l'exposition et la date d'inclusion dans l'étude (*i. e.* les expositions qui se sont achevées entre 1995 et 2005 n'ont pas été considérées et le cas échéant, la date de fin d'exposition a été décalée à 1995). Cette analyse de sensibilité a été réalisée uniquement pour les carbamates insecticides.

Une septième analyse de sensibilité a été mise en œuvre pour détecter d'éventuels effets de confusion résiduels (liés à de potentiels facteurs de risque non mesurés qui seraient inégalement distribués géographiquement) en ajustant sur les 10 départements de résidence. Cette analyse de sensibilité a été réalisée uniquement pour les herbicides et les fongicides étudiés.

Les résultats des analyses de sensibilité (RR_s) ont été comparés à ceux des analyses principales (RR_p) avec la VR exprimée en pourcentage et calculée grâce à la formule suivante : $VR = (RR_s - RR_p) / RR_p$.

➤ **Analyses complémentaires**

Des analyses complémentaires ont été réalisées afin d'étudier un effet de la durée en considérant la durée d'utilisation vie entière pour chaque matière active, catégorisée en deux, trois ou quatre classes de 10 ans (compte-tenu des durées d'homologation relativement courtes, seules deux classes de 5 ans ont été considérées pour le dimétilan, le forméтанate, l'iprovalicarbe et le cuprobame). Des tests de tendance ont été calculés en utilisant la médiane de chaque classe dans des modèles de régression.

5.3 Résultats

5.3.1 Description de la population d'étude selon les groupes d'exposition

➤ Description selon l'exposition globale aux matières actives étudiées

Le **Tableau 40** présente les caractéristiques sociodémographiques et les habitudes de vie à l'inclusion selon l'exposition globale aux matières actives étudiées (N=100 661). Les proportions entre le groupe des exposés et des non exposés variaient significativement selon les différentes caractéristiques recueillies à l'inclusion ($p < 10^{-4}$). Par comparaison aux 57 082 participants non exposés, les 43 579 utilisateurs de pesticides potentiellement exposés aux carbamates étudiés (26%) étaient très légèrement plus âgés (60,2 *versus* 59,8 ans), plus souvent des hommes (82 *versus* 41%), avaient plus souvent un niveau de formation secondaire (50 *versus* 43%), vivaient moins souvent seuls (24 *versus* 29%), avaient travaillé plus souvent à leur compte (72 *versus* 42%), étaient moins souvent non-fumeurs (55 *versus* 63%) et non-consommateurs d'alcool (11 *versus* 22%) et déclaraient plus souvent des antécédents d'allergie (16 *versus* 15%) et des antécédents d'intoxication par les pesticides (8 *versus* 1%).

Les participants dont l'exposition était indéterminée étaient plus âgés (70 *versus* 60 ans), plus souvent des femmes (52 *versus* 41%), avaient un niveau de formation plus bas (65 *versus* 41%), vivaient plus souvent seuls (27 *versus* 34%), étaient plus souvent salariés (45 *versus* 46%), non-fumeurs (60 *versus* 68%) et non-consommateurs d'alcool (17 *versus* 26%) et déclaraient autant d'antécédents d'allergie (15%) mais plus souvent des antécédents d'intoxication par les pesticides (4 *versus* 3%) que les autres participants.

➤ Description selon la classe de pesticides étudiée

Une description des caractéristiques à l'inclusion selon la classe de pesticides étudiée est présentée dans la **Figure 30**. Si globalement, les caractéristiques étaient similaires entre les utilisateurs de pesticides potentiellement exposés aux insecticides carbamates, aux herbicides (thio)-carbamates et/ou aux fongicides (dithio)-carbamates, des différences plus marquées étaient observées par matière active (**Tableau 58** en Annexes **6.2** page **258**).

Tableau 40 : Caractéristiques à l'inclusion selon l'exposition globale aux matières actives étudiées, Agrican, 2005-2007

	Exposés n=43 579 (25,5%)		Non exposés n=57 082 (33,4%)		Non déterminé ^a n=70 197 (41,1%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Âge à l'inclusion (n=170 858 ; 100%)						
[20-49]	12 713	(29,1)	16 815	(29,4)	6 955	(9,9)
[50-59]	8 702	(20,0)	10 789	(18,9)	7 762	(11,1)
[60-69]	8 850	(20,3)	10 998	(19,3)	14 535	(20,7)
[70-79]	9 527	(21,9)	11 691	(20,5)	26 021	(37,0)
[80-105]	3 787	(8,7)	6 789	(11,9)	14 924	(21,3)
Genre (n=170 858 ; 100%)						
Hommes	35 924	(82,4)	23 116	(40,5)	33 518	(47,7)
Femmes	7 655	(17,6)	33 966	(59,5)	36 679	(52,3)
Niveau de formation (n=158 206 ; 92,6%)						
Élémentaire	16 980	(40,2)	23 284	(42,3)	39 402	(64,6)
Secondaire	21 007	(49,8)	23 565	(42,8)	18 729	(30,7)
Supérieur	4 209	(10,0)	8 189	(14,9)	2 841	(4,7)
Situation familiale (n=165 097 ; 96,6%)						
Vivre seul	10 016	(23,5)	16 307	(29,1)	22 422	(33,7)
Vivre en couple	32 647	(76,5)	39 666	(70,9)	44 039	(66,3)
Statut professionnel (n=170 858 ; 100%)						
Salariés	12 106	(27,8)	33 340	(58,4)	32 045	(45,7)
Travailleurs indépendants	31 473	(72,2)	23 742	(41,6)	38 152	(54,3)
Statut tabagique (n=157 662 ; 92,3%)						
Non-fumeurs	23 473	(55,4)	35 020	(62,9)	40 459	(67,9)
Anciens fumeurs	13 906	(32,8)	13 920	(25,0)	14 536	(24,4)
Fumeurs	5 020	(11,8)	6 750	(12,1)	4 578	(7,7)
Consommation d'alcool (n=155 941 ; 91,3%)						
Non-consommateurs	4 585	(10,8)	11 762	(21,5)	15 080	(25,6)
Consommateurs occasionnels	17 462	(41,2)	21 798	(39,9)	21 183	(36,0)
Consommateurs réguliers	20 358	(48,0)	21 060	(38,6)	22 653	(38,4)
Antécédents d'allergie (n=142 771=83,6%)						
Non-allergiques	32 848	(84,1)	43 919	(85,2)	44 576	(85,4)
Allergiques	6 222	(15,9)	7 610	(14,8)	7 596	(14,6)
Antécédents d'intoxication par des pesticides (n=148 796 ; 87,1%)						
Sans-antécédents	37 903	(91,9)	54 749	(99,0)	50 553	(96,7)
Antécédents	3 318	(8,1)	542	(1,0)	1 731	(3,3)
Département de résidence (n=170 858, 100%)						
Doubs	2 969	(6,8)	3 998	(7,0)	4 619	(6,6)
Gironde	6 325	(14,5)	10 553	(18,5)	11 109	(15,8)
Isère	2 907	(6,7)	4 363	(7,6)	5 220	(7,4)
Loire-Atlantique	5 860	(13,5)	8 158	(14,3)	10 977	(15,6)
Manche	5 751	(13,2)	7 972	(14,0)	11 724	(16,7)
Bas-Rhin	3 494	(8,0)	4 587	(8,0)	4 272	(6,1)
Haut-Rhin	2 027	(4,7)	3 183	(5,6)	2 962	(4,2)
Somme	3 661	(8,4)	3 959	(6,9)	4 826	(6,9)
Tarn	3 172	(7,3)	3 296	(5,8)	4 745	(6,8)
Vendée	7 413	(16,9)	7 013	(12,3)	9 743	(13,9)

^a En raison de réponses incomplètes dans le questionnaire d'inclusion, 70 197 participants (41,1%) étaient inclassables au regard de l'exposition globale aux matières actives étudiées (historique des types de cultures et d'élevages, réalisation des tâches spécifiques ou dates de début et de fin). Toutes les proportions variaient significativement entre les deux groupes d'exposition (test du X² d'indépendance, p<10⁻⁴)

La proportion de participants de plus de 60 ans était la plus basse chez les agriculteurs potentiellement exposés à l'iprovalicarbe et au diéthofencarbe (deux fongicides carbamates : 19 et 36%, respectivement) et la plus élevée chez les utilisateurs potentiels de cuprèbe et de cuprobame (deux fongicides dithiocarbamates : 90 et 81%). Par ailleurs, une proportion d'hommes supérieure à 90% était observée pour 80% des matières actives étudiées. Pour deux insecticides (dioxacarbe et promecarbe) et deux fongicides (cuprèbe et cuprobame), plus de la moitié des utilisateurs potentiels avaient un niveau de formation élémentaire. En fonction des matières actives, la proportion de participants potentiellement exposés vivant seuls était relativement stable (de 18 à 25%), tout comme la part de travailleurs indépendants (de 62 à 85%) et la proportion de non-fumeurs (de 45 à 59%). Enfin, les non-consommateurs d'alcool représentaient moins de 10% des utilisateurs potentiels pour toutes les matières actives étudiées (à l'exception du dimétilan, 12%) et les proportions oscillaient entre 14 et 19% pour les antécédents d'allergie et entre 9 et 15% pour les antécédents d'intoxication par des pesticides.

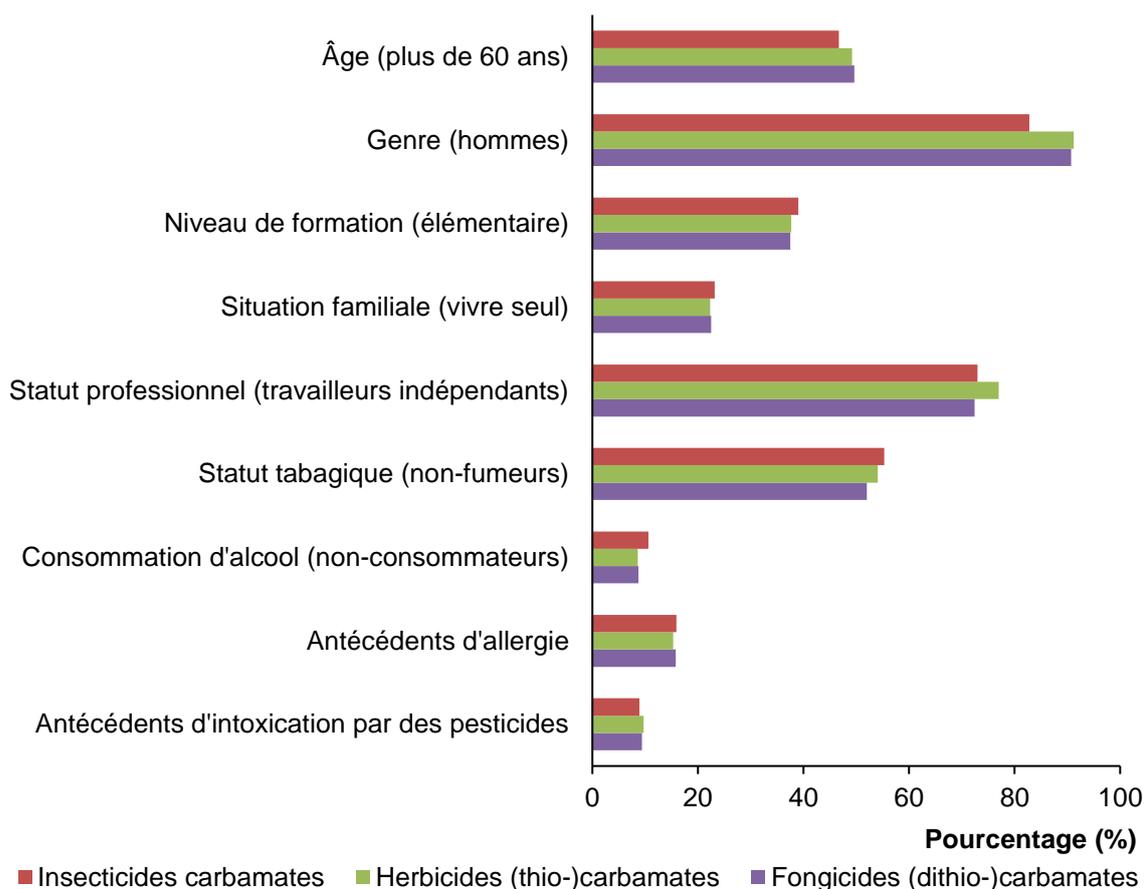


Figure 30 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon la classe de pesticides étudiée, Agrican, 2005-2007

5.3.2 Description des données d'exposition

➤ Description des co-expositions entre matières actives

Une description des co-expositions des utilisateurs de pesticides aux trois classes de pesticides étudiées (insecticides, herbicides et fongicides) est présentée dans la **Figure 31**. La moitié des utilisateurs de pesticides potentiellement exposés aux matières actives étudiées (48%) était conjointement exposée aux trois classes de pesticides. Moins d'un tiers des utilisateurs de pesticides (29%) étaient exposés à une seule classe de pesticides (17% à des insecticides, 7% à des fongicides et 5% à des herbicides). Les utilisateurs de fongicides étaient plus souvent co-exposés à des insecticides qu'à des herbicides.

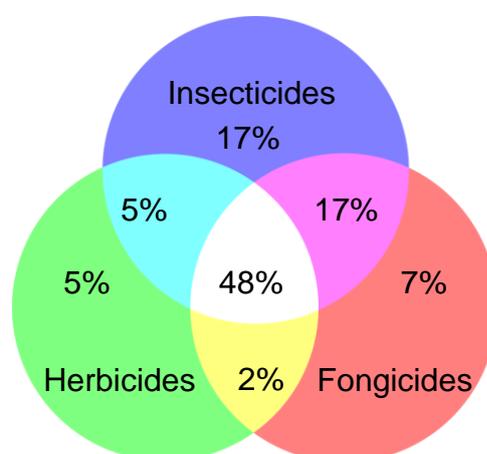


Figure 31 : Représentation des co-expositions entre les classes de pesticides étudiées, Agrican

Parmi les utilisateurs de pesticides, une minorité était potentiellement exposée à une seule matière active (12%) et une majorité était considérée comme potentiellement exposée à plus de 10 matières actives (61%). Parmi les utilisateurs potentiels d'insecticides, 12% étaient exposés à un seul insecticide, et un cinquième (21%) à plus de 10 insecticides différents (**Figure 32**). La moitié des utilisateurs potentiels d'herbicides (48%) était exposée à moins de 5 herbicides. Seuls 5% des utilisateurs potentiels de fongicides étaient exposés à une seule matière active fongicide et près des deux tiers (65%) étaient exposés à plus de 5 fongicides différents.

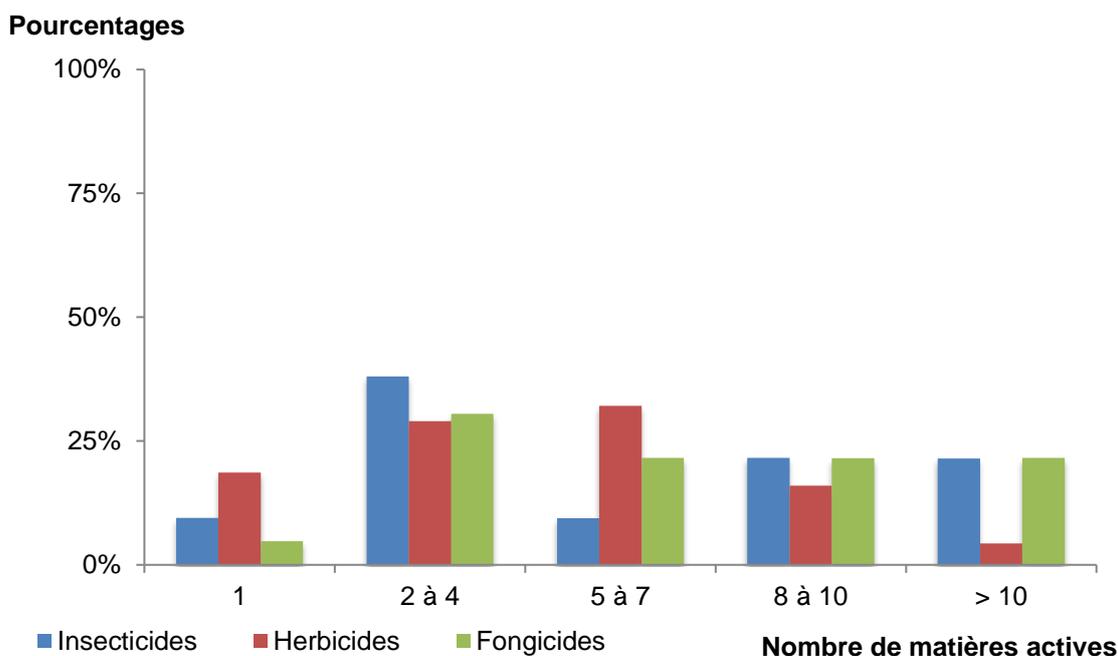


Figure 32 : Nombre de matières actives auxquelles étaient potentiellement exposés les utilisateurs de pesticides, Agrican, 2005-2007

➤ **Description des corrélations entre matières actives et regroupement des matières actives les plus corrélées**

Les corrélations entre matières actives insecticides sont présentées dans le **Tableau 59** (Annexes 6.2 page 259). Parmi les 171 couples d'insecticides, la moitié était corrélée à moins de 0,25 mais 20 couples étaient corrélés à plus de 0,80 (12%). Le dioxacarbe et le promecarbe ($V=0,91$), deux insecticides carbamates recommandés pour lutter contre le doryphore sur culture de pomme de terre, ont été regroupés pour la suite des analyses. De la même manière, le thiodicarbe et le méthiocarbe ($V=1,00$), deux molluscicides recommandés sur toutes les cultures, ont été analysés ensemble. Enfin, les autres insecticides carbamates fortement corrélés ($V>0,80$: l'aldicarbe, le bendiocarbe, le benfuracarbe, le carbofuran, le carbosulfan, l'éthiophencarbe, le furathiocarbe et le pyrimicarbe), qui ont tous été homologués pour des traitements du sol (à l'exception du pyrimicarbe) ont également été regroupés. Les corrélations entre matières actives et/ou regroupements d'insecticides sont présentées dans le **Tableau 60** (Annexes 6.2 page 260). Parmi 45 couples comparés, la médiane des coefficients de corrélation était de 0,09 et aucun ne dépassait 0,80 (corrélation maximale de 0,74 entre l'isolan et le dioxacarbe et/ou promecarbe).

Concernant les herbicides, 10 couples de variables étaient colinéaires ($V>0,80$; 11%) et la médiane des 91 coefficients de corrélation était de 0,19 (**Tableau 61**, Annexes 6.2 page 261). En raison d'une corrélation moyenne de 0,92, les trois herbicides ayant été homologués sur blé et/ou orge (le carbamate barbane et les thiocarbamates prosulfocarbe et triallate) ont été regroupés pour les analyses. De

même, le chlorprophame et le prophame ($V=0,92$), deux carbamates utilisés en association pour la conservation des tubercules de pommes de terre ont été analysés ensemble. Par ailleurs, les deux bis-carbamates desmédiaphame et phenmédiaphame ont été regroupés avec le cycloate, un thiocarbamate, car ils ont été exclusivement utilisés sur culture de betterave ($V=1,00$). Enfin, l'EPTC et le butylate, essentiellement recommandés sur culture de maïs ($V=0,99$), ont également été regroupés. Après regroupement, les corrélations entre les 21 couples, de variables d'exposition aux herbicides étaient toutes inférieures à 0,80 et la médiane était de 0,28 (**Tableau 62**, Annexes **6.2** page **262**).

Parmi les 91 couples de variables d'exposition aux fongicides carbamates et dithiocarbamates, la médiane des coefficients de corrélation était de 0,13 et 12 couples (13%) avaient un coefficient de corrélation supérieur à 80% (**Tableau 63**, Annexes **6.2** page **263**). Le diéthofencarbe et l'iprovalicarbe ($V=0,82$), 2 carbamates principalement utilisés sur la vigne et dont l'ester dérive de l'isopropanol (*i. e.* $R'=CH_3-CH-CH_3$), ont été regroupés pour les analyses. De même, 5 dithiocarbamates homologués essentiellement pour des traitements en viticulture et en arboriculture (cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et zirame, $V=0,95$) et 3 dithiocarbamates à large spectre (mancozèbe, manèbe et metirame, $V=0,76$) ont été étudiés conjointement. La médiane des 21 coefficients de corrélation après regroupement est de 0,08, avec un maximum de 0,55 (**Tableau 64**, Annexes **6.2** page **264**).

Au total, 10 regroupements ont été réalisés, faisant passer le nombre de variables d'exposition de 47 à 24 (**Tableau 41**). La médiane globale des corrélations est de 0,18 et 4% des variables sont corrélées à plus de 0,80 (**Tableau 65**, Annexes **6.2** page **265**) :

- Fenoxycarbe et diéthofencarbe/iprovalicarbe ($V=0,83$).
- Fenoxycarbe et dithiocarbamates utilisés en viticulture/arboriculture ($V=0,85$; cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et zirame).
- Thiofanox et diallate ($V=0,91$).
- Dioxacarbe/promecarbe et chlorprophame/prophame ($V=0,89$).
- Dioxacarbe/promecarbe et propamocarbe ($V=0,85$).
- Insecticides utilisés en traitements du sol (aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et pyrimicarbe) et herbicides utilisés sur blé/orge ($V=0,85$; barbane, prosulfocarbe et triallate).

- Herbicides utilisés sur blé/orge (barbane, prosulfocarbe et triallate) et cuprobame (V=0,95).
- Chlorprophame/prophame et propamocarbe (V=0,89).

Tableau 41 : Résumé des corrélations entre les variables d'exposition aux matières actives avant et après le regroupement des variables colinéaires

	Avant regroupement			Après regroupement		
	Nombre	Médiane	V>0,80	Nombre	Médiane	V>0,80
Insecticides	19	0,25	12%	10	0,09	0%
Herbicides	14	0,19	11%	7	0,28	0%
Fongicides	14	0,13	13%	7	0,08	0%
Total	47	0,20	12%	24	0,18	4%

➤ Description de la contribution relative des différents types d'utilisation

La moitié des utilisateurs potentiels de carbamates insecticides (48%) étaient exposés uniquement par des traitements des cultures et/ou des semences, et un tiers (33%) par des utilisations à la fois sur des cultures et des élevages (**Figure 33**). Le carbaryl, le methomyl et le dimetilan étaient utilisés par des éleveurs, essentiellement de bovins, pour la désinfection des locaux ou pour le traitement des animaux. La plupart des applicateurs de carbamates insecticides exposés par des traitements des semences (carbofuran, furathiocarbe, méthiocarbe) étaient également exposés par des traitements sur des cultures.

Les utilisateurs d'herbicides carbamates et/ou thiocarbamates étaient potentiellement exposés uniquement par des traitements des cultures et/ou de semences. Globalement, les expositions par le biais de traitements de semences uniquement concernaient 12% des utilisateurs potentiels de fongicides carbamates et/ou dithiocarbamates, mais avec de fortes variations selon les matières actives, notamment pour le cuprobame (77%) et le mancopper (44%).

➤ Description de la contribution relative des cultures et des élevages

La moitié des utilisateurs potentiels de carbamates insecticides (48%) a appliqué des pesticides sur plusieurs cultures (lorsque l'on considère les grandes cultures comme une seule culture ; **Figure 34**). Les participants étaient exposés au dimetilan uniquement par des élevages (bovins, moutons et/ou chèvres, porcs, chevaux et volailles), au formetanate uniquement en arboriculture et au thiofanox uniquement sur grandes cultures (blé et/ou orge, maïs, colza, betterave, pois et/ou féverole, tabac).

Les utilisateurs d'herbicides étaient potentiellement exposés aux carbamates/thiocarbamates par des traitements sur grandes cultures (35%), sur prairies (16%), sur pomme de terre (6%) ou sur plusieurs de ces cultures (43%).

Contribution relative des différentes modalités d'utilisation

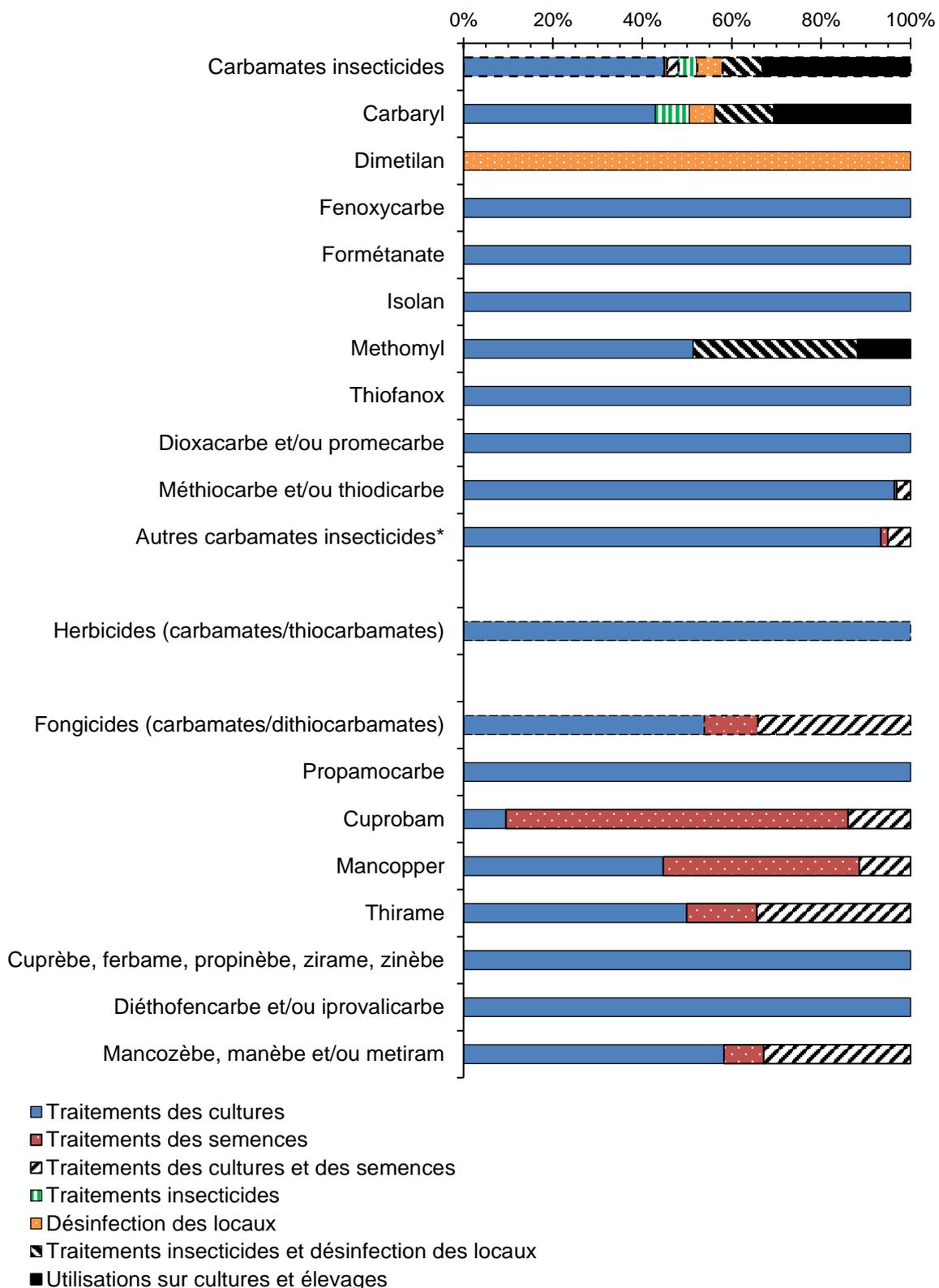


Figure 33 : Contribution relative des différentes modalités d'utilisation des insecticides carbamates, Agrican

* Autres carbamates insecticides : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe

Contribution relative des différents types d'activités (%)

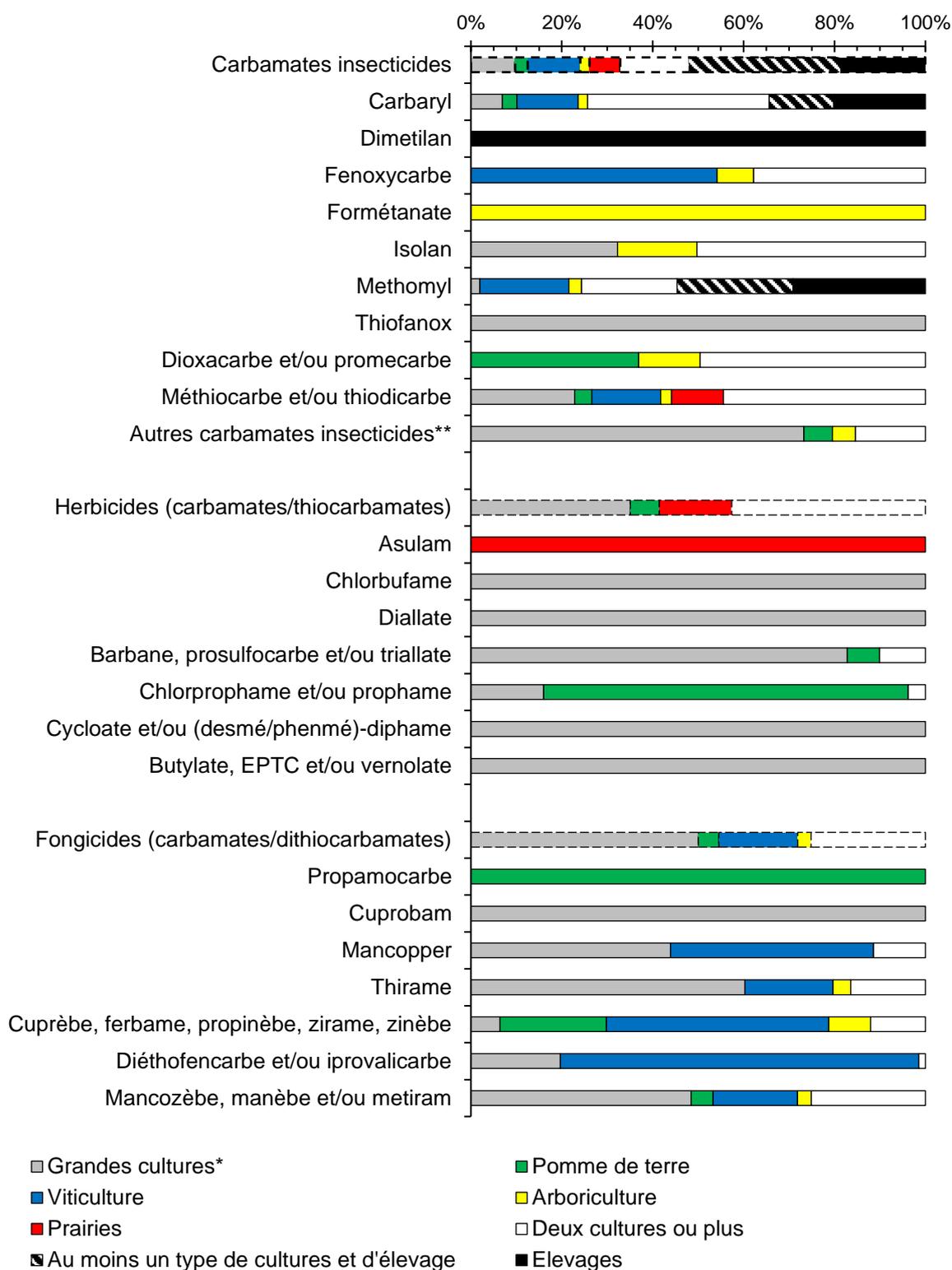


Figure 34 : Contribution relative des différents types de cultures et d'élevages aux expositions aux carbamates insecticides, Agrican

* Grandes cultures : blé et/ou orge, maïs, colza, betterave, pois et/ou féverole, tabac ; ** Autres carbamates insecticides : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe

5.3.3 Analyses des expositions aux matières actives pesticides

➤ Variables d'ajustement

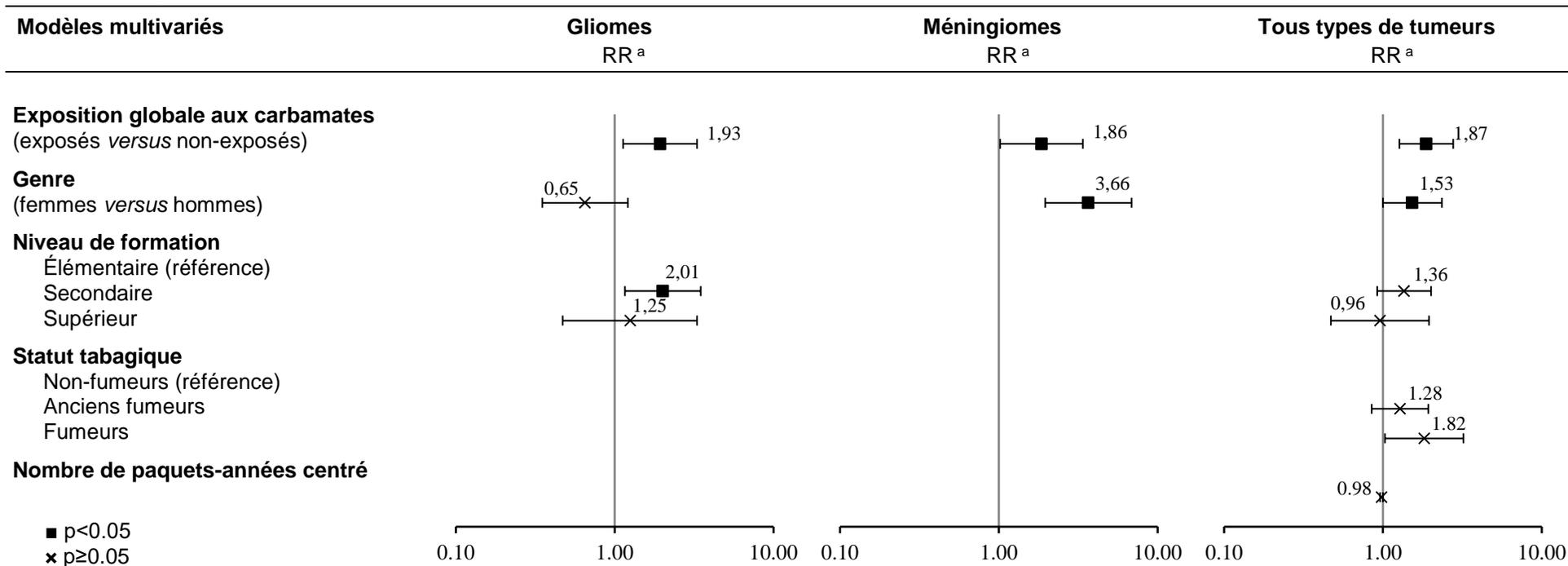
À l'issue des cinq étapes de sélection, les variables d'ajustement retenues pour l'ensemble des analyses étaient le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central ; **Tableau 42**). Le rôle du genre était plus marqué pour les méningiomes (femmes significativement plus à risque) que pour les gliomes (hommes non-significativement plus à risque). Le niveau de formation était significativement associé au risque de gliomes et le tabagisme, bien que non-significativement associé au risque de tumeurs du système nerveux central, a été conservé dans les analyses ajustées.

➤ Expositions professionnelles aux insecticides carbamates

Globalement, une augmentation de risque de tumeurs du système nerveux central a été trouvée chez les utilisateurs d'insecticides carbamates (RR=1,47 [1,03-2,10] ; nombre de cas exposés, n_E=84 ; **Tableau 43**). Les augmentations de risque, qui étaient observées pour toutes les matières actives étudiées, variaient entre 1,43 et 2,91 et les associations étaient statistiquement significatives au seuil de 5% pour le formétanate, le dioxacarbe et/ou le promecarbe, l'isolan, le dimetilan, le methomyl, le méthiocarbe et/ou le thiodicarbe et le carbaryl. Les associations étaient légèrement plus fortes lorsque les expositions aux carbamates étaient restreintes aux utilisations sur cultures (RR=1,57 [1,06-2,35] ; n_E=71 ; données non présentées).

Les associations étaient plus prononcées lorsque les analyses étaient restreintes aux gliomes (sauf pour le thiofanox) et aux méningiomes (sauf pour l'exposition globale aux insecticides carbamates). Pour les gliomes, les associations les plus fortes étaient observées chez les utilisateurs potentiels de formétanate (RR=4,60 [1,67-12,70] ; n_E=5), de dioxacarbe et/ou de promecarbe (RR=3,00 [1,46-6,17] ; n_E=13) et d'isolan (RR=2,40 [1,12-5,12] ; n_E=11) et pour les méningiomes, chez les agriculteurs potentiellement exposés au thiofanox (RR=3,67 [1,16-11,56] ; n_E=5), à l'isolan (RR=3,59 [1,38-9,34] ; n_E=7) et au dioxacarbe et/ou promecarbe (RR=3,43 [1,44-8,19] ; n_E=8).

Tableau 42 : Analyses multivariées présentant les variables d'ajustement sélectionnées à l'issue des procédures descendantes selon l'exposition globale aux matières actives en modélisant les risques des tumeurs du système nerveux central, Agrican, 2005-2013



^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central)

Tableau 43 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbammates et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013

	Population d'étude		Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	NE (%)	nE (%)	RR ^a (IC 95%)	nE (%)	RR ^a (IC 95%)	nE (%)	RR ^a (IC 95%)	
Insecticides carbammates	39 733 (41,9)	84 (50,3)	1,47 (1,03-2,10)	47 (61,0)	1,66 (1,00-2,74)	24 (39,3)	1,40 (0,79-2,47)	
Carbaryl	34 346 (38,4)	73 (46,8)	1,51 (1,04-2,20)	40 (57,1)	1,56 (0,93-2,64)	20 (35,1)	1,51 (0,82-2,79)	
Dimétilan	11 550 (17,3)	31 (27,2)	1,66 (1,04-2,66)	17 (36,2)	1,78 (0,93-3,39)	12 (24,5)	2,14 (1,07-4,28)	
Fénoxy-carbe	8 325 (13,1)	21 (20,2)	1,58 (0,89-2,82)	14 (31,8)	2,10 (1,04-4,24)	3 (7,5)		
Forméтанate	1 282 (2,3)	9 (9,8)	2,91 (1,21-7,01)	5 (14,3)	4,60 (1,67-12,70)	3 (7,5)		
Isolan	5 465 (9,0)	21 (20,2)	2,23 (1,25-3,97)	11 (26,8)	2,40 (1,12-5,12)	7 (15,9)	3,59 (1,38-9,34)	
Méthomyl	24 976 (31,2)	55 (39,9)	1,59 (1,06-2,38)	32 (51,6)	1,66 (0,96-2,87)	16 (30,2)	1,77 (0,92-3,39)	
Thiofanox	5 355 (8,9)	13 (13,5)	1,70 (0,86-3,36)	5 (14,3)	1,18 (0,43-3,22)	5 (11,9)	3,67 (1,16-11,56)	
Dioxacarbe et/ou promecarbe	5 452 (9,0)	26 (23,9)	2,78 (1,64-4,72)	13 (30,2)	3,00 (1,46-6,17)	8 (17,8)	3,43 (1,44-8,19)	
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	31 471 (36,4)	68 (45,0)	1,56 (1,04-2,34)	40 (57,1)	1,78 (1,03-3,08)	17 (31,5)	1,71 (0,87-3,36)	
Autres insecticides carbammates ^b	21 280 (27,9)	44 (34,7)	1,43 (0,90-2,26)	25 (45,5)	1,45 (0,79-2,65)	11 (22,9)	1,92 (0,83-4,43)	
Herbicides (thio)-carbammates	25 220 (30,7)	52 (37,1)	1,44 (0,94-2,22)	29 (48,3)	1,52 (0,85-2,71)	15 (27,3)	1,72 (0,85-3,48)	
Asulam	12 723 (18,3)	26 (22,8)	1,36 (0,80-2,31)	15 (32,6)	1,56 (0,79-3,10)	6 (13,0)	1,28 (0,50-3,31)	
Chlorbufame	2 857 (4,8)	5 (5,4)	1,28 (0,49-3,34)	3 (8,8)		2 (4,8)		
Diallate	6 551 (10,3)	16 (15,5)	1,66 (0,89-3,11)	7 (18,4)	1,26 (0,52-3,04)	6 (13,0)	3,65 (1,24-10,71)	
Barbane, prosulfocarbe et/ou triallate	17 990 (24,0)	35 (28,5)	1,30 (0,79-2,13)	18 (36,7)	1,21 (0,63-2,32)	9 (18,4)	1,98 (0,79-4,95)	
Butylate, EPTC et/ou vernolate	14 450 (20,6)	25 (22,1)	1,13 (0,65-1,97)	15 (32,6)	1,25 (0,63-2,51)	5 (11,1)	1,35 (0,43-4,24)	
Chlorprophame et/ou prophame	5 674 (9,1)	21 (19,3)	2,37 (1,38-4,08)	10 (24,4)	2,28 (1,06-4,91)	6 (13,0)	2,64 (1,02-6,81)	
Cycloate et/ou (desmé/phenmé)-diphame	3 381 (5,6)	12 (12,0)	2,32 (1,17-4,63)	5 (13,9)	1,79 (0,66-4,85)	4 (9,1)		

(Suite du tableau page suivante)

Tableau 43 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013 (suite)

	Population d'étude		Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	NE (%)	nE (%)	RR ^a (IC 95%)	nE (%)	RR ^a (IC 95%)	nE (%)	RR ^a (IC 95%)	
Fongicides (dithio)-carbamates	31 162 (35,2)	75 (46,0)	1,88 (1,27-2,79)	42 (57,5)	1,91 (1,11-3,28)	20 (33,3)	2,04 (1,07-3,86)	
Propamocarbe	2 249 (3,8)	6 (6,4)	1,92 (0,81-4,58)	5 (13,9)	2,94 (1,09-7,90)	0 (0,0)		
Cuprobame	7 989 (12,3)	31 (26,1)	2,45 (1,48-4,04)	16 (34,0)	2,40 (1,19-4,84)	10 (20,0)	3,22 (1,42-7,28)	
Mancopper	15 667 (21,6)	36 (29,0)	1,59 (0,99-2,55)	22 (41,5)	1,80 (0,97-3,33)	8 (16,7)	1,55 (0,64-3,77)	
Thirame	28 583 (33,4)	67 (43,2)	1,80 (1,19-2,73)	39 (55,7)	1,89 (1,09-3,28)	15 (27,3)	1,68 (0,82-3,45)	
Cuprèbe, ferbame, propinèbe, zirame et/ou zinèbe	16 502 (22,5)	46 (34,3)	1,89 (1,21-2,93)	27 (46,6)	2,16 (1,20-3,87)	11 (21,6)	1,94 (0,89-4,23)	
Diéthofencarbe et/ou iprovalicarbe	8 898 (13,5)	20 (18,5)	1,54 (0,86-2,77)	13 (29,6)	1,85 (0,90-3,77)	3 (7,0)		
Mancozèbe, manèbe et/ou metirame	29 402 (34,1)	70 (44,3)	1,84 (1,23-2,74)	40 (56,3)	1,94 (1,12-3,35)	17 (29,8)	1,91 (0,97-3,76)	

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n_E \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres insecticides carbamates : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe

➤ Expositions professionnelles aux herbicides (thio)-carbammates

Une augmentation de risque non-significative de tumeurs du système nerveux central était observée globalement chez les utilisateurs d'herbicides (thio)-carbammates (RR=1,44 [0,94-2,22] ; n_E=52 ; **Tableau 43**). Des augmentations de risque étaient observées avec chaque herbicide (thio)-carbammate, variant de 1,13 à 2,37 et atteignant le seuil de significativité statistique pour le chlorprophame et/ou le prophame et pour le cycloate et/ou le (desmé/phenmé)-diphame.

Pour le chlorprophame et/ou le prophame, les analyses par type histologique ont également montré des augmentations de risque statistiquement significatives. Malgré un nombre de cas exposés limité, une association statistiquement significative a été observée pour les méningiomes chez les participants potentiellement exposés au diallate (RR=3,65 [1,24-10,71] ; n_E=6).

➤ Expositions professionnelles aux fongicides (dithio)-carbammates

Concernant les fongicides (dithio)-carbammates, une augmentation significative du risque était observée chez les participants potentiellement exposés, à la fois dans les analyses sur l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (RR=1,88 [1,27-2,79] ; n_E=75) et par type histologique (**Tableau 43**). En considérant l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, les augmentations de risque étaient observées pour chaque matière active et étaient comprises entre 1,54 et 2,45 et étaient statistiquement significatives pour le cuprobame, le thirame, les dithiocarbammates homologués essentiellement pour des traitements en viticulture et en arboriculture (cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et/ou zirame) et pour le mancozèbe, le manèbe et/ou le metirame.

Les associations étaient plus prononcées lorsque les analyses étaient restreintes aux gliomes (sauf pour le cuprobame) et aux méningiomes (sauf pour le mancopper et le thirame). Pour les gliomes, les associations les plus fortes étaient observées pour les utilisateurs de pesticides potentiellement exposés au propamocarbe (RR=2,94 [1,09-7,90] ; n_E=5), au cuprobame (RR=2,40 [1,19-4,84] ; n_E=16) et aux dithiocarbammates homologués essentiellement pour des traitements en viticulture et en arboriculture (cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et/ou zirame ; RR=2,16 [1,20-3,87] ; n_E=27) et pour les méningiomes chez les agriculteurs potentiellement exposés au cuprobame (RR=3,22 [1,42-7,28] ; n_E=10).

➤ Calculs de puissance *a posteriori*

La puissance *a posteriori* (1-β) calculée à partir des valeurs médianes des paramètres observés dans les analyses sur les expositions professionnelles aux matières actives (α=0,05 ; N=65 832 ; p_E=13,5% ; RR=1,80) est de 57% pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (p_{cas}=1,73‰) et de 28% pour les analyses par type histologique (p_{cas}=0,70‰ ; données non présentées).

➤ Analyses de sensibilité

Le **Tableau 44** présente la synthèse des sept analyses de sensibilité réalisées dans le cadre de l'étude des matières actives pesticides. Les résultats de ces analyses ont été comparés à ceux des analyses principales avec la VR exprimée en pourcentage. Que ce soit globalement ou par type histologique, les différentes analyses de sensibilité n'impactaient que modérément les résultats des analyses principales, les moyennes et les médianes des variations relatives étant systématiquement inférieures à 20%, sauf pour l'analyse sur les méningiomes excluant du groupe de référence les participants aux parcours professionnels non-agricoles (moyenne : +38%, médiane : +32%).

L'inclusion de tous les participants non exposés à la matière active étudiée dans les groupes de référence (y compris ceux potentiellement exposés à d'autres matières actives pesticides) entraînait une légère baisse de la force des associations (VR=-5% en moyenne), plus marquée dans les analyses par type histologique (**Tableau 66**, Annexes **6.2** page **266**).

La prise en compte des éventuelles expositions indirectes en considérant que les viticulteurs et les arboriculteurs pouvaient s'exposer lors de la réalisation des tâches de réentrée entraînait globalement une baisse de la force des associations (VR=-6% en moyenne ; **Tableau 67**, Annexes **6.2** page **267** ; y compris en ne considérant que les tâches de réentrée hors récolte, données non présentées), plus marquée pour les matières actives principalement utilisées en arboriculture (par exemple, VR=-40% pour le formétanate). Les mêmes tendances étaient observées pour les méningiomes (VR=-19% en moyenne) avec une baisse maximale de la force d'association observée pour l'isolane (VR=-52%), essentiellement en arboriculture également. Pour les gliomes, l'impact était plus modéré (VR=+7% en moyenne) mais des augmentations de risque moins marquées que dans les analyses principales étaient également observées pour les matières actives essentiellement utilisées en arboriculture (par exemple VR=-22% pour le formétanate). En revanche, pour les matières actives essentiellement utilisées en viticulture, la prise en compte des expositions indirectes pouvaient conduire à une augmentation (VR=+8% pour le mancozeb) ou à une diminution (VR=-10% pour le fenoxycarbe) des forces d'association.

L'impact sur les résultats de l'exclusion des participants aux parcours non-agricoles était mineur pour les analyses sur l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (VR=0% en moyenne ; **Tableau 68**, Annexes **6.2** page **268**). En revanche, l'impact était plus important dans les analyses par type histologique, (en moyenne VR=-16 et +38%, respectivement pour les gliomes et les méningiomes), mais ces variations pouvaient s'expliquer par les effectifs limités de cas suite à l'exclusion de 14% de la population d'étude.

Tableau 44 : Synthèse des analyses de sensibilité réalisées dans le cadre de l'étude des matières actives (dithio/thio)-carbammates, Agrican, 2005-2013

Types d'analyses de sensibilité	Distribution des variations relatives (%)											
	Tous types				Gliomes				Méningiomes			
	Moy	Méd	Min	Max	Moy	Méd	Min	Max	Moy	Méd	Min	Max
i) Inclusion de tous les participants non exposés à la matière active étudiée dans les groupes de référence (y compris ceux potentiellement exposés à d'autres matières actives pesticides)	-5,0	-6,4	-13,7	4,6	-12,7	-17,0	-25,7	5,2	-7,9	-4,7	-37,7	5,3
ii) Inclusion des participants ayant réalisé des tâches de réentrée en viticulture et/ou en arboriculture dans les groupes d'exposition (uniquement pour les insecticides et les fongicides)	-6,0	-2,8	-40,3	9,9	7,0	8,3	-22,4	23,0	-18,6	-16,6	-51,9	3,6
iii) Exclusion des participants aux parcours non-agricoles des groupes de référence (détection d'éventuels effets de confusion liés à l'agriculture)	-0,4	-0,2	-16,9	15,7	-15,9	-17,1	-35,8	3,7	37,8	32,4	11,8	80,5
iv) Inclusion des participants ayant des données manquantes sur les variables d'ajustement en réalisant une imputation multiple par équation chaînée (uniquement pour les insecticides)	6,7	2,7	-0,4	33,1	-8,2	-8,0	-10,3	-6,9	0,0	0,0	0,0	0,0
v) Utilisation d'une période de latence minimale de 10 ans entre le début de l'exposition et l'inclusion (<i>i. e.</i> expositions récentes non prises en compte, uniquement pour les insecticides)	1,5	0,8	-4,2	9,7	-1,9	-0,9	-9,1	3,3	6,0	3,8	-10,7	22,0
vi) Utilisation d'un délai minimal de 10 ans entre la fin de l'exposition et l'inclusion pour évaluer l'impact potentiel de l'arrêt des expositions (uniquement pour les insecticides)	2,9	2,3	-3,3	15,2	3,2	2,0	0,2	16,1	1,3	1,9	-11,2	12,6
vii) Ajustement sur le département pour détecter d'éventuels facteurs de confusion non mesurés et inégalement distribués géographiquement (uniquement pour les herbicides et les fongicides)	4,6	3,3	-10,8	25,7	13,3	12,1	-16,2	67,8	-1,9	-1,3	-9,9	8,4

Moy, moyenne ; Méd, médiane ; Les résultats des analyses de sensibilité (RRs) ont été comparés à ceux des analyses principales (RRp) avec la VR exprimée en pourcentage et calculée grâce à la formule suivante : $VR = (RRs - RRp) / RRp$; Une VR est en gras lorsque sa valeur absolue est supérieure ou égale à 20% ($VR \geq 20\%$)

La réalisation d'une imputation multiple n'impactait pas les associations observées dans les analyses principales (VR<20%, sauf pour le forméтанate dans les analyses sur tous les types : VR=+33% ; **Tableau 69**, Annexes **6.2** page **269**). De même, aucun impact significatif sur les résultats n'a été observé lors de l'utilisation d'une période de latence minimale de 10 ans entre le début de l'exposition et l'inclusion (VR<20%, sauf pour l'isolан dans les analyses sur les méningiomes : VR=+22% ; **Tableau 70**, Annexes **6.2** page **269**), lors de l'utilisation d'un délai minimum de 10 ans entre la fin de l'exposition et l'inclusion (VR<20% ; **Tableau 71**, Annexes **6.2** page **270**) et lors de l'ajustement supplémentaire sur le département de résidence (VR<20%, sauf dans 5 analyses sur les 43 réalisées où les forces d'association étaient augmentées ; **Tableau 72**, Annexes **6.2** page **270**).

5.3.1 Analyse des durées d'exposition aux matières actives pesticides

➤ Durée d'exposition aux insecticides carbamates

Une augmentation linéaire et statistiquement significative du risque de tumeurs du système nerveux central a été observée avec la durée d'exposition aux insecticides carbamates ($RR_{\geq 30\text{ans}}=1,85$ [1,14-3,00] ; $p_{\text{tendance}}=0,03$; **Tableau 45**). De même, des augmentations linéaires des risques en lien avec les durées d'exposition ont été observées pour chaque matière active étudiée (sauf pour le carbofuran, le pyrimicarbe et le thiofanox), avec des rapports de risques instantanés pour les durées les plus longues compris entre 1,73 pour le dimétilan ($RR_{\geq 5\text{ans}}=1,73$ [1,06-2,83] ; $p_{\text{tendance}}=0,03$) et 3,59 pour le methomyl ($RR_{\geq 30\text{ans}}=3,59$ [1,79-7,17] ; $p_{\text{tendance}}=0,01$).

➤ Durée d'exposition aux herbicides (thio)-carbamates

Globalement et pour la majorité des herbicides (thio)-carbamates (64%), il n'y avait pas de relation linéaire significative entre le risque de tumeurs du système nerveux central et la durée d'exposition (**Tableau 45**). Toutefois, de façon cohérente avec les analyses principales, des relations linéaires significatives ont été détectées avec la durée d'exposition au diallate, au chlorprophame et au prophame ainsi qu'au cycloate et au phenmédiaphame.

➤ Durée d'exposition aux fongicides (dithio)-carbamates

Concernant les fongicides (dithio)-carbamates, des augmentations linéaires significatives ont été observées avec la durée d'exposition globale ($RR_{\geq 30\text{ans}}=2,21$ [1,37-3,54] ; $p_{\text{tendance}}=0,01$; **Tableau 45**) et pour toutes les matières actives étudiées, à l'exception de deux carbamates (diéthofencarbe et iprovalicarbe). Pour les durées d'exposition les plus longues, les rapports de risque étaient supérieurs à 2 pour toutes les matières actives (sauf pour le mancopper).

Tableau 45 : Durée d'exposition professionnelle vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013

Tous types				Tous types			
	NE	nE	RR _a (IC 95%)		NE	nE	RR _a (IC 95%)
Insecticides carbamates				Carbaryl			
			p_{tendance}=0,03				p_{tendance}=0,02
< 10 ans	5 708	10	1,54 (0,78-3,03)	< 10 ans	5 800	13	2,05 (1,11-3,79)
10-19 ans	8 368	13	1,29 (0,70-2,36)	10-19 ans	8 812	8	0,72 (0,34-1,51)
20-29 ans	11 338	19	1,26 (0,74-2,15)	20-29 ans	10 325	22	1,75 (1,03-2,95)
≥ 30 ans	11 763	30	1,85 (1,14-3,00)	≥ 30 ans	7 314	20	2,03 (1,16-3,55)
Carbofuran				Dimetilan			
			p_{tendance}=0,23				p_{tendance}=0,03
< 10 ans	1 845	1	0,47 (0,06-3,41)	< 5 ans	2 033	4	1,55 (0,55-4,38)
10-19 ans	3 897	9	1,52 (0,72-3,23)	≤ 5 ans	9 212	25	1,73 (1,06-2,83)
20-29 ans	5 343	11	1,21 (0,60-2,47)				
≥ 30 ans	2 918	6	1,62 (0,65-4,09)				
Dioxacarbe				Fenoxycarbe			
			p_{tendance}=0,02				p_{tendance}=0,02
< 10 ans	1 209	4	2,15 (0,76-6,10)	< 10 ans	2 693	4	0,98 (0,34-2,77)
≥ 10 ans	2 863	14	2,67 (1,42-5,02)	10-19 ans	4 555	11	1,89 (0,94-3,78)
				≥ 20 ans	654	3	3,29 (1,00-10,79)
Formétanate				Isolan			
			p_{tendance}=0,03				p_{tendance}<0,01
< 5 ans	225	1	3,15 (0,43-23,14)	< 10 ans	1 287	4	2,03 (0,72-5,73)
≥ 5 ans	1 029	5	2,91 (1,12-7,54)	10-19 ans	1 226	4	2,13 (0,75-6,04)
				20-29 ans	975	4	2,44 (0,86-6,94)
				≥ 30 ans	1 062	6	2,78 (1,15-6,77)
Méthiocarbe				Methomyl			
			p_{tendance}=0,02				p_{tendance}=0,01
< 10 ans	4 176	8	1,79 (0,84-3,83)	< 10 ans	4 790	11	1,92 (1,00-3,71)
10-19 ans	6 344	7	1,00 (0,45-2,25)	10-19 ans	7 883	15	1,46 (0,81-2,62)
20-29 ans	9 990	19	1,41 (0,80-2,48)	20-29 ans	8 226	12	1,18 (0,61-2,25)
≥ 30 ans	8 883	23	2,01 (1,16-3,48)	≥ 30 ans	2 382	11	3,59 (1,79-7,17)
Pyrimicarbe				Promecarbe			
			p_{tendance}=0,12				p_{tendance}=0,02
< 10 ans	2 601	3	0,88 (0,27-2,86)	< 10 ans	861	5	3,87 (1,51-9,92)
10-19 ans	5 448	12	1,34 (0,69-2,63)	10-19 ans	850	4	3,15 (1,12-8,89)
20-29 ans	6 288	14	1,43 (0,75-2,73)	≥ 20 ans	1 943	8	2,20 (1,01-4,76)
≥ 30 ans	3 443	8	1,70 (0,75-3,84)				
Thiodicarbe				Thiofanox			
			p_{tendance}=0,02				p_{tendance}=0,08
< 10 ans	6 681	10	0,84 (0,41-1,71)	< 10 ans	1 711	2	0,99 (0,23-4,17)
10-19 ans	12 192	26	1,69 (1,00-2,88)	10-19 ans	1 759	6	2,30 (0,95-5,57)
≥ 20 ans	2 304	6	1,98 (0,82-4,82)	≥ 20 ans	1 678	4	1,81 (0,63-5,21)
Autres insecticides^b							
			p_{tendance}=0,06				
< 10 ans	2 916	3	0,89 (0,27-2,89)				
10-19 ans	5 424	11	1,47 (0,74-2,93)				
20-29 ans	7 295	16	1,50 (0,81-2,78)				
≥ 30 ans	4 515	10	1,78 (0,84-3,75)				

(Suite du tableau page suivante)

Tableau 45 : Durée d'exposition professionnelle vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013 (suite)

Tous types				Tous types			
	NE	nE	RR _a (IC 95%)		NE	nE	RR _a (IC 95%)
Herbicides (thio)-carbamates $p_{\text{tendance}}=0,25$				Asulam $p_{\text{tendance}}=0,62$			
< 10 ans	2 840	8	2,27 (1,06-4,84)	< 10 ans	1 318	8	2,27 (1,06-4,84)
10-19 ans	4 460	5	0,86 (0,34-2,19)	10-19 ans	2 985	5	0,86 (0,34-2,19)
20-29 ans	6 809	12	1,12 (0,58-2,17)	20-29 ans	4 101	12	1,12 (0,58-2,17)
≥ 30 ans	7 269	18	1,59 (0,88-2,87)	≥ 30 ans	2 279	18	1,59 (0,88-2,87)
Barbane $p_{\text{tendance}}=0,30$				Chlorbufame $p_{\text{tendance}}=0,81$			
< 10 ans	3 343	2	0,45 (0,11-1,89)	< 10 ans	1 248	3	1,69 (0,51-5,62)
10-19 ans	3 529	8	1,48 (0,67-3,31)	≥ 10 ans	1 213	2	1,02 (0,24-4,32)
≥ 20 ans	4 605	12	1,33 (0,67-2,63)				
Chlorprophame $p_{\text{tendance}}=0,02$				Desméphame $p_{\text{tendance}}=0,40$			
< 10 ans	1 212	5	2,77 (1,09-7,04)	< 10 ans	730	3	2,22 (0,67-7,32)
10-19 ans	1 084	2	1,26 (0,30-5,22)	≥ 10 ans	1 142	3	2,00 (0,60-6,65)
20-29 ans	1 158	5	2,36 (0,92-6,06)				
≥ 30 ans	1 190	5	2,42 (0,94-6,21)				
Phenméphame $p_{\text{tendance}}=0,04$				Propame $p_{\text{tendance}}=0,02$			
< 10 ans	573	2	2,42 (0,58-10,12)	< 10 ans	870	5	3,28 (1,29-8,35)
10-19 ans	714	4	4,02 (1,42-11,38)	10-19 ans	787	2	0,92 (0,33-2,59)
20-29 ans	828	3	1,96 (0,59-6,45)	20-29 ans	996	5	1,01 (0,44-2,30)
≥ 30 ans	592	2	2,08 (0,49-8,80)	≥ 30 ans	1 286	5	1,53 (0,58-4,04)
Butylate $p_{\text{tendance}}=0,53$				Cycloate $p_{\text{tendance}}=0,03$			
< 10 ans	2 386	2	0,60 (0,14-2,54)	< 10 ans	593	1	1,17 (0,16-8,54)
10-19 ans	4 479	8	1,08 (0,49-2,39)	10-19 ans	697	5	5,08 (1,98-13,08)
≥ 20 ans	4 059	10	1,27 (0,61-2,65)	20-29 ans	769	1	0,75 (1,10-5,53)
				≥ 30 ans	748	4	2,98 (1,04-8,55)
Diallate $p_{\text{tendance}}=0,01$				EPTC $p_{\text{tendance}}=0,61$			
< 10 ans	1 938	2	0,72 (0,17-3,03)	< 10 ans	1 951	2	0,80 (0,19-3,36)
10-19 ans	1 702	5	1,99 (0,76-5,17)	10-19 ans	3 815	7	1,06 (0,46-2,42)
20-29 ans	1 188	3	1,50 (0,46-4,93)	20-29 ans	4 526	8	1,08 (0,49-2,40)
≥ 30 ans	732	5	3,76 (1,43-9,88)	≥ 30 ans	1 990	4	1,43 (0,48-4,25)
Prosulfocarbe $p_{\text{tendance}}=0,25$				Triallate $p_{\text{tendance}}=0,52$			
< 10 ans	4 021	7	0,92 (0,40-2,12)	< 10 ans	1 922	3	1,21 (0,37-3,95)
≥ 10 ans	8 541	16	1,45 (0,77-2,72)	10-19 ans	3 189	3	0,70 (0,21-2,32)
				20-29 ans	4 992	11	1,25 (0,62-2,51)
				≥ 30 ans	3 880	8	1,26 (0,56-2,82)
Vernolate $p_{\text{tendance}}=0,62$							
< 10 ans	1 940	1	3,28 (0,06-3,07)				
10-19 ans	3 915	7	0,92 (0,44-2,28)				
≥ 20 ans	6 131	12	1,01 (0,60-2,39)				

(Suite du tableau page suivante)

Tableau 45 : Durée d'exposition professionnelle vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, Agrican, 2005-2013 (suite)

Tous types				Tous types			
	NE	nE	RR _a (IC 95%)		NE	nE	RR _a (IC 95%)
Fongicides (dithio)-carbamates p_{tendance}<0,01				Diéthofencarbe p_{tendance}=0,09			
< 10 ans	4 278	9	1,77 (0,86-3,65)	< 10 ans	2 732	6	1,36 (0,57-3,27)
10-19 ans	5 326	12	2,06 (1,06-3,99)	≥ 10 ans	3 934	12	1,78 (0,90-3,50)
20-29 ans	5 811	9	1,29 (0,62-2,68)				
≥ 30 ans	10 586	35	2,21 (1,37-3,54)				
lprovalicarbe p_{tendance}=0,15				Propamocarbe p_{tendance}=0,05			
< 5 ans	676	2	2,23 (0,53-9,34)	< 10 ans	751	1	0,86 (0,12-6,29)
≥ 5 ans	3 246	7	1,72 (0,74-3,98)	≥ 10 ans	1 191	5	2,75 (1,07-7,04)
Cuprèbe p_{tendance}=0,03				Cuproame p_{tendance}<0,01			
< 10 ans	3 614	10	1,56 (0,76-3,20)	< 5 ans	1 421	4	1,91 (0,67-5,43)
≥ 10 ans	1 781	8	2,31 (1,06-5,06)	≥ 5 ans	5 560	24	2,43 (1,42-4,15)
Ferbame p_{tendance}=0,01				Mancopper p_{tendance}=0,04			
< 10 ans	2 840	11	2,91 (1,48-5,74)	< 10 ans	3 635	5	1,13 (0,44-2,89)
10-19 ans	3 294	5	0,99 (0,39-2,54)	10-19 ans	5 953	17	1,76 (0,98-3,55)
20-29 ans	3 235	12	2,17 (1,12-4,20)	≥ 20 ans	3 739	11	1,78 (0,89-3,55)
≥ 30 ans	1 427	7	2,58 (1,14-5,84)				
Mancozèbe p_{tendance}=0,01				Manèbe p_{tendance}=0,01			
< 10 ans	3 888	5	1,48 (0,66-3,33)	< 10 ans	4 003	10	2,13 (1,06-4,28)
10-19 ans	4 962	8	1,41 (0,65-3,04)	10-19 ans	5 050	8	1,44 (0,67-3,10)
20-29 ans	6 677	13	1,40 (0,74-2,67)	20-29 ans	6 380	13	1,56 (0,83-2,95)
≥ 30 ans	8 454	28	2,17 (1,30-3,62)	≥ 30 ans	9 306	30	2,14 (1,30-3,52)
Metirame p_{tendance}=0,02				Propinèbe p_{tendance}<0,01			
< 10 ans	4 054	7	1,25 (0,56-2,80)	< 10 ans	2 605	8	2,38 (1,11-5,12)
10-19 ans	5 085	17	2,14 (1,21-3,78)	10-19 ans	3 096	6	1,46 (0,62-3,45)
20-29 ans	2 826	6	1,39 (0,58-3,31)	20-29 ans	3 559	9	1,63 (0,78-3,39)
≥ 30 ans	3 797	13	2,01 (1,05-3,83)	≥ 30 ans	3 704	15	2,51 (1,35-4,64)
Thirame p_{tendance}<0,01				Zinèbe p_{tendance}=0,01			
< 10 ans	3 876	8	1,75 (0,81-3,77)	< 10 ans	2 897	7	1,76 (0,78-3,98)
10-19 ans	4 967	9	1,65 (0,79-3,45)	10-19 ans	2 760	5	1,33 (0,55-3,40)
20-29 ans	5 677	8	1,18 (0,55-2,56)	20-29 ans	2 561	7	1,86 (0,83-4,21)
≥ 30 ans	9 414	33	2,30 (1,41-3,76)	≥ 30 ans	4 480	17	2,09 (1,16-3,77)
Zirame p_{tendance}=0,01							
< 10 ans	2 606	6	1,60 (0,67-3,79)				
10-19 ans	3 856	11	1,82 (0,93-3,55)				
20-29 ans	2 111	2	0,67 (0,16-2,81)				
≥ 30 ans	3 274	14	2,44 (1,30-4,61)				

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés global était suffisant (n_E≥5), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les tests de tendance, calculés en utilisant la médiane de chaque classe dans des modèles de régression, sont en gras lorsqu'ils sont significatifs au seuil de 5% (p_{tendance}<0,05) ; ^b Autres insecticides : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbosulfan, éthiophencarbe et/ou furathiocarbe (variables binaires corrélées et périodes d'homologations similaires)

5.4 Discussion

5.4.1 Résumé des principaux résultats

Dans la cohorte prospective Agrican, nous avons observé des excès de tumeurs du système nerveux central, globalement et pour les gliomes et les méningiomes étudiés séparément, chez les utilisateurs de pesticides agricoles potentiellement exposés aux fongicides carbamates et dithiocarbamates (RR=1,88 [1,27-2,79]), aux insecticides carbamates (RR=1,47 [0,94-2,22]) et aux herbicides carbamates et thiocarbamates (RR=1,44 [0,94-2,22]). Des relations linéaires avec la durée d'exposition ont également été observées avec la majorité des matières actives étudiées.

Les analyses par matière active ont fait apparaître des augmentations significatives de risque avec tous les fongicides étudiés (sauf pour le diéthofencarbe et l'iprovalicarbe), en particulier avec les dithiocarbamates. Concernant les insecticides carbamates, les rapports de risques instantanés étaient supérieurs à 2 pour les gliomes avec le forméтанate, le dioxacarbe, le promecarbe, l'isolан et le fenoxycarbe, et supérieurs à 3 pour les méningiomes avec le thiofanox, l'isolан, le dioxacarbe et le promecarbe. Si les associations étaient moins marquées globalement avec les herbicides (thio)-carbamates, des doublements de risque ont également été détectés avec certaines matières actives, en particulier avec le prophame, le chlorprophame, le cycloate, le phenmédiphame, le diallate (en particulier pour les méningiomes) et possiblement avec le desmédiphame (association non confirmée par les analyses sur les durées d'utilisation).

5.4.2 Forces et limites de l'étude

Certaines forces et limites de ce travail sur les matières actives sont communes avec le précédent travail sur les cultures et les élevages et ont déjà été discutées dans le chapitre correspondant (voir *supra*, chapitre 2.3.2 page 105), en particulier sur le schéma et la population d'étude, sur le suivi de la population et l'identification des cas incidents, sur le recueil à l'inclusion et l'impact des données manquantes, sur les informations sur les tiers facteurs et la gestion des biais de confusion et sur la stratégie de modélisation et le plan d'analyse. Nous ne reviendrons pas sur ces aspects dans ce chapitre mais discuterons plus en détail des spécificités de cette partie, notamment de la stratégie d'évaluation des expositions et du plan d'analyse.

➤ Stratégie d'évaluation des expositions

L'évaluation à l'échelle individuelle des expositions aux matières actives étudiées reposait à la fois sur les utilisations de pesticides déclarées par les participants — reportées dans le questionnaire d'inclusion sous la forme d'un calendrier professionnel détaillé retraçant les utilisations vie entière de pesticides sur cultures et élevages — et les informations issues de la matrice cultures-

expositions Pestimat sur les utilisations de pesticides en France depuis 1950 dans les principaux secteurs agricoles. Pour la première fois dans une étude épidémiologique et sans avoir à solliciter la mémoire des participants, cette stratégie nous a permis d'étudier le rôle des expositions à l'ensemble des matières actives carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates homologuées en France dans la survenue de tumeurs de système nerveux central, sans opérer de choix *a priori* sur les matières actives étudiées. Toutefois, si notre stratégie d'évaluation des expositions constitue une des principales forces de ce travail, elle s'accompagne de plusieurs limites, dont certaines sont inhérentes à l'utilisation d'une matrice cultures-expositions et/ou au contexte agricole français.

Ainsi, nous avons pu de tenir compte de toutes les utilisations homologuées en France sur l'ensemble des cultures et élevages spécifiés dans le questionnaire d'inclusion, à l'exception du maraîchage et de la culture sous serre, deux cultures pour lesquelles les informations sur la réalisation de tâches spécifiques n'étaient pas recueillies dans le questionnaire d'inclusion, mais dont la fréquence est limitée dans la cohorte (respectivement 7 et 3% de la population d'étude).

De plus, aucune information n'était collectée sur l'usage précis des pesticides (*i. e.* insecticides, herbicides ou fongicides). Par conséquent, certains utilisateurs de pesticides appliquant exclusivement des insecticides ont pu être considérés à tort comme potentiellement exposés à des herbicides et/ou à des fongicides et réciproquement, conduisant ainsi à un risque de surestimation des expositions. De la même manière, la matrice cultures-expositions Pestimat fournit, à ce stade, des informations sur l'homologation et la recommandation ou non d'une matière active donnée sur une culture ou un élevage donné et sur une période donnée, mais ne fournit pas encore l'ensemble des paramètres pour toutes les matières actives. Par conséquent, notre stratégie a pu conduire à une surestimation des expositions pour certaines matières actives, notamment celles ayant de faibles probabilités d'être utilisées (par exemple si une matière active était homologuée et recommandée mais rarement utilisée en pratique). Toutefois, grâce au schéma d'étude prospectif, ces potentielles erreurs de classement sur les expositions recueillies à l'inclusion devraient être indépendantes de la survenue de tumeurs du système nerveux central au cours du suivi, et ainsi conduire à une sous-estimation des associations par un mécanisme de biais d'information non-différentiel (Brouwer *et al.* 2016).

À l'inverse, une sous-estimation des expositions, *a priori* également non-différentielle, peut être envisagée si certains utilisateurs de pesticides ne se sentaient pas concernés par les questions relatives à la réalisation de tâches de traitements pesticides, notamment pour certaines utilisations très particulières comme le recours à des anti-germinatifs pour la conservation des tubercules de pommes de terre (par exemple le prophame), l'application de molluscicides (par exemple le méthiocarbe), voire l'utilisation d'insecticides sur les animaux d'élevage (par exemple le carbaryl). Dans l'avenir, grâce aux informations plus complètes obtenues à partir des questionnaires de suivi et à une

meilleure connaissance des expositions, y compris lors des tâches de réentrée et sur les élevages, il sera possible d'améliorer la précision des paramètres d'exposition en incluant des indicateurs de probabilité, de fréquence et d'intensité des expositions.

➤ **Plan d'analyse**

En raison de notre stratégie d'évaluation des expositions, mais aussi du contexte agricole français, certaines variables d'exposition sont colinéaires, ce qui rendait discutable la stratégie initialement envisagée (étude séparée de chaque matière active) car des difficultés d'interprétation auraient résulté de ces colinéarités. Plusieurs stratégies ont été envisagées pour contourner cette limite potentielle (prise en compte uniquement lors de l'interprétation, ajustement sur une ou plusieurs variables) et celle du regroupement des variables les plus corrélées a été préférée car elle facilitait l'interprétation des résultats. Toutefois, il restait à définir les critères pour procéder aux regroupements et plusieurs stratégies pouvaient également être envisagées à cette étape, notamment des procédures statistiques de « *clustering* » (par exemple la classification ascendante hiérarchique). Nous avons choisi de réaliser des regroupements sur la base de critères à la fois statistiques (*i. e.* les coefficients de corrélation), agronomiques (par exemple les regroupements des insecticides utilisés en traitements du sol, des anti-germinatifs ou encore des molluscicides) et chimiques (par exemple les regroupements de certains dithiocarbamates ou des carbamates dont l'ester dérive de l'isopropanol). Ces critères ont été définis de manière explicite au fur et à mesure des regroupements. Toutefois, si les 10 regroupements réalisés ont permis de diviser par 4 la proportion de variables fortement corrélées (passant de 12 à 3%), certaines matières actives et/ou regroupements restent très corrélés. Cet aspect devra être pris en compte lors de l'interprétation des résultats, en particulier pour les matières actives pour lesquelles nous avons trouvé des augmentations de risque.

Par ailleurs, pour étudier les effets des durées d'exposition aux matières actives en années, nous avons combiné les informations sur toutes les cultures et le cas échéant sur tous les élevages, c'est à dire qu'une année d'utilisation sur plusieurs cultures et/ou élevages contribuait comme une année d'utilisation. En effet, si les participants qui ont utilisé une matière active donnée sur plusieurs cultures ont été potentiellement plus exposés que ceux qui l'ont utilisé sur une seule culture (en raison d'un plus grand nombre de jours de traitement notamment), il n'ont pas nécessairement été exposés plus d'années. Ainsi, nous avons considéré que la durée d'utilisation en années n'était pas le paramètre d'exposition adapté pour approcher la question de la multiplicité des cultures. Celle-ci pourra être mieux prise en compte dans les prochaines années en intégrant dans l'estimation de l'exposition les fréquences d'utilisation, c'est à dire le nombre de jours d'utilisation par an.

5.4.3 Interprétation des résultats et comparaison à la littérature

➤ Des associations positives observées avec toutes les matières actives étudiées, confortées par les résultats des analyses de sensibilité

Dans les analyses principales, toutes les associations — sans considérer la significativité statistique — étaient dans le sens d'une augmentation du risque de tumeurs du système nerveux central en lien avec les expositions aux matières actives carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates (*i. e.* tous les rapports de risque instantanés étaient supérieurs à 1). Selon les matières actives, les augmentations de risque pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central étaient comprises entre 1,43 et 2,91 pour les insecticides, entre 1,54 et 2,45 pour les fongicides et entre 1,13 et 2,37 pour les herbicides. De plus, la plupart des associations significatives observées dans les analyses principales étaient confirmées dans les analyses complémentaires investiguant le rôle de la durée d'utilisation. Ainsi, malgré le nombre limité de cas exposés dans certaines analyses, les relations linéaires statistiquement significatives mises en évidence renforcent les résultats des analyses principales et soutiennent l'hypothèse d'une augmentation régulière des risques de tumeurs du système nerveux central avec le cumul des expositions.

Les analyses de sensibilité incluant les participants potentiellement exposés à d'autres matières actives étudiées dans les groupes de référence montraient des associations moins marquées, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle les augmentations de risque de tumeurs du système nerveux central que nous avons constatées pourraient être expliquées par plusieurs matières actives. Par ailleurs, des études de terrain ont montré que les expositions indirectes, survenant lors de la réalisation des tâches de réentrée en viticulture et/ou en arboriculture, peuvent être similaires voire plus fortes que les expositions directes (Baldi, Lebailly, *et al.* 2014; de Cock *et al.* 1998). Ainsi, pour limiter les éventuelles erreurs de classement liées au fait de considérer à tort comme non exposés les viticulteurs et les arboriculteurs n'ayant pas réalisé eux-mêmes les traitements pesticides, nous avons considéré dans les groupes d'exposition les participants rapportant des tâches de réentrée sur ces cultures dans les analyses de sensibilité. Toutefois, si certaines associations étaient inchangées ou renforcées, notamment pour les matières actives utilisées en viticulture et pour les gliomes, la plupart des associations étaient atténuées, ce qui suggère que les applicateurs de pesticides sont généralement les plus concernés par les excès de risque de tumeurs du système nerveux central. Ce résultat est d'ailleurs cohérent avec les résultats observés dans le chapitre consacré à l'étude des cultures et des élevages, qui montraient des augmentations de risque chez les arboriculteurs réalisant eux-mêmes les traitements pesticides (RR=1,36 [0,71-2,59] ; n_E=17) mais pas chez ceux réalisant exclusivement les autres tâches (RR=0,98 [0,60-1,59] ; n_E=22), et qu'à l'inverse chez les viticulteurs, les augmentations de risque étaient similaires

chez les applicateurs de pesticides (RR=1,18 [0,76-1,84] ; n_E=22) et chez ceux ayant pu être exposés à des pesticides uniquement de manière indirecte (1,23 [0,86-1,76] ; n_E=47).

Le fait de restreindre les groupes de référence aux agriculteurs (et ainsi d'exclure de la population analysée les participants aux parcours non-agricoles) ou d'ajuster sur le département de résidence n'impactait que modérément les associations, ce qui renforce la robustesse des résultats. En effet, cela rend peu probable un effet de confusion lié à d'éventuels facteurs de risques non identifiés qui seraient fortement liés à l'agriculture ou très inégalement répartis géographiquement (par exemple des expositions à d'autres pesticides, des expositions à d'autres nuisances agricoles, des caractéristiques sociodémographiques ou encore des caractéristiques liées au mode de vie). De même, les résultats n'étaient sensibles ni à l'inclusion des participants ayant des données manquantes sur les variables d'ajustement, ni à la prise en compte d'une période de latence ou d'un délai minimal de 10 ans depuis la fin de l'exposition. Ainsi, dans l'ensemble, les résultats étaient stables dans les analyses de sensibilité et les associations toujours dans le sens d'une augmentation de risque en lien avec les expositions aux matières actives étudiées, ce qui renforce la validité interne des analyses principales. Néanmoins, certaines des analyses menées par type histologique montraient des variations relatives plus fortes et dans des directions opposées, suggérant ainsi que le nombre limité de cas exposés pourrait impacter la stabilité de certaines des associations observées.

➤ **Les co-expositions doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats, y compris avec les autres familles chimiques de pesticides**

Pour les matières actives dont l'utilisation était associée à un excès significatif de risque de tumeurs du système nerveux central dans les analyses principales (globalement et/ou par type histologique, p<0,05), nous avons vérifié au cas par cas si les fortes corrélations (V>0,80) pouvaient expliquer les résultats obtenus. À l'issue de cette étape de vérification, nous avons identifié seulement trois situations où les fortes co-expositions pouvaient expliquer les associations constatées. La première concerne l'augmentation de risque de gliomes observée chez les participants potentiellement exposés au fenoxycarbe (RR=2,10 [1,04-4,24] ; n_E=14), qui pourrait être en partie expliquée par leurs fortes co-expositions à certains fongicides dithiocarbamates (cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et zirame ; V=0,85 ; RR=2,16 [1,20-3,87] ; n_E=40), et réciproquement, toutes ces matières actives ayant été utilisées essentiellement en viticulture et/ou en arboriculture. La deuxième situation concerne l'excès de risque de méningiomes observé chez les utilisateurs potentiels de thiofanox (RR=3,67 [1,16-11,56] ; n_E=5) qui pourrait être en partie lié aux co-expositions au diallate (V=0,91 ; RR=3,65 [1,24-10,71] ; n_E=6), et réciproquement, ces deux molécules, l'une agissant comme herbicide et l'autre comme insecticide, étant essentiellement utilisées sur cultures de betterave et de colza. Enfin, la troisième situation concerne les

associations positives observées entre le risque de tumeurs du système nerveux central (tous types confondus) et d'une part l'utilisation de prophame et de chlorprophame (RR=2,37 [1,38-4,08] ; n_E=21), d'autre part l'utilisation de dioxacarbe et de promecarbe (RR=3,00 [1,46-6,17] ; n_E=13). En effet, ces associations pourraient être expliquées, au moins en partie, par l'excès de gliomes observé chez les utilisateurs potentiels de propamocarbe (V>0,80 ; RR=2,94 [1,09-7,90] ; n_E=5), toutes ces matières actives (insecticides, herbicides et fongicides) ayant été essentiellement utilisées sur culture de pomme de terre au cours de périodes qui se chevauchent comprises entre 1962 et aujourd'hui.

Par ailleurs, seuls les (dithio/thio)-carbamates ont été étudiés dans le cadre de cette analyse, mais les utilisateurs de ces molécules ont également été potentiellement exposés à un large panel d'autres pesticides. En effet, étant donné que nous ne disposons pas d'information à l'échelle individuelle sur l'utilisation de matières actives spécifiques (pour éviter les biais de mémorisation très présents dans les études épidémiologiques sur les effets à long terme des pesticides) et que plusieurs centaines de matières actives ont été mises sur le marché français au cours des dernières décennies, nous ne pouvons pas formellement exclure que certaines des associations que nous avons trouvées soient liées i) à des co-expositions à d'autres matières actives parmi celles étudiées (carbamates et/ou (thio/dithio)-carbamates), ii) à des co-expositions à d'autres matières actives non considérées dans ce travail, iii) voire à des interactions biologiques entre matières actives (par exemple par synergisme). Pour contourner cette limite partiellement inhérente aux études épidémiologiques sur les effets à long terme des pesticides, au moins dans le contexte agricole français, nous avons mené préalablement à cette analyse un travail de priorisation (voir *supra*, chapitre 3 page 122). Le fait que les carbamates et en particulier le carbaryl, le chef de file des insecticides, aient été identifiés comme prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central constitue une force de cette analyse car cela renforce la validité externe des augmentations de risque que nous rapportons. Cependant, d'autres familles chimiques sont également importantes à considérer et pourraient expliquer certaines des associations que nous avons trouvées, en particulier les insecticides organophosphorés (également identifiés comme prioritaires) et les autres familles chimiques de pesticides capables d'atteindre le système nerveux central et d'induire du stress oxydant (*i. e.* l'hypothèse physiopathologique que nous privilégions pour les tumeurs du système nerveux central).

➤ **Insecticides carbamates : les excès de risque plus marqués en viticulture, en arboriculture et sur les cultures de pomme de terre et de betterave**

Pour les insecticides carbamates, 70% des associations étudiées étaient statistiquement significatives. En considérant les analyses globales et par type histologique, des excès significatifs de risque ont été observés pour toutes les matières actives étudiées à l'exception du pyrimicarbe et de celles essentiellement

utilisées pour des traitements du sol. Pour trois carbamates insecticides (dioxacarbe, promecarbe et isolan), les augmentations de risque étaient observées à la fois pour les gliomes et les méningiomes. Les associations les plus fortes étaient observées avec le formétanate (homologué en France sur la période 1970-2011), le dioxacarbe (1970-1982), le promecarbe (1965-1991), l'isolan (1961-1996), le fenoxycarbe (homologué depuis 1985) et le thiofanox (1975-2005). Pour les autres matières actives significativement associées au risque de tumeurs du système nerveux central dans les analyses principales, des relations linéaires et statistiquement significatives avec la durée d'utilisation ont également été observées, en particulier avec le methomyl (1970-2008), le carbaryl (1961-2008), le méthiocarbe (depuis 1967), le thiodicarbe (1985-2007) et le dimetilan (1975-1982).

De façon intéressante, la plupart de ces insecticides significativement associés au risque de tumeurs du système nerveux central ont été homologués et recommandés pour des utilisations en viticulture et/ou en arboriculture (formétanate, dioxacarbe, isolan, fenoxycarbe, carbaryl et methomyl), deux cultures qui nécessitent des contacts importants avec la plante, y compris pendant les périodes de traitement.

De plus, la plupart de ces matières actives ont également été utilisées sur cultures de pomme de terre (dioxacarbe, promecarbe, et carbaryl) et/ou de betterave (isolan, carbaryl, thiofanox). Ces résultats sont donc cohérents avec ceux rapportés au chapitre consacré à l'étude des cultures qui montraient des excès de risque de tumeurs du système nerveux central chez les cultivateurs de betteraves et de pommes de terre qui réalisaient eux-mêmes les traitements pesticides (voir *supra*, chapitre 2 page 67). Toutefois, d'après les informations mises à disposition par le ministère de l'Agriculture (Pujol 2015), la majorité des traitements pesticides effectués sur les cultures de pomme de terre sont des traitements fongicides (13 des 19 traitements annuels moyens) et la plupart des traitements réalisés sur culture de betterave sont des traitements herbicides (15 des 17 traitements annuels moyens). Par conséquent, nous ne pouvons pas exclure que les co-expositions à d'autres matières actives pesticides, en particulier les herbicides et les fongicides également significativement associés au risque, puissent expliquer certaines des augmentations de risque que nous rapportons.

➤ **Herbicides (thio)-carbamates : des associations cohérentes pour le cycloate, le phenmédiphame et le diallate, utilisés sur culture de betterave**

Concernant les herbicides (thio)-carbamates, si des augmentations de risque étaient également observées avec toutes les matières actives, les associations atteignaient moins fréquemment le seuil de significativité statistique. Les principales augmentations de risque, confirmées dans les analyses complémentaires sur les durées d'utilisation, étaient observées chez les utilisateurs de prophame (1963-1999), de chlorprophame (depuis 1962), de

cycloate (1962-2005), de phenmédiphame (depuis 1967) et de diallate (principalement pour les méningiomes ; 1962-1999).

Le prophame et le chlorprophame ont été principalement utilisés sur culture de pomme de terre comme herbicide et comme régulateurs de croissance (*i. e.* comme anti-germinatifs utilisés pour la conservation des tubercules). Toutefois, comme indiqué précédemment, cette culture nécessite surtout des traitements fongicides (Pujol 2015) donc nous ne pouvons pas exclure que cette association soit en partie expliquée par les co-expositions à des fongicides, notamment au propamocarbe, un fongicide également significativement associé au risque de tumeurs du système nerveux central (principalement pour les gliomes).

À l'inverse, les associations significatives observées avec le cycloate, le phenmédiphame et le diallate, bien que basées sur des nombres limités de cas exposés, ont été observées pour des herbicides essentiellement utilisés sur culture de betterave (même si le diallate a également été utilisé sur cultures de tournesol et de colza). Or, la culture de betterave est particulièrement dépendante des traitements herbicides et a déjà été associée à un excès de risque de tumeurs du système nerveux central dans les analyses précédentes, en particulier chez les utilisateurs de pesticides (RR=1,85 [1,06-3,24]). Cette augmentation de risque est donc particulièrement cohérente et pourrait expliquer, au moins en partie, l'excès de risque de méningiomes observé chez les utilisateurs potentiels de thiofanox.

➤ **Fongicides (dithio)-carbamates : la plupart des molécules sont associées à des excès de risque de tumeurs du système nerveux central**

Concernant les (dithio)-carbamates, la majorité des analyses principales sur l'ensemble des tumeurs du système nerveux central montraient des associations statistiquement significatives (57%). De plus, en considérant les analyses principales, globalement et par type histologique, et les analyses complémentaires, seules deux matières actives fongicides sur les 14 étudiées n'ont pas été significativement associées au risque de tumeurs du système nerveux central (diéthofencarbe et iprovalicarbe), probablement en raison d'un nombre de cas exposé limité ($n_E < 20$) lié à leur date de mise sur le marché relativement récente en comparaison avec les autres molécules de la famille (1987 et 2001).

Pour les (dithio)-carbamates fongicides, les co-expositions sont multiples et empêchent de tirer des conclusions par matière active. En effet, ces matières actives ont été homologuées sur des périodes qui se chevauchent (comprises entre 1954 et aujourd'hui) et leur utilisation a été recommandée principalement en viticulture (toutes les molécules sauf le propamocarbe et le cuprobame), en arboriculture (tous les dithiocarbamates sauf le cuprèbe, le cuprobame et le mancopper) et sur cultures de pomme de terre (toutes les molécules sauf le

cuprobame, le mancooper et le thirame) et de betterave (uniquement le cuprobame le mancozèbe et le manèbe). De plus, les insecticides carbamates également associés au risque ayant pour la plupart été utilisés sur ces 4 cultures (viticulture, arboriculture et cultures de pomme de terre et de betterave), nous ne pouvons pas exclure que les co-expositions puissent expliquer certaines des associations observées, et réciproquement.

➤ **Plusieurs pesticides étaient déjà classés potentiellement cancérigènes pour divers organes, mais pas pour le système nerveux central**

Parmi toutes les matières actives que nous avons trouvées significativement associées au risque de tumeurs du système nerveux central, 7 sont déjà classées dans le groupe B des cancérigènes probables pour l'Homme par l'US-EPA (US-EPA 2017a), sur la base de preuves suffisantes chez l'animal pour différentes localisations cancéreuses (selon les matières actives : foie, thyroïde, vessie, poumon, ovaire, vaisseau sanguin, sein et/ou testicule). Il s'agit de 3 carbamates insecticides (le thiodicarbe depuis 1996, le fenoxycarbe depuis 1997 et le carbaryl depuis 2002) et de 4 fongicides dithiocarbamates (le mancozèbe, le manèbe et le metirame depuis 1999 et le propinèbe depuis 2013). Les dithiocarbamates évalués en 1999 ont été classés dans ce groupe car l'éthylène-thio-urée (ETU), un des métabolites communs aux éthylène-bis-dithiocarbamates a également été classé sur la base de preuves suffisantes chez l'animal (principalement pour des excès de tumeurs du foie et de la thyroïde chez le rat et la souris). Cependant, le CIRC, qui a évalué l'ETU en 2001, a considéré que les preuves chez l'animal étaient insuffisantes pour évaluer son potentiel cancérigène chez l'Homme (CIRC 2001). De même, si certains dithiocarbamates (ferbame, metirame, thirame, zinèbe et zirame) ont été évalués individuellement par le CIRC (CIRC 1987), aucun n'a été classé comme cancérigène pour l'Homme à ce jour. Par ailleurs, parmi ces 7 matières actives, 2 sont déjà officiellement suspectées d'être cancérigènes pour l'Homme par l'ECHA (le carbaryl et le fenoxycarbe), même si les preuves ont été jugées insuffisantes à ce jour. Par conséquent, les augmentations de risque que nous rapportons dans cette étude réalisée chez des agriculteurs renforcent les preuves de cancérigénicité pour l'Homme pour ces 7 matières actives et elles devront être prises en compte lors des prochaines évaluations.

Par ailleurs, l'US-EPA a classé dans le groupe B des cancérigènes probables trois autres matières actives carbamates qui n'étaient pas significativement associées au risque de tumeurs du système nerveux central dans notre étude : l'iprovalicarbe (depuis 2002), le pyrimicarbe (depuis 2005) et le benthiavalicarbe (depuis 2008). Le pyrimicarbe est un insecticide à large spectre homologué sur la plupart des cultures depuis 1975. Si aucune augmentation significative de risque n'a été observée en lien avec son utilisation dans les analyses principales (où il a été étudié conjointement aux carbamates insecticides utilisés pour des traitements du sol), une tendance non significative a pu être observée avec la durée

d'utilisation ($RR_{\geq 30\text{ans}}=1,70 [0,75-3,84]$; $p_{\text{tendance}}=0,12$). Ainsi, si les résultats que nous avons observés à ce stade du suivi ne permettent pas de renforcer les preuves de cancérogénicité pour cette molécule, ils ne permettent pas non plus d'infirmer l'hypothèse d'un lien avec les tumeurs du système nerveux central. De même, pour l'iprovalicarbe et le benthiavalicarbe, qui ont été homologués relativement récemment (en 2001 et en 2008, respectivement), le nombre de cas exposés était insuffisant (et même nul pour le benthiavalicarbe qui a été commercialisé après la phase d'inclusion et n'a donc pas pu être étudié) pour permettre de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un lien avec les tumeurs du système nerveux central.

Concernant les herbicides (thio)-carbamates retrouvés comme significativement associés au risque de tumeurs du système nerveux central dans notre étude, l'ECHA suspecte une cancérogénicité du chlorprophame et du diallate, même si les preuves chez l'Homme et/ou chez l'animal ont été jugées insuffisantes (groupe 2). Par ailleurs, pour les autres matières actives pour lesquelles nous rapportons des associations positives mais non significatives, l'US-EPA a classé le thiocarbamate triallate (depuis 1994) et le carbamate asulam (depuis 2001) dans le groupe C des possiblement cancérogènes pour l'Homme (*i. e.* sur la base de preuves limitées chez l'animal). Enfin, à ce jour, aucun herbicide (thio)-carbamate n'est suspecté d'être cancérogène par le CIRC, même si l'EPTC est considéré comme prioritaire à évaluer sur la période 2015-2019 (Straif *et al.* 2014). Aux États-Unis, et en particulier dans l'AHS, l'utilisation d'EPTC a été associée à plusieurs cancers (pancréas, leucémie, colon) et un des mécanismes de cancérogénèse envisagé est lié à sa capacité à conduire à composés N-nitrosés (Andreotti *et al.* 2009; van Bommel *et al.* 2008; Lee *et al.* 2004). Dans notre étude, l'EPTC n'était pas significativement associé au risque de tumeurs du système nerveux central. Néanmoins, parmi les 15 autres pesticides (thio/dithio)-carbamates identifiés comme nitrosables, les deux tiers étaient significativement associés au risque (carbaryl, dioxacarbe, formétanate, méthiocarbe, methomyl, phenmédiphame, prophame, ferbame, thirame et zirame). Nous ne pouvons donc pas écarter l'hypothèse d'un lien entre le caractère nitrosable de certains pesticides et leur potentiel effet cancérogène chez l'Homme.

➤ **Dans la littérature épidémiologique, un nombre de cas exposés souvent trop limité pour étudier individuellement les (dithio/thio)-carbamates**

Le lien entre tumeurs du système nerveux central et pesticides (dithio/thio)-carbamates a été étudié par les deux études cas témoins sur les gliomes aux États-Unis et par la cohorte AHS.

Au Nebraska, le bufencarbe, un insecticide carbamate, fait partie des 5 matières actives sur les 37 étudiées pour lesquelles des augmentations de risque ont été trouvées et se sont montrées stables après l'exclusion des proches-répondants (Lee *et al.* 2005). Toutefois, le bufencarbe n'ayant pas été homologué

en France, il n'y a pas pu être étudié dans Agrican. Deux autres insecticides carbamates ont été étudiés séparément, le carbaryl (OR=1,4 [0,6-3,1] ; n_E=13) et le carbofuran (OR=1,4 [0,6-3,2] ; n_E=12), mais les associations étaient instables après l'exclusion des proches-répondants (OR=0,3 [0,1-1,5] ; n_E=2 et OR=0,9 [0,3-2,8] ; n_E=6, respectivement). De la même manière, les associations étaient instables pour les deux herbicides thiocarbamates (butylate et EPTC) investigués dans cette étude cas-témoins, en raison notamment d'un nombre de cas limité (n_E=5 et 12, respectivement).

Dans l'*Upper Midwest Health Study*, des associations non significatives, mais généralement positives et persistantes après l'exclusion des proches-répondants, ont été trouvées avec les 10 pesticides (dithio/thio)-carbamates étudiés (bufencarbe, carbaryl, carbofuran, butylate, EPTC, triallate, ferbame, mancozèbe, manèbe, zinèbe), à la fois globalement avec la durée d'utilisation et séparément chez les hommes et les femmes (Yiin *et al.* 2012; Ruder *et al.* 2004; Carreón *et al.* 2005). Toutefois, le nombre de cas exposés était trop limité pour permettre aux auteurs de réaliser des analyses séparées par matière active.

Dans l'AHS, deux insecticides carbamates (le carbaryl et le carbofuran) et deux herbicides thiocarbamates (le butylate et l'EPTC) ont fait l'objet d'une analyse spécifique en lien avec plusieurs types de cancers. Toutefois, les tumeurs du système nerveux central n'ont pas pu être étudiées en raison encore une fois d'un nombre de cas exposés trop limité. Néanmoins, dans les analyses investiguant les risques de cancers des utilisateurs de carbofuran (Bonner *et al.* 2005), une augmentation de risque à la limite du seuil de significativité statistique a été observée pour les cancers du poumon en lien avec la durée d'utilisation (RR_{Q4}=3,1 [0,9-9,9]; p_{tendance}=0,07). De même, en étudiant les risques de cancer des applicateurs de carbaryl (Mahajan *et al.* 2007), une association modérée et non significative a été observée avec les LNH et de fortes associations ont été détectées avec les mélanomes, à la fois globalement et en lien avec la durée d'utilisation (RR_{>10ans}=3,2 [1,3-7,9] ; p_{tendance}=0,04). Cette dernière augmentation de risque liée à l'utilisation de carbaryl a d'ailleurs été confirmée dans une publication plus récente consacrée à l'étude des mélanomes cutanés (Dennis *et al.* 2010). Dans cette publication, une association significative a également été observée avec la durée d'exposition à deux fongicides dithiocarbamates (le manèbe et le mancozèbe). Concernant les herbicides thiocarbamates, des augmentations de risque de cancers de la prostate et de LNH ont été observées en lien avec l'utilisation de butylate (Lynch *et al.* 2009), et un excès de cancer du colon et du pancréas a été constaté chez les applicateurs de pesticides exposés à l'EPTC (van Bommel *et al.* 2008; Andreotti *et al.* 2009). Par ailleurs, dans une publication focalisée sur les cancer colorectaux, une augmentation de risque de cancer du colon a également été observée chez les utilisateurs d'aldicarbe (RR=2,1 [1,3-3,4] ; n_E=99) et un excès de cancer du rectum a été suggéré chez les applicateurs de carbaryl (RR=2,0 [1,1-3,5] ; n_E=58) (Lee *et al.* 2007). Ainsi, les différentes associations observées dans l'AHS entre les risques de cancers et

l'utilisation de pesticides (dithio/thio)-carbamates apportent des arguments en faveur d'une cancérogénicité chez l'Homme pour cette famille de pesticides. Toutefois, ces résultats ne permettent pas d'effectuer de comparaisons avec les associations que nous rapportons sur les tumeurs du système nerveux central. À ce stade du suivi, seules trois matières actives insecticides (le chlorpyrifos, le malathion et le lindane) — n'appartenant pas au groupe des carbamates — ont pu être étudiées individuellement en lien avec les tumeurs du système nerveux central dans l'AHS (essentiellement des gliomes). Une forte association a été observée chez les applicateurs professionnels de chlorpyrifos (Lee *et al.* 2004), mais pas chez les utilisateurs de malathion (Lerro *et al.* 2015), deux insecticides appartenant à la famille des organophosphorés. Plus récemment, dans une analyse restreinte aux épouses des applicateurs de pesticides et basée sur un nombre limité de cas exposés, une augmentation de risque de gliome a été détectée chez les utilisatrices de lindane, un insecticide organochloré (Louis *et al.* 2017). De manière intéressante, ces trois insecticides ont été homologués en France depuis le début des années 1960 sur la plupart des cultures. Par conséquent, si ces associations venaient à être confirmées, nous ne pouvons pas exclure que les éventuelles co-expositions à ces matières actives des participants d'Agrican aient pu contribuer aux augmentations de risque que nous avons constatées, en particulier les co-expositions aux insecticides organophosphorés qui ont également été identifiés comme prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central. Dans les prochaines étapes de la cohorte Agrican, il sera possible de reconstituer les expositions des participants à ces matières actives et ainsi d'étudier leur rôle dans la survenue de tumeurs du système nerveux central.

5.4.4 Conclusions

Dans la cohorte prospective Agrican, nous avons trouvé des augmentations de risque de tumeurs primitives du système nerveux central chez les utilisateurs potentiels de pesticides carbamates, de fongicides dithiocarbamates et/ou d'herbicides thiocarbamates. Pour la majorité des 47 matières actives étudiées, les associations étaient stables, statistiquement significatives, observées globalement et/ou séparément pour les gliomes et/ou les méningiomes, et leur force augmentait de manière linéaire avec la durée d'utilisation. Les associations les plus marquées, avec des risques souvent doublés voire triplés, ont été observées avec les matières actives dont l'utilisation a été recommandée en viticulture, en arboriculture et sur cultures de pomme de terre et de betterave. La majorité de ces matières actives ne sont plus commercialisées en 2018, mais certaines sont toujours sur le marché et leur utilisation en agriculture est toujours recommandée, et d'autres ont été homologuées trop récemment pour être analysées.

Si à ce stade, peu d'études épidémiologiques permettent de confirmer ou d'infirmer les associations que nous avons observées, certaines des matières actives significativement associées au risque de tumeurs du système nerveux

central étaient déjà suspectées d'être cancérigènes par les agences internationales. En particulier, les preuves de cancérigénicité étaient jugées suffisantes par l'agence américaine de protection de l'environnement pour 3 insecticides carbamates (le carbaryl, le fenoxycarbe et le thiodicarbe) et 4 fongicides dithiocarbamates (le mancozèbe, le manèbe, le metirame et le propinèbe) et l'agence européenne des produits chimiques suspectait déjà 2 herbicides thiocarbamates (le chlorprophame et le diallate) d'être cancérigènes. Ainsi, les résultats de cette étude menée sur une grande population d'agriculteurs apportent des arguments supplémentaires concernant la cancérigénicité de pesticides déjà suspectés d'être cancérigènes. Pour les autres matières actives significativement associées au risque de tumeurs du système nerveux central, les résultats étant nouveaux, ils nécessitent d'être confirmés par d'autres études, notamment épidémiologiques, et doivent être interprétés avec plus de précautions. Toutefois, ces matières actives, qui ont reçu moins d'attention dans la littérature épidémiologique, présentent de fortes similarités avec les autres (dithio/thio)-carbamates dans leur structure chimique et/ou dans leur mode d'action agronomique, et sont également importantes à considérer, notamment dans le contexte européen. Dans les prochaines années, d'autres familles chimiques de pesticides pourront être étudiées en lien avec les tumeurs du système nerveux central dans la cohorte Agrican, en particulier celles déjà suspectées d'être cancérigènes et qui sont susceptibles d'atteindre le système nerveux central.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Depuis la fin de Seconde guerre mondiale et le développement de l'agrochimie, le recours à des pesticides agricoles s'est généralisé en France et dans le monde. En soixante-dix ans, plus d'un millier de matières actives différentes ont été homologuées sur le marché français, et certaines sont aujourd'hui connues ou suspectées d'être cancérigènes pour l'Homme. Aussi, les expositions aux pesticides constituent une hypothèse privilégiée pour expliquer l'excès de tumeurs cérébrales observé chez les agriculteurs dans la littérature internationale depuis les années 1980, sans qu'il soit possible à ce stade d'incriminer spécifiquement certaines matières actives ou certaines familles chimiques. L'objectif de cette thèse, élaborée à partir des données de la cohorte française Agrican, était d'investiguer le rôle des expositions agricoles aux pesticides dans l'incidence des principaux types histologiques de tumeurs du système nerveux central.

Grâce à la participation de plus de 180 000 affiliés de la MSA et au repérage des cas par Francim, une des originalités de ce travail est d'avoir étudié séparément l'incidence des gliomes et des méningiomes dans une étude de cohorte prospective spécifique de la population agricole française. Après 8 ans de suivi, les premières analyses ont permis de confirmer l'excès de tumeurs du système nerveux central observé chez les agriculteurs et ont mis en évidence de fortes variations de risque selon les cultures et les élevages, suggérant que des expositions agricoles pourraient jouer un rôle dans la survenue de ces tumeurs. Ces premiers résultats renforcent également l'hypothèse d'un lien avec les expositions professionnelles aux pesticides, car les augmentations de risque de gliomes et de méningiomes étaient plus marquées chez les utilisateurs de pesticides et chez les cultivateurs de pois et/ou de féveroles, de betteraves et de pommes de terre, des cultures particulièrement concernées par les expositions aux pesticides. Si la force des associations et le lien de causalité venaient à être confirmés — au cours du suivi et par d'autres études — les résultats observés signifieraient que près de la moitié des cas de gliomes et un quart des cas de méningiomes diagnostiqués chez les utilisateurs de pesticides de la cohorte entre 2005 et 2013 seraient attribuables aux expositions directes à des pesticides.

Suite à ces premières analyses, un travail de priorisation a été effectué afin de rechercher parmi les 160 matières actives pesticides déjà connues ou suspectées d'être cancérigènes par les agences internationales, celles qui étaient prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du cerveau, sur la base d'arguments physico-chimiques et toxicologiques. Les carbamates insecticides ayant été identifiés comme hautement prioritaires à l'issue de cette première étape intermédiaire, nous avons décidé de nous focaliser sur la famille des carbamates et sur leurs analogues soufrés dans la suite de la thèse. L'étape suivante a consisté à

poursuivre le développement de la matrice cultures-expositions Pestimat en construisant la table des carbamates. Cette seconde étape intermédiaire a permis de reconstituer à partir des calendriers professionnels détaillés des participants d'Agrican, leurs expositions vie entière aux pesticides (thio/dithio)-carbamates.

Une autre originalité de ce travail est d'avoir étudié — pour la première fois dans une étude épidémiologique et sans avoir à solliciter la mémoire des participants — le rôle des expositions à un large panel de (thio/dithio)-carbamates dans la survenue de tumeurs du système nerveux central. Sur les cinquante matières actives étudiées, un quart étaient déjà suspectées d'être cancérigènes pour l'Homme, dont 4 carbamates insecticides (carbaryl, fenoxycarbe, pyrimicarbe, thiodicarbe), 4 (thio)-carbamates herbicides (asulam, chlorpropham, diallate, triallate) et 6 (dithio)-carbamates fongicides (benthiavalarbe, iprovalicarbe, mancozèbe, manèbe, metirame, propinèbe). Parmi les mécanismes physiopathologiques de cancérogénèse envisagés pour les carbamates et leurs analogues soufrés, la génération de stress oxydant s'avère particulièrement pertinente pour les tumeurs du système nerveux central. En tenant compte de l'âge, du genre et des principaux facteurs de confusion connus, les analyses ont fait apparaître des augmentations de risque de tumeurs du système nerveux central chez les utilisateurs potentiels de pesticides carbamates, de fongicides dithiocarbamates et, de manière moins marquée, d'herbicides thiocarbamates. Compte-tenu du nombre de pesticides (thio/dithio)-carbamates étudiés, les analyses séparées par matière active étaient concernées par la problématique des comparaisons multiples, mais toutes les associations étaient positives et la plupart étaient statistiquement significatives, observées globalement et/ou séparément pour les gliomes et/ou les méningiomes, stables dans les analyses de sensibilité, et leur force augmentait de manière linéaire avec la durée d'utilisation. Les associations les plus fortes — suggérant des doubléments voire des triplements de risque — ont été observées avec les matières actives dont l'utilisation a été recommandée en viticulture, en arboriculture et sur cultures de pomme de terre et de betterave. Ces résultats renforcent les preuves de cancérogénicité pour les pesticides déjà suspectés d'être cancérigènes et attirent l'attention sur d'autres matières actives, moins documentées dans la littérature mais relativement homogènes au niveau des structures chimiques.

En renforçant l'hypothèse du rôle des pesticides dans la survenue de gliomes et de méningiomes, ce travail de thèse a permis avant tout d'améliorer les connaissances sur les causes des tumeurs du système nerveux central. Aussi, dans un objectif de santé publique et pour améliorer la prévention primaire des tumeurs du cerveau, il nous paraît essentiel de réduire les expositions professionnelles agricoles en diminuant le recours aux pesticides et donc de maintenir le cap d'une réduction de 50% d'ici à 2025 de l'usage des produits phytopharmaceutiques fixé dans le cadre du plan Écophyto II du Ministère en charge de l'Agriculture. Enfin, ce travail pourrait également contribuer à la reconnaissance sociale des victimes des pesticides.

Dans les prochaines années, la poursuite du développement de la matrice cultures-expositions Pestimat permettra d'améliorer la spécificité de l'évaluation des expositions et ainsi de diminuer les corrélations entre les expositions aux pesticides. Toutefois, ces corrélations, qui peuvent fragiliser les conclusions sur des matières actives spécifiques, sont en partie inhérentes aux études épidémiologiques sur les effets à long terme des pesticides, étant donné qu'au cours de leur vie professionnelle, les agriculteurs ont souvent été exposés à un large éventail de pesticides. Par ailleurs, l'impact des expositions aux (thio/dithio)-carbamates pourra être exploré avec d'autres types de cancers, notamment ceux également retrouvés en excès en milieu agricole. De même, d'autres familles de pesticides pourront être étudiées en lien avec les tumeurs du système nerveux central dans la cohorte Agrican, en particulier les insecticides organophosphorés qui ont également identifiés comme prioritaires à étudier en lien avec ces tumeurs. Enfin, la validité externe des résultats de ce travail pourra être vérifiée dans d'autres cohortes agricoles, en particulier celles du consortium international AgricoH.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, et Holden L. *Cancer among Farmers: A Meta-Analysis*. *Ann Epidemiol*. Jan 1998; 8(1):64-74.
- Agreste. Enquête : Pratiques culturales sur les grandes cultures et prairies - 2011 (principaux résultats, phytosanitaires). 2014, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/pratiques-culturales/grandes-cultures-prairies/>.
- Agreste. Grandes cultures, fourrages, prairies : Données de vente des produits phytosanitaires 2011 à 2015. 2017, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : http://agreste.agriculture.gouv.fr/thematiques/productions-vegetales-874/grandes-cultures-fourrages-875/#implantation_et_traitement_des_cultures,_pesticides,_fertilisation.
- AHS. *Agricultural Health Study: Questionnaires & Study Data*. 2018, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <https://aghealth.nih.gov/collaboration/questionnaires.html>.
- Alavanja MCR, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CH, Lynch CF, et al. *The Agricultural Health Study*. *Environ Health Persp*. Avr 1996; 104(4):362-69.
- Alavanja MCR, Bonner MR. *Occupational Pesticide Exposures and Cancer Risk: A Review*. *J of Toxicol Env Heal B*. Mai 2012; 15(4):238-63.
- Alavanja MCR, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. *Cancer Incidence in the Agricultural Health Study*. *Scand J Work Env Hea*. 2005; 31 Suppl 1: 39-45; discussion 5-7.
- Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, et Putter H. *Competing Risks in Epidemiology: Possibilities and Pitfalls*. *Int J Epidemiol*. Juin 2012; 41(3):861-70.
- Andreotti G, Beane Freeman LE, Hou L, Coble J, Rusiecki JA, Hoppin JA, et al. *Agricultural Pesticide Use and Pancreatic Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort*. *Int J Cancer*. Mar 2009; 124(10):2495-2500.
- Anses. *Cancer et environnement : comprendre où en est la recherche*. Maisons-Alfort: Anses, 2014 (Les Cahiers de la recherche).
- Anses. *Rapport d'expertise collective : Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture*. Maisons-Alfort: Anses. Juil 2016. (Auto-saisine n°2011-SA-0192).
- Apaydin FG, Baş H, Kalender S, et Kalender S. *Bendiocarb Induced Histopathological and Biochemical Alterations in Rat Liver and Preventive Role of Vitamins C and E*. *Environ Toxicol and Phar*. Jan 2017; 49:148-55.
- Aubertot JN, Barbier JM, Carpentier A, Gril JN, Guichard L, Lucas P, et al. *Pesticides, agriculture et environnement : Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter leurs impacts environnementaux (Chapitre 2 : Connaissance de l'utilisation des pesticides)*. Paris, Expertise scientifique collective, Inra et Cemagref. Déc 2005.
- Bagchi M, Zafra S, et Bagchi D. *DNA Damage, Gene Expression, and Carcinogenesis by Organophosphates and Carbamates*. Dans : Gupta RC, editor. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*. Hopkinsville: Academic Press; 2005. p. 544-48.
- 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 Env Epid*. Jan 2017; 27(1):56-63.

- Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, *et al.* *Epidemiology of Meningiomas.* Neurochirurgie. Mar 2018; 64(1)5-14.
- Baldi I, Grüber 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-Oncology. Déc 2001; 13(12):1370-78.
- 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. Juil 2014; 132:360-69.
- 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 Env Epid. Nov 2012; 22(6):593-600.
- Baldi I, Robert C, Piantoni P, Tual S, Bouvier G, Lebailly P, *et al.* *Agricultural Exposure and Asthma Risk in the AGRICAN French Cohort.* Int J Hyg Envir Heal. Avr-Mai 2014; 217(4-5):435-42.
- BASF France Agro. Agriculture durable, Nos dossiers agriculture durable, Zoom sur l'homologation, L'homologation d'un nouveau produit : un processus rigoureux. 2018, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : https://www.agro.basf.fr/agroportal/fr/fr/agriculture_durable/nos_dossiers_agriculture_durabl e/zoom_sur_l_homologation/zoom_sur_l_homologation.html
- Beane Freeman LE, Deroos AJ, Koutros S, Blair A, Ward MH, Alavanja MCR, *et al.* *Poultry and Livestock Exposure and Cancer Risk among Farmers in the Agricultural Health Study.* Cancer Cause Control. Mai 2012; 23(5):663-70.
- van Bemmelen DM, Visvanathan K, Beane Freeman LE, Coble J, Hoppin JA, *et al.* *S-Ethyl-N,N-Dipropylthiocarbamate Exposure and Cancer Incidence among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study: A Prospective Cohort.* Environ Health Persp. Nov 2008; 116(11):1541-46.
- Ben Amara I, Ben Saad H, Hamdaoui L, Karray A, Boudawara T, Ben Ali Y, *et al.* *Maneb Disturbs Expression of Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase, Increases Reactive Oxygen Species Production, and Induces Genotoxicity in Liver of Adult Mice.* Environ Sci Pollut R. Août 2015; 22(16):12309-22.
- Bevan R, Brown T, Matthies F, Sams C, Jones K, Hanlon J, *et al.* *Human Biomonitoring Data Collection from Occupational Exposure to Pesticides.* Efsa. Fév 2017 (Efsa-Q-2015-00770).
- Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L, *et al.* *Cancer Incidence and Mortality in France over the 1980-2012 Period: Solid Tumors.* Rev Epidemiol Sante Publique. Avr 2014; 62(2):95-108.
- Blair A, Malmer H, Cantor KP, Burmeister M, *et al.* *Cancer among Farmers. A Review.* Scand J Work Env Hea. Déc 1985; 11(6):397-407.
- Blair A, Sandler DP, Tarone R, Lubin JH, Thomas K, Hoppin JA, *et al.* *Mortality among Participants in the Agricultural Health Study.* Ann Epidemiol. Avr 2005; 15(4):279-85.
- Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, *et al.* *Clues to Cancer Etiology from Studies of Farmers.* Scand J Work Env Hea. Août 1992; 18(4):209-15.
- Bohnen NI, *et al.* *Brain Tumor and Exposure to Pesticides in Humans: A Review of the Epidemiologic Data.* J Neurol Sci. Oct 1995; 132(2):110-21.
- 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 (BTEC).* Cancer Oct 2008; 113(7Suppl):1953-68.

- Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, et Alavanja MCR. *Occupational Exposure to Carbofuran and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study*. Environ Health Persp. Mar 2005; 113(3):285-89.
- Bontoyan WR, Law MW, et Wright DP. *Nitrosamines in Agricultural and Home-Use Pesticides*. J Agr Food Chem. Mai-Juin 1979; 27(3):631-35.
- Bouchard M, Carrier G, et Brunet RC. *Assessment of Absorbed Doses of Carbaryl and Associated Health Risks in a Group of Horticultural Greenhouse Workers*. Int Arch Occ Env Hea. Jan 2008; 81(3):355-70.
- Boudia S, et Demortain D. Évaluation des risques. Dans : Henry E, Gilbert C, Jouzel JN, et Marichalar P (directeurs de publication). *Dictionnaire critique de l'expertise*. Paris : Presses de Sciences Po; 2015. p. 133-140.
- Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, Guizard AV, Velten M, Marcotullio E, et al. *Agricultural Exposure and Risk of Bladder Cancer in the AGRiculture and CANcer Cohort*. Int Arch Occ Env Hea. Fév 2017; 90(2):169-78.
- Boyle CA., et Brann EA. *Proxy Respondents and the Validity of Occupational and Other Exposure Data. The Selected Cancers Cooperative Study Group*. Am J Epidemiol. Sept 1992; 136(6):712-21.
- Brouwer M, Schinasi L, Beane Freeman LE, Baldi I, Lebaillly P, Ferro G, et al. *Assessment of Occupational Exposure to Pesticides in a Pooled Analysis of Agricultural Cohorts within the AGRICOH Consortium*. Occup Environ Med. Jan 2017; 73(6):359-67.
- Buckley TJ, Liddle J, Ashley DL, Paschal DC, Burse VW, Needham LL, et al. *Environmental and biomarker measurements in nine homes in the Lower Rio Grande Valley: Multimedia results for Pesticides, metals, PAHs, and VOCs*. Environ Int (*Environmental Aspects of the Lower Rio Grande Valley*). 1997; 23(5):705-32.
- Carles C. *Exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques : développement d'outils de mesure en population générale et application aux tumeurs cérébrales [Thèse de Doctorat d'Université, Santé publique, Épidémiologie]*. Bordeaux, Université de Bordeaux; 2016.
- Carles C, Bouvier G, Lebaillly P, et Baldi I. *Use of Job-Exposure Matrices to Estimate Occupational Exposure to Pesticides: A Review*. J Expo Sci Env Epid. Mar 2017. 27(2):125-40.
- Carreón T, Butler MA, Ruder AM, Waters MA, Davis-King KE, Calvert GM, et al. *Gliomas and Farm Pesticide Exposure in Women: The Upper Midwest Health Study*. Environ Health Persp. Mai 2005; 113(5):546-51.
- CDC. *Centers for Disease Control and Prevention. National Biomonitoring Program, Biomonitoring Summaries, Carbofuran*. Déc 2016 [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : https://www.cdc.gov/biomonitoring/Carbofuran_BiomonitoringSummary.html.
- Chedik L, Mias-Lucquin D, Bruyere A, et Fardel O. *In Silico Prediction for Intestinal Absorption and Brain Penetration of Chemical Pesticides in Humans*. Int J Env Res Pub He. Juin 2017. 14(7).
- Chen C, Xu T, Chen J, Zhou J, Yan Y, Lu Y, et al. *Allergy and Risk of Glioma: A Meta-Analysis*. Eur J Neurol. Mar 2011; 18(3):387-95.
- Choi BC. *N-Nitroso Compounds and Human Cancer. A Molecular Epidemiologic Approach*. Am J Epidemiol. Mai 1985;121(5):737-43.
- Chow SC, Shao J, Wang H et Lokhnygina Y, Auteurs. 2008. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 3e éd. Hall/CRC; Août 2017.

- CIRC. *Evaluation of Human Carcinogens (Monographs), Classifications, List of classifications, Volumes 1-222*. Juil 2018 [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications-volumes/>
- CIRC. *IARC Monographs, Volume 30 (Miscellaneous Pesticides), Appendix (General Considerations On N-Nitrosatable Pesticides)*. IARC, Lyon. 1983.
- CIRC *IARC Monographs, Supplement 7 (Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42)*. IARC, Lyon, 1987.
- CIRC. *IARC Monographs, Volume 79 (Some Thyrotropic Agents)*, IARC, Lyon. 2001.
- CIRC. *IARC Monographs, Volume 100C (Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts)*, IARC, Lyon. 2012.
- de Cock J, Heederik D, Kromhout H, Boleij JS, Hoek F, Wegh H, et al. *Exposure to Captan in Fruit Growing*. Am Ind Hyg Ass J. Mar 1998; 59(3):158-65.
- Cohen SZ, et Zweig G. *Analytical Determination of N-Nitroso Compounds in Pesticides by the United States Environmental Protection Agency--a Preliminary Study*. IARC Sci Publ. 1978; 19:333-42.
- Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, et Dartigues JF. *Modelling Age-Specific Risk: Application to Dementia*. Stat Med. Sep 1998; 17(17):1973-88.
- Coureau G. *Effets sanitaires des champs électromagnétiques et tumeurs du système nerveux central [Thèse de Doctorat d'Université, Santé publique, Épidémiologie]*. Bordeaux, Université de Bordeaux; 2013.
- Carles C. *Exposition aux pesticides et aux champs électromagnétiques : développement d'outils de mesure en population générale et application aux tumeurs cérébrales [Thèse de Doctorat d'Université, Santé publique, Épidémiologie]*. Bordeaux, Université de Bordeaux; 2016.
- Dabis F, et Médina S. Chapitre 35 : Mesures d'impact épidémiologique. Dans : Dabis B, et Desenclos JC. *Épidémiologie de terrain : Méthodes et applications. 2e édition*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2017.
- Daina A, Michielin O, et Zoete V. *SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules*. Sci Rep-UK. Mar 2017: 42717.
- Davis JR, Brownson RC, Garcia R, Bentz BJ, et Turner A. *Family Pesticide Use and Childhood Brain Cancer*. Arch Environ Con Tox. Jan 1993; 24(1):87-92.
- De Roos AJ, Stewart PA, Linet MS, Heineman EF, Dosemeci M, Wilcosky T, et al. *Occupation and the Risk of Adult Glioma in the United States*. Cancer Cause Control. Mar 2003; 14(2):139-50.
- Dennis KE, et Valentine WV. *Ziram and Sodium N,N-Dimethyldithiocarbamate Inhibit Ubiquitin Activation through Intracellular Metal Transport and Increased Oxidative Stress in HEK293 Cells*. Chem Res Toxicol. Avr 2015; 28(4):682-90.
- Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, et Alavanja MCR. *Pesticide Use and Cutaneous Melanoma in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study*. Environ Health Persp. Juin 2010; 118(6):812-17.
- Derouin F, Bultel C, et Roze S. *Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation*. Déc 2006 (Rapport du Groupe de Travail "Toxoplasma gondii" de l'Afssa).
- Dhouib IB, Lasram MM, Abdeladhim M, Gharbi N, Ahmed MB, et El-Fazaa S. *Immunosuppression and Oxidative Stress Induced by Subchronic Exposure to Carbosulfan in Rat Spleen:*

Immunomodulatory and Antioxidant Role of N-Acetylcysteine. Toxicol Mech Method. Sep 2014; 24(6):417-27.

Dosemeci M, Alavanja MCR, Rowland AS, Mage D, Zahm SH, Rothman N, *et al.* A Quantitative Approach for Estimating Exposure to Pesticides in the Agricultural Health Study. Ann Occup Hyg. Mar 2002; 46(2):245-60.

ECHA. Information sur les produits chimiques, CLP, Tableau d'entrées harmonisées disponible à l'annexe VI du CLP (Annex VI to CLP_ATP10). Déc 2018 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp>

Efsa. *Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products*. Parme, Efsa. Oct 2014 (EFSA-Q-2011-01062)

Exp-Pro. Matrices Emplois-Expositions, Matrices Matgéné, Présentation du projet Matgéné (Version 1.1.5). 2018. [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <http://exppro.santepubliquefrance.fr/exppro/matgene>.

Faostat. *Compare Data*. 2017 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <http://www.fao.org/faostat/en/#compare>

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer. Mar 2015; 136(5):E359-386.

FRAC. Publications, FRAC Code List. Fév 2018 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <http://www.frac.info/publications>

Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, *et al.* Classification internationale des maladies pour l'oncologie. 3^e édition (CIM-O-3). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2008.

Fukuto TR. *Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides*. Environ Health Persp. Juil 1990; 87:245-54.

Gatignol C, et Étienne JC. Rapport sur pesticides et santé. Paris : OPECST. Avr 2010 (Assemblée nationale n°2463, Sénat n°421).

Gosselet F, Candela P, Cecchelli R, et Fenart L. La barrière hémato-encéphalique: Une nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer ? M S-Med Sci. Nov 2011; 27(11):987-92.

Goswamy R, Chaudhuri A, et Mahashur AA. *Study of Respiratory Failure in Organophosphate and Carbamate Poisoning*. Heart Lung. Nov, Déc 1994; 23(6):466-72.

Greenland S, et Rothman KJ. *Fundamentals of Epidemiologic Data Analysis (Chapter 13), Multiple Comparisons*. Dans : Rothman KJ, Greenland S, et Lash T. *Modern Epidemiology*. 3^e édition. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Griffin BA, Anderson GL, Shih RA, et Whitsel EA. 2012. *Use of Alternative Time Scales in Cox Proportional Hazard Models: Implications for Time-Varying Environmental Exposures*. Stat Med. Nov 2012; 31(27):3320-27.

Gupta RC. *Brain Regional Heterogeneity and Toxicological Mechanisms of Organophosphates and Carbamates*. Toxicol Mech Method. 2004; 14(3):103-43.

Habib K, Manikar N, Ansari S, et Fatma T. *Carbaryl Stress Induced Cellular Changes in Calothrix Brevissima*. Environ Sci Pollut R. Fév 2013; 20(2):862-71.

Hardt J, Appl U, et Angerer J. *Biological Monitoring of Exposure to Pirimicarb: Hydroxypyrimidines in Human Urine*. Toxicol Lett. Juin 1999; 107(1-3):89-93.

- HAS. Avis de la Commission de la transparence du 19 octobre 2016, Annexe, Rapport d'évaluation des médicaments impliqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, Oct 2016 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/annexe_-_rapport_devaluation_des_medicaments.pdf
- Hofmann JN, Hoppin JA, Lynch CF, Poole JA, Purdue MP, Blair A, *et al.* *Farm Characteristics, Allergy Symptoms, and Risk of Non-Hodgkin Lymphoid Neoplasms in the Agricultural Health Study*. *Cancer Epidem Biomar*. Mar 2015; 24(3):587-94.
- HRAC. Global Classification Lookup. 2018 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <https://hracglobal.com>
- Inca. Expertises et publications, Catalogues des publications, Fiches repère, Pesticides et risques de cancers. Juil 2014 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <https://www.e-cancer.fr> (référence : FRPESTRISK14).
- Inserm. Pesticides, Effets sur la santé. Paris : Expertise collective (Les éditions Inserm). 2013.
- Inserm U1086 Anticipe, axe cancers et préventions, Agrican. 2018 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <http://cancerspreventions.fr/facteurs-de-risques/projets/>
- InVS. Cancers prioritaires à surveiller et étudier en lien avec l'environnement. Saint-Maurice: InVS, Département Santé environnement. Juil 2006
- Iorio R, Castellucci A, Rossi G, Cinque B, Cifone MG, Macchiarelli G, *et al.* *Mancozeb Affects Mitochondrial Activity, Redox Status and ATP Production in Mouse Granulosa Cells*. *Toxicol In Vitro*. Déc 2015; 30(1PtB):438-45.
- IRAC. Modes of Action, The Classification Scheme (Version 8.4). Mai 2018 (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <http://www.irac-online.org>
- Jaiswal SK, Sharma A, Gupta VK, Singh RK, *et al.* *Curcumin Mediated Attenuation of Carbofuran Induced Oxidative Stress in Rat Brain*. *Biochem Res Int*. Mar 2016; 7637931.
- Johnson RA, Mandel JS, Gibson RW, Mandel JH, Bender AP, Gunderson PD, *et al.* *Data on Prior Pesticide Use Collected from Self- and Proxy Respondents*. *Epidemiology*. Mar 1993; 4(2):157-64.
- Khuder SA, Mutgi AB, *et al.* *Schaub EA. Meta-Analyses of Brain Cancer and Farming*. *Am J Ind Med*. Sep 1998; 34(3):252-60.
- Koestner A. *Characterization of N-Nitrosourea-Induced Tumors of the Nervous System; Their Prospective Value for Studies of Neurocarcinogenesis and Brain Tumor Therapy*. *Toxicol Pathol*. 1990; 18(1Pt 2):186-92.
- Koutros S, Alavanja MCR, Lubin JH, Sandler DP, Hoppin JA, Lynch CF, C Knott, Blair A, *et al.* *Beane Freeman LE. An Update of Cancer Incidence in the Agricultural Health Study*. *J Occup Environ Med*. Nov 2010; 52(11):1098-1105.
- Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, *et al.* *Bye AS. Incidence and Risk Factors of Cancer among Men and Women in Norwegian Agriculture*. *Scand J Work Env Hea*. Fév 1996; 22(1):14-26.
- Larousse. Dictionnaire de français Larousse (définitions : pesticide). 2018. (consulté le 9 octobre 2018). Disponible sur Internet : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pesticide/59905>
- 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 I*. Déc 2004; 96(23):1781-89.

- Lee WJ, Colt JS, Heineman EF, McComb R, Weisenburger D, Lijinsky W, *et al.* *Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States.* *Occup Environ Med.* Nov 2005; 62(11):786-92.
- Lee WJ, Lijinsky W, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger D, et Ward MH. *Agricultural Pesticide Use and Adenocarcinomas of the Stomach and Oesophagus.* *Occup Environ Med.* Sep 2004; 61(9):743-9.
- Lee WJ, Sandler DP, Blair A, Samanic C, Cross AJ, et Alavanja MCR. *Pesticide Use and Colorectal Cancer Risk in the Agricultural Health Study.* *Int J Cancer.* Juil 2007; 121(2):339-46.
- Leffondré K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, et Rachet B. *Modeling Smoking History: A Comparison of Different Approaches.* *Am J Epidemiol.* Nov 2002; 156(9):813-23.
- Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, Levêque-Morlais N, Perrier S, Clin B, *et al.* *Prostate Cancer Risk among French Farmers in the AGRICAN Cohort.* *Scand J Work Env Hea.* Mar 2016; 42(2):144-52.
- Lemarchand C. Facteurs de risque de cancers hormono-dépendants en population agricole au sein de la cohorte agriculture et cancer [Thèse de Doctorat d'Université, Santé publique, Épidémiologie]. Caen. Université de Caen Normandie; 2015.
- Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, Perrier S, Belot A, Velten M, *et al.* *Cancer Incidence in the AGRICAN Cohort Study (2005-2011).* *Cancer Epidemiol.* Juil 2017; 49:175-85.
- Leomanni A., Schettino T, Calisi A, Gorbi S, Mezzelani M, Regoli F, *et al.* *Antioxidant and Oxidative Stress Related Responses in the Mediterranean Land Snail Cantareus Apertus Exposed to the Carbamate Pesticide Carbaryl.* *Comp Biochem Phys C.* Fév. 2015; 168:20-27.
- Leon ME, Beane Freeman LE, Douwes J, Hoppin JA, Kromhout H, Lebailly P, *et al.* *AGRICOH: A Consortium of Agricultural Cohorts.* *Int J Env Res Pub He.* May 2011; 8(5):1341-57.
- Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MCR, Blair A, *et al.* *Organophosphate Insecticide Use and Cancer Incidence among Spouses of Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study.* *Occup Environ Med.* Oct 2015; 72(10):736-44.
- Levêque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, et Lebailly P. *The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) Cohort Study: Enrollment and Causes of Death for the 2005-2009 Period.* *Int Arch Occ Env Hea.* Jan 2015; 88(1):61-73.
- Loi du 2 novembre 1943 relative à l'organisation du contrôle des produits antiparasitaires à usage agricole.
- 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.* Juin 2016; 131(6):803-20.
- Louis LM, Lerro CC, Friesen MC, Andreotti G, Koutros S, Sandler DP, *et al.* *A Prospective Study of Cancer Risk among Agricultural Health Study Farm Spouses Associated with Personal Use of Organochlorine Insecticides.* *Environ Health-Glob.* Sep 2017; 16(1):95.
- Lunchick C, Jeffrey H. Driver, et John C. Ross. Chapter 14, *Evaluation of Potential Carbaryl Exposures Associated with Residential Lawn and Garden Product Use: Results of a Biological Monitoring Program.* Dans : Krieger RI, Ragsdale N, Seiber JN, editors. *Assessing Exposures and Reducing Risks to People from the Use of Pesticides (Volume 951).* Washington : American Chemical Society. Fév 2017.
- Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE, Hoppin JA, et Alavanja MCR. *Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Butylate in the Agricultural Health Study (AHS).*

Environ Res. Oct 2009; 109(7):860-68. p. 201-23.

- Maekawa A, et Mitsumori K. *Spontaneous Occurrence and Chemical Induction of Neurogenic Tumors in Rats — Influence of Host Factors and Specificity of Chemical Structure*. Crit Rev Toxicol. 1990; 20(4):287-310.
- Mahajan R, Blair A, Coble J, Lynch CF, Hoppin JA, Sandler DP, et Alavanja MCR. *Carbaryl Exposure and Incident Cancer in the Agricultural Health Study*. Int J Cancer. Oct 2007; 121(8):1799-1805.
- Maraninchi D. Lettre aux professionnels de santé, Spécialités contenant du méprobamate seul : Suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) à compter du 10 janvier 2012. Paris : Afssaps; Oct 2011.
- Mathieu C, Duval R, Xu X, Rodrigues-Lima F, et Dupret JM. *Effects of Pesticide Chemicals on the Activity of Metabolic Enzymes: Focus on Thiocarbamates*. Expert Opin Drug Met. Jan 2015; 11(1):81-94.
- McCarthy BJ, Kruchko C, et Central Brain Tumor Registry of the United States. *Consensus Conference on Cancer Registration of Brain and Central Nervous System Tumors*. Neuro-Oncology. Avr 2005; 7(2):196-201.
- McCarthy BJ, Surawicz T, Bruner JM, Kruchko C, et Davis F. *Consensus Conference on Brain Tumor Definition for Registration*. November 10, 2000. Neuro-Oncology. Avr 2002; 4(2):134-45.
- Meeker JD, Barr DB, Ryan L, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R, et al. *Temporal Variability of Urinary Levels of Nonpersistent Insecticides in Adult Men*. J Expo Anal Env Epid. Mai 2005; 15(3):271-81.
- Ménégoz F, Little J, Colonna M, Arslan A, Preston-Martin S, Schlehofer B, et al. *Contacts with Animals and Humans as Risk Factors for Adult Brain Tumours. An International Case-Control Study*. Eur J Epidemiol. Mar 2002; 38(5):696-704.
- Meng SL, Chen JZ, Hu GD, Song C, Fan LM, Qiu LP, et al. *Effects of Chronic Exposure of Methomyl on the Antioxidant System in Liver of Nile Tilapia (Oreochromis Niloticus)*. Ecotox Environ Safe. Mar 2014; 101:1-6.
- Milatovic D, Gupta RC, et Aschner M. *Anticholinesterase Toxicity and Oxidative Stress*. Sci World J. Fév 2006; 6:295-310.
- Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Plan Écophyto II. Oct 2015.
- Ministère de l'Agriculture et de la Pêche. Plan Écophyto 2018. Sep 2008.
- Miranda-Filho AL, Monteiro GT, et Meyer A. *Brain Cancer Mortality among Farm Workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A Population-Based Case-Control Study, 1996-2005*. Int J Hyg Envir Heal. Sep 2012; 215(5):496-501.
- MSA. Les chiffres utiles de la MSA, Édition 2016. Bagnole : MSA Caisse Centrale; 2016.
- Musicco M, Filippini G, Bordo BM, Melotto A, Morello G, et Berrino F. *Gliomas and Occupational Exposure to Carcinogens: Case-Control Study*. Am J Epidemiol. Nov 1982; 116(5):782-90.
- Musicco M, Sant M, Molinari S, Filippini G, Gatta G, et Berrino F. *A Case-Control Study of Brain Gliomas and Occupational Exposure to Chemical Carcinogens: The Risk to Farmers*. Am J Epidemiol. Oct 1988; 128(4):778-85.
- von Mutius E, et Radon K. *Living on a Farm: Impact on Asthma Induction and Clinical Course*. Immunol Allergy Clin. Août 2008; 28(3):631-47, ix-x.

- OCDE. Lignes directrices pour les produits chimiques, Section 4, Effets sur la santé. Paris : OECD. Juin 2018.
- OMS. Thèmes de santé, Classification, Classification internationale des Maladies (CIM-10), ICD-10 Online. 2016, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, *et al.* *The Epidemiology of Glioma in Adults: A "State of the Science" Review.* Neuro-Oncology. Juil 2014; 16(7):896-913.
- Ozden S, et Alpertunga B. *Effects of Methiocarb on Lipid Peroxidation and Glutathione Level in Rat Tissues.* Drug Chem Toxicol. 2010; 33(1):50-54.
- Parrón T, Hernández AF, Pla A, et Villanueva E. *Clinical and Biochemical Changes in Greenhouse Sprayers Chronically Exposed to Pesticides.* Hum Exp Toxicol. Déc 1996; 15(12):957-63.
- Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, *et al.* *Central Nervous System Tumours and Agricultural Exposures in the Prospective Cohort AGRICAN.* Int J Cancer. Nov 2017; 141(9):1771-82.
- Pleven C. Survenue élective de glioblastomes lors de la manipulation en laboratoire de recherche de dérivés de la nitrosoguanidine. Paris : La Presse Médicale. Oct 1984; 13(37):2268.
- Pois cultivé. Sep 2018, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : https://fr.wikipedia.org/wiki/Pois_cultivéWikipédia.
- Pouchieu C, Baldi I, Grüber A, Berteaud E, Carles C, et Loiseau H. *Descriptive Epidemiology and Risk Factors of Primary Central Nervous System Tumors: Current Knowledge.* Rev Neurol-France. Jan 2016; 172(1):46-55.
- Pouchieu C, Piel C, Carles C, Grüber A, Helmer C, Tual S, *et al.* *Pesticide Use in Agriculture and Parkinson's Disease in the AGRICAN Cohort Study.* Int J Epidemiol. Nov 2018; 47(1):299-310.
- Pouchieu C, Raheison C, Piel C, Migault L, Carles C, Fabbro-Peray P, *et al.* *Allergic Conditions and Risk of Glioma and Meningioma in the CERENAT Case-Control Study.* J Neuro-Oncol. Juin 2018; 138(2):271-281.
- Preston-Martin S, Lewis S, Winkelmann R, Borman B, Auld J, et Pearce N. *Descriptive Epidemiology of Primary Cancer of the Brain, Cranial Nerves, and Cranial Meninges in New Zealand, 1948-88.* Cancer Cause Control. Nov 1993; 4(6):529-38.
- Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, *et al.* *Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France.* Occup Environ Med. Août 2007; 64(8):509-14.
- Pujol J. Enquête Pratiques culturelles sur les légumes, nombre de traitements phytosanitaires. Paris : Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, Agreste, Les dossiers (n°27). Juil 2015, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/dossier27_integral.pdf.
- Putnam RA, Doherty JJ, et Clark JM. Golfer Exposure to Chlorpyrifos and Carbaryl Following Application to Turfgrass. J Agr Food Chem. Août 2008; 56(15):6616-22.
- Rai DK, et Sharma B. *Carbofuran-Induced Oxidative Stress in Mammalian Brain.* Mol Biotechnol. Sep 2007; 37(1):66-71.
- Rankovic Z. *CNS Drug Design: Balancing Physicochemical Properties for Optimal Brain Exposure.* J Med Chem. Mar 2015; 58(6):2584-2608.

- Registre des tumeurs du système nerveux central de la Gironde. Lettre d'information. Avr 2016, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/REGISTRES-CANCERS-AQUITAINE/Snc/S_Accueil.aspx
- Ross RD, Morrison J, Rounbehler DP, Fan S, et Fine DH. *N-Nitroso-Compound Impurities in Herbicide Formulations*. J Agr Food Chem. Nov-Déc 1977; 25(6):1416-18.
- Rothman KJ. *No Adjustments Are Needed for Multiple Comparisons*. Epidemiology. Jan 1990; 1(1):43-46.
- 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. Juin 2009; 169(12):1479-91.
- Ruder AM, Waters MA, Butler MA, Carreón T, Calvert GM, Davis-King KE, et al. *Gliomas and Farm Pesticide Exposure in Men: The Upper Midwest Health Study*. Arch Environ Health. Déc 2004; 59(12):650-57.
- Ruder AM, Waters MA, Carreón T, Butler MA, Davis-King KE, Calvert GM, et al. *The Upper Midwest Health Study: A Case-Control Study of Primary Intracranial Gliomas in Farm and Rural Residents*. J Agric Saf Health. Nov 2006; 12(4):255-74.
- Rustia M, et Shubik P. *Prenatal Induction of Neurogenic Tumors in Hamsters by Precursors Ethylurea and Sodium Nitrite*. J Natl Cancer I. Fév 2974; 52(2):605-8.
- Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, Salzberg M, Lee MW, North JB, et al. *Tumours of the Brain and Presence of Antibodies to Toxoplasma Gondii*. Int J Epidemiol. Juin 1993; 22(3):412-19.
- Samanic C, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, et Inskip PD. *Occupational Exposure to Pesticides and Risk of Adult Brain Tumors*. Am J Epidemiol. Avr 2005; 167(8):976-85.
- Sanderson WT, Talaska G, Zaebst D, Davis-King K, et Calvert G. *Pesticide Prioritization for a Brain Cancer Case-Control Study*. Environ Res. 1997; 74(2):133-44.
- Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, Børge Johannesen T, Marcos-Gragera R, Francisci S, et al. *Survival of European Patients with Central Nervous System Tumors*. Int J Cancer. Juil 2012; 131(1):173-85.
- Schinasi L, et Leon ME. *Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Env Res Pub He. Avr 2014; 11(4):4449-4527.
- Schlehofer B, Hettinger I, Ryan P, Blettner M, Preston-Martin S, Little J, et al. *Occupational Risk Factors for Low Grade and High Grade Glioma: Results from an International Case Control Study of Adult Brain Tumours*. Int J Cancer. Jan 2005; 113(1):116-25.
- Schuman LM, Choi NW, Gullen WH. *Relationship of Central Nervous System Neoplasms to Toxoplasma Gondii Infection*. Am J Public Health N. Mai 1967; 57(5):848-56.
- SDES du Ministère de la Transition Écologique et Solidaire. *L'essentiel sur l'Agriculture, Pesticides, Les quantités de pesticides vendues en France (source du graphique : UIPP, Traitements SOeS, 2016)*. Mai 2015, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/2439/0/quantites-pesticides-vendues-france.html>
- Shealy DB, Bonin MA, Wooten JV, Ashley DL, Needham LL, et Bond AE. *Application of an improved method for the analysis of pesticides and their metabolites in the urine of farmer applicators and their families*. Environ Int. 1996; 22(6):661-75.

- Société canadienne du cancer. Information sur le cancer, Tumeurs au cerveau et à la moelle épinière. 2018, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/brain-spinal/brain-and-spinal-tumours/?region=qc>
- Spinosi J, et Févotte J. Le Programme Matphyto, matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire (santé travail). Juin 2008.
- Spinosi J, Chaperon L, Jezewski-Serra D, et El Yamani M. Exposition professionnelle des viticulteurs aux pesticides arsenicaux : prévalences d'exposition entre 1979 et 2000. Saint Maurice : Santé publique France, Bull ÉpidémiolHebd. Mai 2018; (12-13):241-45.
- Spinosi J, Févotte J, et Vial G. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux pesticides arsenicaux. Matrice cultures-expositions aux pesticides arsenicaux. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire (santé travail). Avril 2009.
- Staroň M, Sabo R, Sobeková A, Sabová L, Legáth J, Lohajová L, *et al.* *Formetanate Toxicity and Changes in Antioxidant Enzyme System of Apis Mellifera Larvae*. Environ Sci Pollut R. Juin 2017; 24(16):14060-70.
- Straif K, Loomis D, Guyton K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, *et al.* *Future priorities for the IARC Monographs*. Lancet Oncol. Juin 2014; 15(7):683-84.
- Tsao TC, Juang YC, Lan RS, Shieh WB, et Lee CH. *Respiratory Failure of Acute Organophosphate and Carbamate Poisoning*. Chest. Sep 1990; 98(3):631-36.
- Tual S, Clin B, Levêque-Morlais N, Raheison C, Baldi I, et Lebailly P. *Agricultural Exposures and Chronic Bronchitis: Findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) Cohort*. Ann Epidemiol. Sep 2013; 23(9):539-45.
- Tual S, Lemarchand C, Boulanger M, Dalphin JC, Rachet B, Marcotullio E, *et al.* *Exposure to Farm Animals and Risk of Lung Cancer in the AGRICAN Cohort*. Am J Epidemiol. Août 2017; 186(4):463-72.
- US-EPA. *Cancer Assessment Document, Evaluation of the carcinogenic potential of Carbaryl (Pc Code: 056801), Second Review, Final Report*. Washington: Cancer Assessment Review Committee. 12 Fév 2002 [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/pdf/056801/056801-2002-02-12a.pdf>
- US-EPA. National Pesticide Information Center (NPIC), Cancer Classifications, *Chemical Evaluated for Carcinogenic Potential, Annual Cancer Report*. 2017a [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : http://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf
- US-EPA. *Pesticides, Sales and usage report, Pesticides Industry Sales and Usage 2008 - 2012 Market Estimates*. Washington: US-EPA. Jan 2017b, [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur Internet : <https://www.epa.gov/pesticides/pesticides-industry-sales-and-usage-2008-2012-market-estimates>
- Viel JF, Challier B, Pitard A, et Pobel D. *Brain Cancer Mortality among French Farmers: The Vineyard Pesticide Hypothesis*. Arch Environ Health. Jan-Fév 1998; 53(1):65-70.
- Wager TT, Chandrasekaran RY, Hou X, Troutman MD, Verhoest PR, Villalobos A, *et al.* *Defining Desirable Central Nervous System Drug Space through the Alignment of Molecular Properties, in Vitro ADME, and Safety Attributes*. ACS Chem Neurosci. Juin 2010; 1(6):420-34.
- Wager TT, Hou X, Verhoest PR, et Villalobos A. *Central Nervous System Multiparameter Optimization Desirability: Application in Drug Discovery*. ACS Chem Neurosci. Juin 2016; 7(6):767-75.

- Waggoner JK, Kullman GJ, Henneberger PK, Umbach DM, Blair A, Alavanja MCR, et al. *Mortality in the Agricultural Health Study, 1993–2007*. Am J Epidemiol. Jan 2011; 173(1):71-83.
- Wang M, Chao C, Qu J, Xu T, Lu Y, Chen J, et al. *Inverse Association between Eczema and Meningioma: A Meta-Analysis*. Cancer Cause Control. Oct 2011; 22(10):1355-63.
- White IR, Royston P, Wood AM. *Multiple Imputation Using Chained Equations: Issues and Guidance for Practice*. Stat Med. Fév 2011; 30(4):377-99.
- Yiin JH, Ruder AM, Stewart PA, Waters MA, Carreón T, Butler MA, et al. *The Upper Midwest Health Study: A Case–Control Study of Pesticide Applicators and Risk of Glioma*. Environ Health-Glob. Juin 2012; 11:39.
- Zweig G, S Selim, Hummel R, Mittelman A, Wright DP Jr, Law C Jr, et al. *Analytical Survey of N-Nitroso Contaminants in Pesticide Products*. IARC Sci Publ. 1980; 31:555-64.

ANNEXES

A. DONNEES GENERALES

A1 - Depuis combien d'années vivez-vous à l'adresse actuelle ? années

A2 - Quelle est votre date de naissance ? Le / /

A3 - Quelle est votre commune de naissance ?

Dans quel département est-elle située?

Dans quel pays ?

A4 - Etes vous ? Un homme ?

Une femme ?

A5 - Quelle est votre situation de famille actuelle ? Célibataire Divorcé(e) ou séparé(e)
 Marié(e) ou en vie maritale Veuf(ve)

A6 - Quel est le niveau de formation le plus élevé atteint (même si vous n'avez pas obtenu le diplôme) ?

- Aucune qualification Brevet des collèges ou BEPC Au delà de BAC+2, précisez ci-dessous :
- Sur le terrain BEP ou BEPA
- Certificat d'étude Bac ou Bac pro
- CAP ou CAPA BTS ou DUT

B. HISTORIQUE PROFESSIONNEL

B1 - Quelle est votre situation professionnelle actuelle (vous pouvez cocher plusieurs cases, notamment si vous exercez plusieurs activités en même temps) ?

- Exploitant(e) ou co-exploitant(e) en activité Salarié(e) en activité Retraité (e)
- Au chômage En longue maladie En arrêt de travail
- Autre (merci de préciser dans le cadre) :

B2 - Depuis quelle année êtes-vous dans cette situation ?

B3 - Pour chacun des emplois que vous avez exercés pendant plus d'une année, merci de compléter le tableau. N'oubliez pas d'indiquer également votre emploi actuel. Si vous avez des périodes où vous avez exercé plusieurs emplois en même temps, merci de les indiquer les uns après les autres. Si vous êtes retraité(e) merci d'indiquer les emplois occupés dans le passé

		Année de début	Année de fin ou année en cours	Nom et commune de l'entreprise ou de l'exploitation agricole	Emploi exercé (nommer le de façon précise)	Quelles étaient vos principales tâches lors de cet emploi ?
Exemples	Emploi 1	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 0	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 4	Ferme X 14xxx Le village fleuri	Aide familial	Traite vaches
	Emploi 2	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 5	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 0	Conseil Général du Calvados 14000 Caen	Chauffeur de bus	Ramassage scolaire Conduite
	Emploi 3	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2 <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 5	Ferme Y 14xxx Le long vallon	Exploitant	Traite vaches Traitement cultures Mécanique
	Emploi 1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Emploi 2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Emploi 3	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Emploi 4	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Emploi 5	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Emploi 6	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Emploi 7	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			

B4 - Dans votre vie professionnelle, avez-vous réalisé les tâches suivantes ?

	Non	Oui	Si oui, pendant combien d'années ?
Mécanique (hors vidange) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> années
Grosses réparations sur pulvérisateurs de pesticides ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> années
Entretien de pulvérisateurs de pesticides ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> années

C. HISTORIQUE DES ACTIVITES AGRICOLES SUR EXPLOITATIONS (FERMES)

Avez-vous déjà travaillé sur une exploitation agricole ?

 Non (Si non, passer au paragraphe D, page 5) Oui, **Merci de compléter les tableaux ci-dessous en n'oubliant pas de cocher Non pour chaque secteur de culture ou élevage dans lequel vous n'avez pas travaillé****C1 - Activités d'élevage**

Avez-vous travaillé dans les secteurs d'élevage suivant ?	Avez-vous réalisé vous-même les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Nombre d'animaux	
				Minimum	Maximum
Bovins :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides (varonage, anti-mouches...)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	<input type="checkbox"/> Désinfection du matériel de traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Moutons ou chèvres	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	<input type="checkbox"/> Désinfection du matériel de traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Cochons :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Chevaux :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Volailles :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lesquelles ?	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Poules/Poulets					
<input type="checkbox"/> Dindes/Dindons					
<input type="checkbox"/> Canards/Oies					

Autres élevages préciser ci-dessous dans le cadre) : lapins, pintades, abeilles, etc...	Année de début	Année de fin ou année en cours	Nombre maximum d'animaux	Quelles sont les principales tâches que vous avez réalisé vous-même ? (merci de préciser dans le cadre ci-dessous)
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

C2 - Viticulture-Céréales-Prairies-Vergers-Serres-Autres cultures

Avez-vous travaillé dans les secteurs agricoles suivants ?	Avez-vous réalisé vous-même les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Surface minimale (en ha)	Surface maximale (en ha)
Prairies :	<input type="checkbox"/> Traitements herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Foins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vigne :	<input type="checkbox"/> Petites façons (taille et autres travaux manuels)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Vendange/cueillette	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/> Travail au chai	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/> Entretien espaces verts	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Maïs en grain ou pour ensilage :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Blé ou orge :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pois fourragers ou féveroles :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Betteraves sucrières ou fourragères :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis ou plantation	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tournesol :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Colza :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Avez-vous travaillé dans les secteurs agricoles suivants ?	Avez-vous réalisé vous-même les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Surface minimale (en ha)	Surface maximale (en ha)
Tabac :	<input type="checkbox"/> Semis ou plantation	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Cueillette/Récoltes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Arboriculture (verger) : Cocher le ou les arbres :	<input type="checkbox"/> Taille	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Aucun	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Pommiers	<input type="checkbox"/> Cueillette/Récoltes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Poiriers					
<input type="checkbox"/> Pruniers					
<input type="checkbox"/> Pêchers					
<input type="checkbox"/> Cerisiers					
<input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Autres tâches (préciser dans le cadre)				

<u>Autres cultures</u>	Année de début	Année de fin ou année en cours	Surface maximale cultivée	Quelles sont les principales tâches que vous avez réalisé vous-même ? (merci de préciser dans les cadres ci-dessous)
Pommes de terre <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> ha	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Plantation <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <input type="checkbox"/> Récoltes <input type="checkbox"/> Autres tâches
Autres cultures légumières en plein champs <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> ha	
Cultures sous serres ou en tunnels <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> m ²	
Autres (préciser dans le cadre) <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> ha ou m ²	

D. FONGICIDES OU INSECTICIDES OU HERBICIDES UTILISES DANS VOTRE VIE PROFESSIONNELLE

D1 - Avez-vous utilisé des fongicides ou des insecticides ou des herbicides dans votre vie professionnelle ? Non (passer au paragraphe F) Oui

D2 - Vous souvenez vous des noms de fongicides, herbicides ou insecticides utilisés dans votre vie professionnelle et sur quelles cultures ? Non Oui

Si oui, merci de joindre une liste des produits employés (sur une feuille à part)

D3 - Disposez-vous de tout ou partie de vos calendriers de traitement ? Non Oui

E. EQUIPEMENT DE PROTECTION INDIVIDUELLE

Lors de l'utilisation de fongicides, insecticides ou herbicides dans votre vie professionnelle, portez-vous (ou portiez-vous) le ou les équipements de protection suivants ? Non Oui (Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous)

	Des gants imperméables ?	Une combinaison jetable ou en Tyvek® ?	Un masque avec cartouche filtrante ?
Jamais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quelquefois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A chaque utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis quelle année ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Aux phases de préparation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aux phases d'application ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lors du nettoyage du pulvérisateur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F. MATERIEL UTILISE POUR LE TRAITEMENT DES CULTURES (vignes, vergers, serres, blé, maïs, colza, prairies, etc...)

F1.- Avez-vous utilisé du matériel de pulvérisation ?
(en dehors du matériel utilisé pour le traitement de la cour, des talus et des haies qui est évoqué à la question F2)

Non (Si non, passer en F2)
 Oui

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous : Une ligne est réservée pour le pulvérisateur à dos. Pour les autres matériels, remplir une ligne différente à chaque fois qu'il s'agit d'un matériel différent. *Exemple : si vous avez utilisé un pulvérisateur porté avec une cuve de 1000 litres et un tracteur sans cabine de 1960 à 1980, cela sera le matériel 1, puis si vous avez utilisé le même pulvérisateur mais avec une cabine fermée de 1980 à 1990 cela sera le matériel 2 et enfin, si de 1990 à 2005 vous avez utilisé un pulvérisateur traîné avec une cabine fermée, cela sera le matériel 3. Si parallèlement vous avez utilisé un pulvérisateur à dos de 1980 à 2005, cela sera la ligne pulvérisateur à dos.*

Type de matériel	Volume de la cuve (en litres)	Cultures traitées avec ce matériel	1ère année d'utilisation	Dernière année d'utilisation	Nbre de jours d'utilisation par an	Nbre de cuves préparées par jour	Surface traitée par jour (en ha)	Nettoyage du matériel
Avez-vous utilisé un pulvérisateur à dos ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> litres	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation				
<input type="checkbox"/> Cuve portée <input type="checkbox"/> Cuve traînée <input type="checkbox"/> Tracteur enjambeur ou automoteur <input type="checkbox"/> Tracteur interlignes <input type="checkbox"/> Atomiseur <input type="checkbox"/> Autre (préciser ci-dessous) :	Volume <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tracteur avec cabine ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation				
<input type="checkbox"/> Cuve portée <input type="checkbox"/> Cuve traînée <input type="checkbox"/> Tracteur enjambeur ou automoteur <input type="checkbox"/> Tracteur interlignes <input type="checkbox"/> Atomiseur <input type="checkbox"/> Autre (préciser ci-dessous) :	Volume <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tracteur avec cabine ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation				
<input type="checkbox"/> Cuve portée <input type="checkbox"/> Cuve traînée <input type="checkbox"/> Tracteur enjambeur ou automoteur <input type="checkbox"/> Tracteur interlignes <input type="checkbox"/> Atomiseur <input type="checkbox"/> Autre (préciser ci-dessous) :	Volume <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tracteur avec cabine ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation				

I. HABITUDES DE VIE

I1 - Habituellement, combien de fois consommez-vous les aliments suivants ? (Merci de ne cocher qu'une case par ligne)

	Jamais ou moins d'une fois par mois	Nombre de fois par mois			Nombre de fois par semaine			
Laits et produits laitiers	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Viande, volaille ou gibier	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Abats (Foie, rognons, cervelle, langue, cœur, tripes)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Charcuterie (pâté, jambon, saucisson,...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Poissons ou crustacés	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Œufs	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Céréales (pâtes, riz, semoule, ...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Pain	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Fruits crus ou cuits	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Pommes de terre	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Légumes secs (Lentilles, haricots secs, fèves, pois chiches,...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Légumes crus ou cuits	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Cidre	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Bière	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Vin	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Apéritifs/digestifs	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>
Boissons sucrées (soda...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 ou 3 <input type="checkbox"/>	4 à 6 <input type="checkbox"/>	7 et+ <input type="checkbox"/>

I2 - Avez-vous déjà fumé des cigarettes, le cigare ou la pipe au cours de votre vie ? Non (passer au paragraphe J) OuiSi oui, en quelle année avez-vous commencé ? Début en I3 - Quel est au total le nombre d'années où vous avez fumé ? années (merci de soustraire les années d'interruption)I4 - Fumez-vous actuellement ? Non Oui

I5 - En moyenne, combien fumez-vous (ou fumiez-vous) par jour ?

 cigarettes par jour cigares par jour pipes par jour

J. QUESTIONS A NE REMPLIR QUE SI VOUS ETES UNE FEMME

J1 - A quel âge avez-vous eu vos premières règles ? ansJ2 - Avez-vous déjà pris une pilule contraceptive ? Non OuiSi oui, quel est au total le nombre d'années où vous avez pris une pilule contraceptive ? années
(N'oubliez pas de soustraire les années d'interruption)J3 - Avez-vous déjà pris un traitement hormonal contre la stérilité ? Non OuiJ4 - Combien de grossesses avez-vous eues au total (fausses couches incluses) ? grossesses
(Si vous n'avez jamais eu de grossesses, passer en J8)J5 - Combien d'enfants avez-vous eus ? enfants

J6 - En quelles années sont nés vos enfants (en commençant par le premier) ?

1^{er} 2^{ème} 3^{ème} 4^{ème} 5^{ème} 6^{ème} J7 - Combien d'enfants avez-vous allaités ? enfants

Si vous avez allaité un ou plusieurs de vos enfants, combien de mois au total ?

 Moins d'un mois De 1 à 3 mois De 4 à 6 mois De 7 à 12 mois Plus de 12 moisJ8 - Etes-vous ménopausée ? Non OuiSi oui : depuis combien d'années n'avez-vous plus vos règles ? annéesSi oui : avez-vous pris un traitement hormonal substitutif lors de la ménopause ? Non Oui

K. MERCI DE VOTRE PARTICIPATION, N'HESITEZ PAS A NOUS FAIRE PART DE VOS REMARQUES CI-DESSOUS :

Comment ce questionnaire a-t-il été rempli ? Par vous seul(e) ? Avec de l'aide ? Par une autre personne ?Merci d'indiquer votre numéro de téléphone (facultatif) / / / /

6.2 Tableaux de résultats

Tableau 46 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon que l'exposition globale à l'agriculture soit déterminée ou indéterminée, Agrican, 2005-2007

	Exposition globale à l'agriculture				p
	Agriculteurs et non-agricoles		Inclassables		
	n=123 085 (72,0%)		n=24 113 (14,0%)		
	n	(%)	n	(%)	
Âge à l'inclusion					<10 ⁻⁴
[20-49]	33 876	(23,1)	2 607	(10,8)	
[50-59]	24 141	(16,5)	3 112	(12,9)	
[60-69]	29 278	(20,0)	5 105	(21,2)	
[70-79]	38 785	(26,3)	8 454	(35,0)	
[80-105]	20 665	(14,1)	4 835	(20,1)	
Genre					<10 ⁻⁴
Hommes	82 328	(56,1)	10 230	(42,4)	
Femmes	64 417	(43,9)	13 883	(57,6)	
Niveau de formation					<10 ⁻⁴
Élémentaire	68 613	(49,5)	11 053	(55,9)	
Secondaire	56 038	(40,5)	7 262	(36,7)	
Supérieur	13 777	(10,0)	1 463	(7,4)	
Situation familiale					<10 ⁻⁴
Vivre seul	40 731	(28,6)	8 015	(35,7)	
Vivre en couple	101 911	(71,4)	14 440	(64,3)	
Statut professionnel					<10 ⁻⁴
Salariés	64 786	(44,2)	12 707	(52,7)	
Travailleurs indépendants	81 959	(55,8)	11 407	(47,3)	
Statut tabagique					<10 ⁻⁴
Non-fumeurs	86 297	(62,3)	12 654	(66,2)	
Anciens fumeurs	37 599	(27,1)	4 764	(24,9)	
Fumeurs	14 643	(10,6)	1 705	(8,9)	
Consommation d'alcool					<10 ⁻⁴
Non-consommateurs	26 382	(19,2)	5 045	(27,2)	
Consommateurs occasionnels	53 379	(38,9)	7 348	(39,6)	
Consommateurs réguliers	57 627	(41,9)	6 159	(33,2)	
Antécédents d'allergie					<10 ⁻⁴
Non-allergiques	107 276	(84,8)	14 067	(86,8)	
Allergiques	19 285	(15,2)	2 143	(13,2)	
Antécédents d'intoxication par des pesticides					<10 ⁻⁴
Sans-antécédents	127 513	(96,0)	15 692	(98,5)	
Antécédents	5 352	(4,0)	239	(1,5)	
Département de résidence					<10 ⁻⁴
Doubs	10 235	(7,0)	1 351	(5,6)	
Gironde	24 260	(16,4)	3 727	(15,5)	
Isère	10 428	(7,1)	2 062	(8,6)	
Loire-Atlantique	21 238	(14,5)	3 757	(15,5)	
Manche	21 945	(14,9)	3 502	(14,5)	
Bas-Rhin	10 716	(7,3)	1 637	(6,8)	
Haut-Rhin	6 998	(4,8)	1 174	(4,9)	
Somme	10 490	(7,2)	1 956	(8,1)	
Tarn	9 620	(6,6)	1 593	(6,6)	
Vendée	20 815	(14,2)	3 354	(13,9)	

Tableau 47 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion par type de culture et d'élevage, Agrican, N=170 858, 2005-2007

	Proportion d'éleveurs (%)					Proportion de cultivateurs (%)												
	Bovins	Moutons et/ou chèvres	Porcs	Chevaux	Volailles	Prairies	Vigne	Mais	Blé et/ou orge	Pois et/ou féveroles	Betterave	Tournesol	Colza	Tabac	Pomme de terre	Arboriculture	Culture légumière	Culture sous serre
Âge (plus de 60 ans)	71	75	84	84	81	70	67	59	67	57	79	51	54	74	83	74	66	47
Genre (hommes)	57	58	51	70	43	66	59	81	75	80	65	87	84	55	56	58	57	57
Niveau de formation (élémentaire)	60	60	70	66	68	57	57	48	54	42	64	38	41	61	69	61	55	41
Situation familiale (vivre seul)	30	34	37	33	37	30	31	26	29	29	33	25	27	31	35	33	31	26
Statut professionnel (travailleurs indépendants)	65	61	55	58	56	66	55	71	65	66	59	72	69	57	47	58	59	55
Statut tabagique (non-fumeurs)	68	63	69	58	73	64	62	58	60	54	62	55	54	67	66	64	62	57
Consommation d'alcool (non-consommateurs)	19	21	21	16	23	17	17	12	14	13	17	10	11	18	20	18	18	16
Antécédents d'allergie	15	18	17	17	16	15	16	16	15	19	17	17	17	16	17	17	18	18
Antécédents d'intoxication par des pesticides	5	6	5	5	4	5	6	8	7	12	6	11	11	6	5	6	8	9

Les pourcentages en gras correspondent aux extremums par ligne

Tableau 48 : Corrélations entre activités agricoles, Agrican, 2005-2007

	Bovins	Moutons et/ou chèvres	Porcs	Chevaux	Volailles	Prairies	Vigne	Maïs	Blé et/ou orge	Pois et/ou féveroles	Betterave	Tournesol	Colza	Tabac	Pomme de terre	Arboriculture	Culture légumière	Culture sous serre
Bovins		0,18	0,37	0,23	0,31	0,56	-0,16	0,32	0,41	0,08	0,25	0,09	0,11	0,09	0,22	0,07	-0,02	-0,15
Moutons et/ou chèvres			0,31	0,23	0,29	0,17	0,04	0,11	0,15	0,11	0,13	0,10	0,09	0,06	0,19	0,12	0,08	-0,01
Porcs				0,42	0,54	0,29	0,07	0,17	0,32	0,12	0,38	0,04	0,12	0,16	0,44	0,27	0,12	-0,03
Chevaux					0,36	0,25	0,09	0,11	0,26	0,10	0,35	0,03	0,10	0,09	0,36	0,22	0,10	-0,02
Volailles						0,23	0,07	0,09	0,21	0,06	0,25	0,05	0,06	0,15	0,41	0,26	0,11	-0,04
Prairies							0,02	0,44	0,55	0,13	0,31	0,15	0,17	0,11	0,26	0,13	0,01	-0,14
Vigne								0,06	0,02	-0,01	0,04	0,09	0,02	0,15	0,12	0,11	0,05	0,01
Maïs									0,64	0,27	0,26	0,37	0,37	0,18	0,15	0,07	0,08	-0,05
Blé et/ou orge										0,30	0,48	0,31	0,36	0,16	0,37	0,14	0,10	-0,08
Pois et/ou féveroles											0,32	0,27	0,42	0,06	0,17	0,05	0,16	0,00
Betterave												0,06	0,25	0,14	0,49	0,23	0,19	-0,02
Tournesol													0,51	0,14	0,01	0,01	0,05	0,01
Colza														0,10	0,13	0,06	0,09	-0,01
Tabac															0,22	0,19	0,11	0,08
Pomme de terre																0,35	0,38	0,12
Arboriculture																	0,14	0,09
Culture légumière																		0,45
Culture sous serre																		

Coefficients V estimés pour 153 couples d'activités agricoles sur données disponibles, les coefficients en gras sont supérieurs à 0,30

Tableau 49 : Corrélations entre activités agricoles et départements de résidence, Agrican, 2005-2007

	Doubs	Gironde	Isère	Loire-Atlantique	Manche	Bas-Rhin	Haut-Rhin	Somme	Tarn	Vendée
Élevages	0,09	-0,37	0,02	0,04	0,13	0,00	-0,09	0,02	0,03	0,11
Bovins	0,11	-0,38	0,00	0,05	0,16	-0,01	-0,09	0,01	-0,02	0,10
Moutons et/ou chèvres	-0,05	-0,09	0,15	-0,06	0,04	-0,06	-0,05	-0,02	0,15	0,01
Porcs	-0,02	-0,17	-0,02	0,01	0,07	0,10	0,00	0,04	0,02	0,01
Chevaux	0,05	-0,10	0,01	0,05	0,04	0,05	-0,01	0,04	0,05	-0,05
Volailles	-0,01	-0,14	0,07	-0,02	0,02	0,05	0,01	-0,02	0,07	0,04
Cultures	-0,01	0,06	0,01	-0,01	-0,04	0,03	0,03	-0,01	0,02	-0,07
Prairies	0,10	-0,22	0,03	0,00	0,11	0,04	-0,06	-0,04	0,04	0,02
Vigne	-0,20	0,44	-0,02	0,03	-0,33	0,00	0,05	-0,22	0,08	-0,02
Maïs	-0,13	-0,17	0,04	0,02	0,02	0,05	-0,01	0,03	0,05	0,12
Blé et/ou orge	-0,01	-0,32	0,04	0,04	-0,05	0,09	-0,03	0,14	0,09	0,09
Pois et/ou féveroles	-0,04	-0,10	0,01	-0,01	-0,05	-0,04	-0,04	0,32	0,00	0,00
Betterave	-0,06	-0,21	-0,08	0,05	0,02	0,13	-0,03	0,32	-0,12	0,00
Tournesol	-0,07	-0,09	0,11	-0,03	-0,12	-0,01	-0,06	-0,07	0,17	0,18
Colza	-0,05	-0,13	0,09	-0,01	-0,09	0,00	0,03	0,15	0,05	0,04
Tabac	-0,09	0,00	0,11	-0,08	-0,13	0,30	-0,02	-0,07	0,00	0,02
Pomme de terre	-0,01	-0,18	0,06	0,04	-0,05	0,15	0,03	0,10	-0,01	-0,05
Arboriculture	-0,07	-0,05	-0,01	0,11	0,00	0,01	0,00	0,04	-0,03	-0,01
Culture légumière	-0,06	-0,01	0,01	0,13	-0,06	0,03	0,01	-0,04	-0,04	-0,01
Culture sous serre	-0,06	-0,07	0,08	-0,04	0,13	0,15	0,06	-0,08	-0,05	-0,10

Coefficients V estimés pour 200 couples activité agricole / département de résidence sur données disponibles, les coefficients en gras sont supérieurs à 0,30

Tableau 50 : Corrélations entre comportements évolutifs et départements de résidence, Agrican, 2005-2007

	Doubs	Gironde	Isère	Loire-Atlantique ou Vendée*	Manche	Bas-Rhin	Haut-Rhin	Somme	Tarn
Tumeurs malignes	0,05	-0,06	-0,03	-0,01	0,04	-0,00	-0,02	0,15	-0,07
Tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue	0,01	0,02	0,01	0,05	0,01	-0,06	-0,05	-0,05	-0,02
Tumeurs bénignes	-0,05	0,05	0,02	-0,02	-0,05	0,03	0,04	-0,13	0,08

* Le registre de cancer recouvre deux départements (Loire-Atlantique et Vendée) ; Coefficients V estimés pour 27 couples comportement évolutif / département de résidence sur données disponibles, les coefficients en gras sont supérieurs à 0,30

Tableau 51 : Calculs de puissance *a posteriori* pour les analyses principales analyses principales, Agrican, 2005-2013

Scénarii Paramètres variables		Calculs de puissance (1-β ; %)		
		Tous types	Gliomes	Méningiomes
Valeurs médianes uniquement ^a		0,45	0,23	0,17
Risque de première espèce de 10% (α=0,10)		0,58	0,34	0,27
Rapports de risques instantanés (RR)				
Min	1,00	<0,05	<0,05	<0,05
Q1	1,17	0,16	0,09	0,08
Q3	1,52	0,73	0,41	0,29
Max	2,13	1,00	0,87	0,71
Taille de l'échantillon (N)				
Min	68 540	0,35	0,18	0,14
Q1	90 831	0,44	0,23	0,17
Q3	102 493	0,48	0,25	0,18
Max	116 334	0,53	0,28	0,20
Proportion de sujets exposés (p_E ; %)				
Min	5,5	0,15	0,09	0,08
Q1	12,0	0,27	0,15	0,11
Q3	52,2	0,54	0,28	0,20
Max	78,0	0,40	0,21	0,16

^a Le risque de première espèce a été fixé *a priori* (α=0,05) et les autres paramètres ont été fixés à partir des médianes calculées à partir des données complètes utilisées dans les analyses principales : la taille de l'échantillon (N ; médiane=94 461), la probabilité de survenue de l'événement (p_{cas}=n_{cas}/N ; médianes=2,0, 0,9 et 0,6‰ respectivement pour tous les types de tumeurs du système nerveux central, les gliomes et les méningiomes) et la proportion de sujets exposés (p_E=n_E/N ; médiane=27,2%) et le rapport des risques instantanés (RR ; médiane=1,35 ; le symétrique par rapport à 1 a été utilisé pour les RR<1)

Tableau 52 : Expositions professionnelles vie entière à des activités de culture et d'élevage et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité ajustées sur les co-expositions aux autres activités agricoles, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Cultivateurs	1,30 (0,84-2,00)	-10,7	0,96 (0,52-1,76)	-27,4	1,15 (0,60-2,18)	-4,5
Prairies	1,32 ^b (0,92-1,91)	-1,8	1,62 ^b (0,95-2,76)	-3,9	1,07 (0,59-1,92)	-3,4
Vigne	1,23 ^b (0,91-1,66)	-1,0	1,11 (0,72-1,71)	-1,7	0,97 (0,54-1,74)	-7,6
Maïs	1,15 (0,82-1,63)	-6,5	1,21 (0,76-1,93)	-5,6	1,15 (0,82-1,63)	10,5
Blé et/ou orge	1,16 (0,83-1,64)	-7,2	1,33 ^b (0,81-2,18)	-3,6	0,78 (0,44-1,33)	35,2
Pois et/ou féveroles	1,99 (1,21-3,27)	-3,2	1,46 (0,72-2,98)	-3,6		
Betterave	1,66 (1,17-2,35)	-3,6	1,58 ^b (0,98-2,55)	-3,7	1,40 (0,79-2,48)	-5,4
Tournesol	1,16 ^b (0,65-2,09)	-5,1	1,04 (0,49-2,19)	-5,6	2,03 ^b (0,85-4,87)	-4,6
Colza	1,34 (0,82-2,21)	-4,7	1,32 (0,70-2,49)	-5,4		
Tabac	0,71 ^b (0,42-1,19)	-3,3	0,95 (0,50-1,79)	-5,4		
Pomme de terre	1,40 (1,00-1,95)	-5,2	1,45 ^b (0,93-2,26)	-7,1	1,05 (0,60-1,84)	-6,6
Arboriculture	1,02 (0,69-1,51)	-7,0	1,25 (0,77-2,04)	-10,2	0,63 (0,28-1,38)	-5,3
Culture légumière	1,13 (0,72-1,78)	-5,5	0,89 (0,46-1,74)	-6,5	0,78 (0,33-1,83)	-5,0
Culture sous serre	1,09 (0,55-2,13)	-2,8	1,06 (0,34-2,62)	-2,9		
Éleveurs	1,31 ^b (0,90-1,92)	-6,4	1,44 ^b (0,84-2,45)	-6,2	1,15 (0,60-2,18)	-4,4
Bovins	1,31 ^b (0,91-1,88)	5,1	1,12 (0,69-1,82)	-8,0	1,26 (0,69-2,32)	9,9
Moutons et/ou chèvres	1,43 ^b (0,97-2,10)	-6,5	1,19 (0,69-2,03)	-7,6	1,68 ^b (0,91-3,09)	-3,7
Porcs	1,17 (0,84-1,63)	-6,3	0,88 (0,55-1,42)	-8,8	1,42 (0,82-2,46)	-4,4
Chevaux	1,44 (1,00-2,08)	-5,4	1,24 (0,75-2,05)	-4,7	1,55 ^b (0,85-2,84)	-3,2
Volailles	1,32 ^b (0,94-1,85)	-4,1	1,08 (0,68-1,71)	-6,4	1,36 (0,76-2,44)	0,7
Utilisateurs de pesticides^c						
Traitements sur cultures	1,91 (1,17-3,06)	1,9	1,75 ^b (0,93-3,27)	-2,0	1,36 (0,60-3,07)	-0,7
Traitements sur animaux	1,27 ^b (0,79-2,02)	-13,0	1,37 (0,73-2,56)	-16,2	1,29 (0,57-2,94)	-6,6

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n_E \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes) et les co-expositions aux autres activités agricoles ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0.05$) ; ^b $0.05 < p < 0.20$; ^c Utilisateurs de pesticides : réalisation de traitements pesticides sur cultures et/ou de semences et/ou de traitements insecticides sur animaux

Tableau 53 : Expositions professionnelles vie entière à des activités de culture et d'élevage et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité avec un groupe de référence unique constitué par les participants aux parcours non-agricoles, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Cultivateurs	1,57 (1,02-2,41)	8,1	1,48 ^b (0,83-2,64)	12,4	1,33 (0,64-2,75)	10,5
Prairies	1,68 (1,07-2,65)	24,7	1,80 ^b (0,99-3,28)	7,3	1,33 (0,61-2,91)	20,8
Vigne	1,70 (1,52-2,74)	36,8	1,54 (0,80-2,96)	36,3	1,58 (0,71-3,50)	38,4
Maïs	1,40 ^b (0,84-2,33)	13,5	1,69 ^b (0,87-3,29)	31,6	1,27 (0,52-3,07)	21,3
Blé et/ou orge	1,57 ^b (0,97-2,56)	25,3	1,66 ^b (0,87-3,14)	20,4	1,18 (0,50-2,76)	36,5
Pois et/ou féveroles	3,02 (1,54-5,91)	46,7	2,72 (1,08-6,87)	79,6		
Betterave	2,37 (1,36-4,14)	37,8	2,09 (1,01-4,34)	27,6	2,44 ^c (0,93-6,39)	64,8
Tournesol	1,57 (0,74-3,33)	27,8	1,54 (0,60-4,01)	40,9	3,27 ^c (0,97-11,06)	54,0
Colza	1,87 ^b (0,95-3,69)	32,8	2,33 ^b (0,96-5,64)	67,6		
Tabac	1,18 (0,59-2,38)	61,7	1,34 (0,55-1,38)	33,8		
Pomme de terre	1,87 (1,11-3,15)	26,6	1,87 (1,11-3,27)	13,6	1,68 (0,68-4,16)	49,5
Arboriculture	1,42 (0,82-2,47)	28,9	1,68 (0,83-3,39)	20,4	0,81 (0,28-2,33)	22,4
Culture légumière	1,76 ^b (0,95-3,27)	47,3	1,43 (0,60-3,42)	50,1	1,37 (0,44-4,27)	67,8
Culture sous serre	1,47 (0,68-3,19)	31,8	1,59 (0,56-4,48)	45,5		
Éleveurs	1,54 ^b (0,99-2,38)	9,6	1,63 ^b (0,91-2,92)	6,6	1,28 (0,61-2,70)	6,8
Bovins	1,52 ^b (0,97-2,36)	21,7	1,52 ^b (0,97-2,36)	27,3	1,35 (0,63-2,90)	27,3
Moutons et/ou chèvres	2,21 (1,24-3,94)	44,8	2,21 (1,24-3,94)	72,4	2,51 ^c (0,97-6,45)	43,7
Porcs	1,65 ^b (0,95-2,85)	32,1	1,45 (0,68-3,10)	50,1	1,84 ^c (0,74-4,61)	24,2
Chevaux	2,09 (1,19-3,69)	37,3	1,67 ^b (0,78-3,58)	28,5	2,11 ^c (0,83-5,36)	31,4
Volailles	1,71 (1,04-2,81)	24,0	1,44 (0,73-2,86)	25,2	1,81 ^c (0,78-4,20)	34,7
Utilisateurs de pesticides^c						
Traitements sur cultures	2,03 (1,25-2,62)	8,7	2,01 (1,06-3,80)	12,5	1,50 (0,64-3,48)	9,2
Traitements sur animaux	1,60 ^b (0,98-1,98)	10,0	1,76 ^b (0,93-3,35)	7,8	1,54 (0,65-3,64)	10,9

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n_E \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0.05$) ; ^b $0.05 < p < 0.20$; ^c Utilisateurs de pesticides : réalisation de traitements pesticides sur cultures et/ou de semences et/ou de traitements insecticides sur animaux

Tableau 54 : Expositions professionnelles vie entière à des activités de culture et d'élevage et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité excluant les participants aux parcours non-agricoles des groupes de référence, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Cultivateurs	1,06 (0,49-2,27)	-27,3	0,74 (0,27-2,04)	-43,9	0,86 (0,27-2,77)	-28,1
Prairies	1,21 (0,85-1,72)	-10,3	1,60 ^b (0,94-2,71)	-4,8	0,99 (0,56-1,73)	-10,5
Vigne	1,15 (0,84-1,58)	-7,4	1,04 (0,67-1,64)	-7,6	1,09 (0,65-1,82)	-4,1
Maïs	1,15 (0,82-1,64)	-6,0	1,17 (0,74-1,85)	-9,0	1,02 (0,56-1,84)	-2,6
Blé et/ou orge	1,16 (0,82-1,64)	-7,5	1,26 (0,77-2,05)	-8,6	0,80 (0,46-1,40)	-7,1
Pois et/ou féveroles	1,99 (1,21-3,27)	-3,1	1,43 (0,70-2,91)	-5,7		0,6
Betterave	1,62 (1,14-2,29)	-5,9	1,52 ^b (0,94-2,45)	-7,2	1,40 (0,79-2,48)	-5,5
Tournesol	1,18 (0,66-2,12)	-3,8	1,00 (0,47-2,12)	-8,5	2,19 ^b (0,91-5,27)	2,9
Colza	1,36 (0,83-2,24)	-3,4	1,29 (0,68-2,43)	-7,5		0,7
Tabac	0,68 ^b (0,41-1,15)	-6,4	0,93 (0,49-1,76)	-7,0		-4,8
Pomme de terre	1,35 ^b (0,97-1,88)	-8,7	1,42 ^b (0,91-2,22)	-8,7	1,03 (0,58-1,81)	-8,7
Arboriculture	0,99 (0,66-1,47)	-10,4	1,24 (0,75-2,03)	-11,4	0,62 (0,28-1,37)	-6,7
Culture légumière	1,12 (0,71-1,77)	-6,3	0,88 (0,45-1,72)	-7,7	0,78 (0,33-1,85)	-4,0
Culture sous serre	1,08 (0,55-2,12)	-3,7	1,03 (0,41-2,55)	-6,1		3,7
Éleveurs	1,22 (0,75-2,00)	-12,9	1,42 (0,71-2,83)	-7,4	1,05 (0,45-2,46)	-12,3
Bovins	1,05 (0,72-1,55)	-15,4	1,01 (0,60-1,68)	-17,	0,99 (0,52-1,92)	-13,6
Moutons et/ou chèvres	1,42 ^b (0,97-2,09)	-6,9	1,19 (0,69-2,04)	-7,5	1,70 ^b (0,92-3,13)	-2,7
Porcs	1,13 (0,81-1,58)	-9,0	0,88 (0,55-1,41)	-9,2	1,38 (0,79-2,39)	-7,2
Chevaux	1,41 ^b (0,98-2,04)	-7,4	1,18 (0,71-1,97)	-9,1	1,59 ^b (0,86-2,92)	-1,1
Volailles	1,27 ^b (0,90-1,79)	-7,6	1,07 (0,67-1,70)	-7,4	1,25 (0,69-2,27)	-7,2
Utilisateurs de pesticides^c						
Traitements sur cultures	1,54 (0,69-3,48)	-17,4	1,21 (0,40-3,60)	-32,4	1,04 (0,30-3,64)	-23,7
Traitements sur animaux	1,32 (0,78-2,25)	-9,3	1,56 (0,75-3,25)	-4,2	1,21 (0,48-3,08)	-12,4

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n_E \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; sauf pour les gliomes) et la consommation d'alcool (sauf pour les méningiomes) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0.05$) ; ^b $0.05 < p < 0.20$; ^c Utilisateurs de pesticides : réalisation de traitements pesticides sur cultures et/ou de semences et/ou de traitements insecticides sur animaux

Tableau 55 : Liste des matières actives pesticides prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs du système nerveux central

Nom	N°CAS	Identification		Mode d'action ^a	Scores de priorité		Scores individuels				
		Famille			S _{GLO}	S _{ADD}	S _{CAN}	S _{BHE}	S _{SNC}	S _{NOC}	
Dérivés arsenicaux	7440-38-2	Dérivés arsenicaux		Insecticide	ND	18	11	9	1	1	0
Carbaryl	63-25-2	Carbamates		Insecticide	1A	8	6,5	3,5	1	1	1
Dibromochloropropane	96-12-8	Divers		Insecticide	ND	6	5	3	1	1	0
Fenoxycarbe	72490-01-8	Carbamates		Insecticide	7B	6	5	3	1	1	0
Fentin	76-87-9	Divers (Métaux lourds)		Fongicide	C6	6	5	3	1	1	0
Lindane	58-89-9	Organochlorés		Insecticide	2A	6	5	3	0	2	0
Tetrachlorvinphos	22248-79-9	Organophosphorés		Insecticide	1B	6	5	3	1	1	0
Chlorothalonil	1897-45-6	Dérivés du benzène		Fongicide	M	5	6	4	1	0	1
Propachlor	1918-16-7	Chloroacétanilides		Herbicide	K3	5	5	2	1	1	1
Propoxur	114-26-1	Carbamates		Insecticide	1A	5	5	2	1	1	1
Alachlor	15972-60-8	Chloroacétanilides		Herbicide	K3	4	5	3	1	0	1
Captafol	2425-06-1	Thiophthalimides		Fongicide	M	4	5	4	1	0	0
Diuron	330-54-1	Dérivés de l'urée		Herbicide	C2	4	5	3	1	0	1
Dibromoéthane	106-93-4	Divers		Insecticide	8A	4	5	4	1	0	0
Diazinon	333-41-5	Organophosphorés		Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0
Éthoprophos	13194-48-4	Organophosphorés		Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0
Malathion	121-75-5	Organophosphorés		Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0
Pyrimicarbe	23103-98-2	Carbamates		Insecticide	1A	4	4	2	1	1	0
Thiacloprid	111988-49-9	Néonicotinoïdes		Insecticide	4A	4	4	2	1	1	0
Trichlorfon	52-68-6	Organophosphorés		Insecticide	1B	4	4	2	1	1	0
2,4-D	94-75-7	Divers		Herbicide	O	3	4	1	1	1	1
Acéphate	30560-19-1	Organophosphorés		Insecticide	1B	3	4	1	1	1	1
Captan	133-06-2	Thiophthalimides		Fongicide	M	3	4	3	1	0	0
Chinométhionate	2439-01-2	Divers		Insecticide	UN	3	4	2	1	0	1
Daminozide	1596-84-5	Divers		Herbicide	ND	3	4	2	1	0	1
Diméthoate	60-51-5	Organophosphorés		Insecticide	1B	3	4	1	1	1	1
Époxiconazole	133855-98-8	Triazoles		Fongicide	G1	3	4	3	1	0	0
Iprodione	36734-19-7	Dicarboximides		Fongicide	E3	3	4	3	1	0	0
Krésoxim-méthyl	143390-89-0	Divers (Strobilurine)		Fongicide	C3	3	4	3	1	0	0
Nitroféne	1836-75-5	Diphényl-éthers		Herbicide	E	3	4	3	0	1	0
Pymétrozine	123312-89-0	Divers (Azométhines)		Insecticide	9B	3	4	3	1	0	0
Sulfallate	95-06-7	Divers		Herbicide	ND	3	4	3	1	0	0
Tolyfluanid	731-27-1	Divers (Sulfamides)		Fongicide	M	3	4	2	1	0	1

Chlorpyrifos	2921-88-2	Organophosphorés	Insecticide	1B	3	3,5	1,5	0	2	0
Perméthrine	52645-53-1	Pyréthrinoïdes	Insecticide	3A	2,5	3,5	2,5	0	1	0
EPTC	759-94-4	Thiocarbamates	Herbicide	N	2	3,5	0,5	1	1	1
Acifluorfen	62476-59-9	Diphényl-éthers	Herbicide	E	2	3	2	1	0	0
Benomyl	17804-35-2	Benzimidazoles	Fongicide	B1	2	3	1	1	0	1
Bifenthrin	82657-04-3	Pyréthrinoïdes	Insecticide	3A	2	3	2	0	1	0
Bromacil	314-40-9	Triazines	Herbicide	C1	2	3	1	1	0	1
Butachlor	23184-66-9	Divers (Acétanilides)	Herbicide	K3	2	3	2	1	0	0
Carbendazim	10605-21-7	Benzimidazoles	Fongicide	B1	2	3	1	1	0	1
Chlordane	57-74-9	Organochlorés	Insecticide	2A	2	3	2	0	1	0
Chlordecone	143-50-0	Organochlorés	Insecticide	2A	2	3	2	0	1	0
Chlorotoluron	15545-48-9	Dérivés de l'urée	Herbicide	C2	2	3	1	1	0	1
Cyanazine	21725-46-2	Triazines	Herbicide	C1	2	3	1	1	0	1
DDT	50-29-3	Organochlorés	Insecticide	3B	2	3	2	0	1	0
Dichlorvos	62-73-7	Organophosphorés	Insecticide	1B	2	3	1	1	1	0
Diclofop-méthyl	51338-27-3	Divers	Herbicide	A	2	3	2	1	0	0
Fluometuron	2164-17-2	Dérivés de l'urée	Herbicide	F3	2	3	1	1	0	1
Furilazole	121776-33-8	Divers	Herbicide	ND	2	3	2	1	0	0
Haloxyfop-méthyl	69806-40-2	Divers	Herbicide	A	2	3	2	1	0	0
Heptachlor	76-44-8	Organochlorés	Insecticide	2A	2	3	2	0	1	0
Hexaconazole	79983-71-4	Triazoles	Fongicide	G1	2	3	1	1	1	0
Hexythiazox	78587-05-0	Divers (Thiazolidinone)	Insecticide	10A	2	3	2	1	0	0
Iprovalicarb	140923-17-7	Carbamates	Fongicide	H5	2	3	2	1	0	0
Isopyrazam	881685-58-1	Pyrazoles	Fongicide	C2	2	3	2	1	0	0
Isoxaflutole	141112-29-0	Divers (Oxazole)	Herbicide	F2	2	3	2	1	0	0
Linuron	330-55-2	Dérivés de l'urée	Herbicide	C2	2	3	2	1	0	0
Manèbe	12427-38-2	Dithiocarbamates	Fongicide	M	2	3	2	0	1	0
Metam	137-42-8	Divers	Fongicide	ND	2	3	2	1	0	0
Methidathion	950-37-8	Organophosphorés	Insecticide	1B	2	3	1	1	1	0
Metiram	9006-42-2	Dithiocarbamates	Fongicide	M	2	3	2	1	0	0
Metolachlor	51218-45-2	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	2	3	1	1	0	1
Mirex	2385-85-5	Organochlorés	Insecticide	2A	2	3	2	0	1	0
Monuron	150-68-5	Dérivés de l'urée	Herbicide	C2	2	3	1	1	0	1
Parathion	56-38-2	Organophosphorés	Insecticide	1B	2	3	2	0	1	0
Phosphamidon	13171-21-6	Organophosphorés	Insecticide	1B	2	3	1	1	1	0
Prochloraz	67747-09-5	Imidazoles	Fongicide	G1	2	3	1	1	1	0
Procymidone	32809-16-8	Dicarboximides	Fongicide	E3	2	3	2	1	0	0
Propinèbe	12071-83-9	Dithiocarbamates	Fongicide	M	2	3	2	1	0	0

Pyraflufen-éthyl	129630-19-9	Divers (Pyrazolyl-phényl)	Herbicide	E	2	3	2	1	0	0
Resméthrine	10453-86-8	Pyréthrinoïdes	Insecticide	3A	2	3	2	0	1	0
S-Metolachlor	87392-12-9	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	2	3	1	1	0	1
Sédaxane	874967-67-6	Pyrazoles	Fongicide	C2	2	3	2	1	0	0
Simazine	122-34-9	Triazines	Herbicide	C1	2	3	1	1	0	1
Thiabendazole	148-79-8	Benzimidazoles	Fongicide	B1	2	3	2	1	0	0
Thiodicarbe	59669-26-0	Carbamates	Insecticide	1A	2	3	2	1	0	0
Thiophanate-méthyl(-éthyl)	23564-05-8	Benzimidazoles	Fongicide	B1	2	3	2	1	0	0
Toxaphène	8001-35-2	Organochlorés	Insecticide	2A	2	3	2	0	1	0
Tralkoxydim	87820-88-0	Divers	Herbicide	A	2	3	1	1	1	0
Triallate	2303-17-5	Thiocarbamates	Herbicide	N	2	3	1	0	1	1
Tribufos	78-48-8	Divers	Herbicide	ND	2	3	2	1	0	0
Vinclozolin	50471-44-8	Dicarboximides	Fongicide	E3	2	3	2	1	0	0
Atrazine	1912-24-9	Triazines	Herbicide	C1	1,5	2,5	0,5	1	0	1
Glyphosate	1071-83-6	Divers (Phosphonoglycine)	Herbicide	G	1	3	2	0	0	1
Oryzalin	19044-88-3	Dinitroanilines	Herbicide	K1	1	3	2	0	0	1
Trifluralin	1582-09-8	Dinitroanilines	Herbicide	K1	1	3	2	0	0	1
Fonofos	944-22-9	Organophosphorés	Insecticide	1B	1	2,5	0,5	1	1	0
Pendiméthaline	40487-42-1	Dinitroanilines	Herbicide	K1	1	2,5	1,5	0	0	1
Acétochlor	34256-82-1	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	1	2	1	1	0	0
Aldrin	309-00-2	Organochlorés	Insecticide	2A	1	2	1	0	1	0
Amitraz	33089-61-1	Divers (Formamidine)	Insecticide	19	1	2	1	0	1	0
Asulam	3337-71-1	Carbamates	Herbicide	I	1	2	1	1	0	0
Bromoxynil	1689-84-5	Divers (Hydroxybenzonnitrile)	Herbicide	C3	1	2	1	1	0	0
Chlorprophame	101-21-3	Carbamates	Herbicide	K2	1	2	1	1	0	0
Chlorthal-diméthyl	1861-32-1	Divers	Herbicide	ND	1	2	1	1	0	0
Clodinafop-propargyl	105512-06-9	Divers	Fongicide	ND	1	2	1	1	0	0
Clofencet	82697-71-0	Divers	Herbicide	ND	1	2	1	1	0	0
Clofentézine	74115-24-5	Divers (Tétrazine)	Insecticide	10A	1	2	1	1	0	0
Cyanamide	420-04-2	Divers	Herbicide	ND	1	2	1	1	0	0
Cyperméthrine	52315-07-8	Pyréthrinoïdes	Insecticide	3A	1	2	1	0	1	0
Diallate	2303-16-4	Thiocarbamates	Herbicide	N	1	2	1	1	0	0
Dichlobénil	1194-65-6	Dérivés du benzène	Herbicide	L	1	2	1	1	0	0
Dicofol	115-32-2	Organochlorés	Insecticide	2A	1	2	1	0	1	0
Dieldrine	60-57-1	Organochlorés	Insecticide	2A	1	2	1	0	1	0
Diméthénamide	87674-68-8	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	1	2	1	1	0	0
Dithianon	3347-22-6	Divers (Quinones)	Fongicide	M	1	2	1	1	0	0
Éthiprole	181587-01-9	Pyrazoles	Insecticide	2B	1	2	1	1	0	0

Fenbuconazole	114369-43-6	Triazoles	Fongicide	G1	1	2	1	1	0	0
Fipronil	120068-37-3	Pyrazoles	Insecticide	2B	1	2	1	0	1	0
Fluensulfone	318290-98-1	Divers	Insecticide	ND	1	2	1	1	0	0
Isoxaben	82558-50-7	Divers (Benzamides)	Herbicide	L	1	2	1	1	0	0
Métazachlor	67129-08-2	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	1	2	1	1	0	0
Molinate	2212-67-1	Carbamates	Herbicide	N	1	2	1	1	0	0
Norflurazon	27314-13-2	Divers (Pyridazinone)	Herbicide	F1	1	2	1	1	0	0
Oxadixyl	77732-09-3	Divers (Anilides / Oxazolidinones)	Fongicide	A1	1	2	1	1	0	0
Penflufène	494793-67-8	Pyrazoles	Fongicide	C2	1	2	1	1	0	0
Propazine	139-40-2	Triazines	Herbicide	C1	1	2	1	1	0	0
Propiconazole	60207-90-1	Triazoles	Fongicide	G1	1	2	1	1	0	0
Propyzamide	23950-58-5	Divers (Benzamides)	Herbicide	K1	1	2	1	0	0	1
Pyrasulfotole	365400-11-9	Pyrazoles	Herbicide	F2	1	2	1	1	0	0
Pyriméthanil	53112-28-0	Divers (Pyrimidine)	Fongicide	D1	1	2	1	1	0	0
Sulfoxaflor	946578-00-3	Néonicotinoïdes	Insecticide	4C	1	2	1	1	0	0
TCMTB	21564-17-0	Divers	Fongicide	ND	1	2	1	1	0	0
Tébuconazole	107534-96-3	Triazoles	Fongicide	G1	1	2	1	1	0	0
Tembotrione	335104-84-2	Divers	Herbicide	F2	1	2	1	1	0	0
Terbutryne	886-50-0	Triazines	Herbicide	C1	1	2	1	1	0	0
Tétraméthrine	7696-12-0	Pyréthriinoïdes	Insecticide	3A	1	2	1	1	0	0
Thiazopyr	117718-60-2	Dinitroanilines	Herbicide	K1	1	2	1	1	0	0
Triadiméfon	43121-43-3	Triazoles	Fongicide	G1	1	2	1	1	0	0
Triadiménol	55219-65-3	Triazoles	Fongicide	G1	1	2	1	1	0	0
Tribénuron-méthyl	101200-48-0	Sulfonylurées	Herbicide	B	1	2	1	1	0	0
Uniconazole	83657-22-1	Triazoles	Fongicide	G1	1	2	1	1	0	0
Xylachlor	63114-77-2	Chloroacétanilides	Herbicide	K3	1	2	1	1	0	0
Imazalil	35554-44-0	Imidazoles	Fongicide	G1	0	3	3	0	0	0
Propargite	2312-35-8	Divers (Propargite)	Insecticide	12C	0	3	3	0	0	0
Benthiavalicarb-isopropyl	177406-68-7	Carbamates	Fongicide	H5	0	2	2	0	0	0
Éthalfuraline	55283-68-6	Dinitroanilines	Herbicide	K1	0	2	2	0	0	0
Lactofen	77501-63-4	Divers	Herbicide	E	0	2	2	0	0	0
Mancozèbe	8018-01-7	Dithiocarbamates	Fongicide	M	0	2	2	0	0	0
Oxadiazon	19666-30-9	Divers (Oxadiazole)	Herbicide	E	0	2	2	0	0	0
Oxyfluorfen	42874-03-3	Diphényl-éthers	Herbicide	E	0	2	2	0	0	0
Spirodiclofen	148477-71-8	Divers (Acide tétronique)	Insecticide	23	0	2	2	0	0	0
Triflurosulfuron-méthyl	126535-15-7	Sulfonylurées	Herbicide	B3	0	2	2	0	0	0
Amisulbrom	348635-87-0	Triazoles	Fongicide	C4	0	1	1	0	0	0
Chlorophène	120-32-1	Divers	Fongicide	ND	0	1	1	0	0	0

Cyflufénamide	180409-60-3	Divers (Amides)	Fongicide	U6	0	1	1	0	0	0
Cyflumétofène	400882-07-7	Divers	Insecticide	25A	0	1	1	0	0	0
Difénoconazole	119446-68-3	Triazoles	Fongicide	G1	0	1	1	0	0	0
Éthaboxam	162650-77-3	Divers (Thiazole carboxamide)	Fongicide	B3	0	1	1	0	0	0
Fenpropidine	67306-00-7	Divers (Amines / Pipéridines)	Fongicide	G2	0	1	1	0	0	0
Hydraméthylnon	67485-29-4	Divers (Midinohydrazone)	Insecticide	20A	0	1	1	0	0	0
Métrafénone	220899-03-6	Divers (Benzophénones)	Fongicide	U8	0	1	1	0	0	0
Orthosulfamuron	213464-77-8	Sulfonylurées	Herbicide	B	0	1	1	0	0	0
Penthiopyrade	183675-82-3	Pyrazoles	Fongicide	C2	0	1	1	0	0	0
Picoxystrobine	117428-22-5	Divers (Strobilurine)	Fongicide	C3	0	1	1	0	0	0
Pyrithiobac	123343-16-8	Sulfonylurées	Herbicide	B	0	1	1	0	0	0
Quintozène	82-68-8	Dérivés du benzène	Fongicide	F3	0	1	1	0	0	0
Terbufos	13071-79-9	Organophosphorés	Insecticide	1B	0	0,5	0,5	0	0	0

^a Codes IRAC (*Insecticide Resistance Action Committee's*), FRAC, HRAC ; ND : Non Déterminé

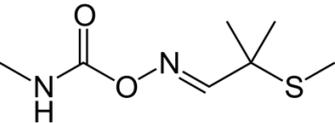
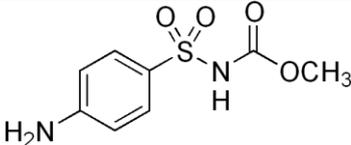
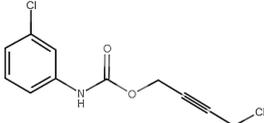
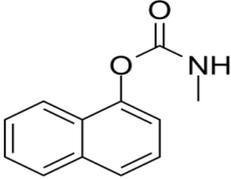
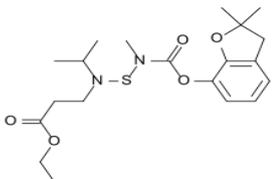
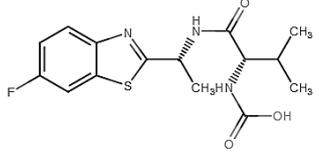
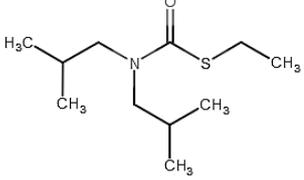
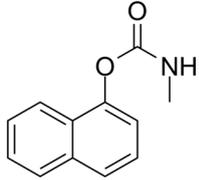
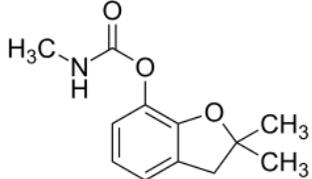
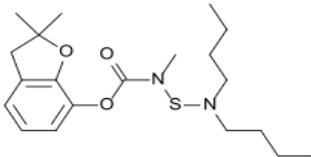
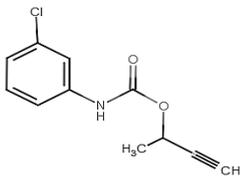
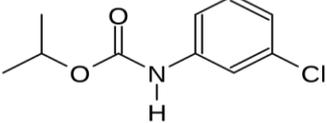
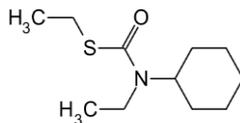
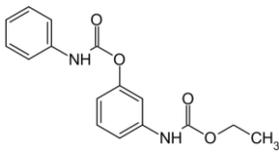
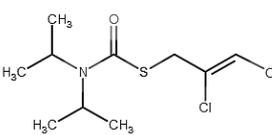
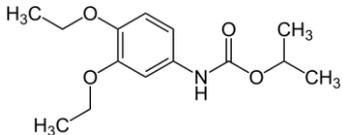
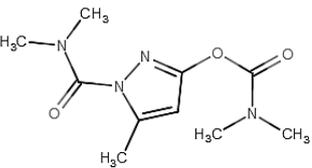
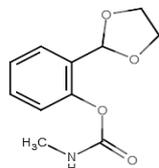
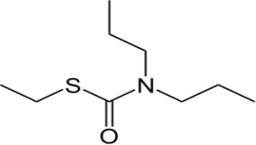
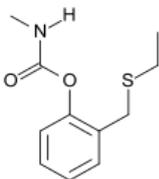
Tableau 56 : Liste des matières actives exclues de la table des carbamates (nom et numéro CAS), Pestimat

1-Chloropropan-2-yl N-(3-chlorophenyl)carbamate	2150-32-5
2-Chloroethyl N-(3-chlorophenyl)carbamate	587-56-4
2-Hydroxyphenyl methylcarbamate	10309-97-4
2,3-Dichlorobenzyl methylcarbamate	2328-31-6
2,3-Dichlorobenzyl methylcarbamate	62046-37-1
2,3,5-Trimethylphenyl methylcarbamate	2655-15-4
3-Methyl-4-(methylthio)phenyl methylcarbamate	3566-00-5
3,5-Diisopropylphenyl methylcarbamate	330-64-3
3,5-Xylyl methylcarbamate	2655-14-3
4-(Methylamino)-3,5-xylyl methylcarbamate	10389-50-1
4-(Methylformamido)-3,5-xylyl methylcarbamate	10233-94-0
5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl methylcarbamate	1136-84-1
Alanycarbe	83130-01-2
Albendazole	54965-21-8
Aldoxycarbe	1646-88-4
Allyxycarbe	6392-46-7
Aminocarbe	2032-59-9
Aminozectran	831-76-5
Benomyl (F-BENZIMIDES)	17804-35-2
Bufencarbe	8065-36-9
Butacarb	2655-19-8
Butocarboxime	34681-10-2
Carbanolate	671-04-5
Carbendazime (F-BENZIMIDES)	10605-21-7
Carbétamide (F-BENZIMIDES)	16118-45-9
Carboxazole	55808-13-4
Cartap	15263-53-3
Chlorprocarbe	23121-99-5
Cloethocarbe	51487-69-5
Decarbe	62732-91-6
Dichlormate	1966-58-1
Dicresyl	58481-70-2
Dimepiperate	61432-55-1
Dimetan	122-15-6
Dimethyl 1,1'-(4-methyl-m-phenylenedicarbamoyl)-bis(2-benzimidazolecarbamate)	51543-98-7
Empc	18809-57-9
Esprocarbe	85785-20-2
Ethiolate	2941-55-1
Ethyl N-phenylcarbamate	101-99-5
Fenasulam	78357-48-9
Fenazaflor	14255-88-0
Fenethacarbe	30087-47-9
Fenobucarbe	3766-81-2
Fenothiocarbe	62850-32-2
Fondaren	7122-04-5
Formparanate	17702-57-7
Furophanate	53878-17-4
Hyquincarbe	56716-21-3
Indoxacarbe (I-AUTRES)	173584-44-6
Iodocarbe	55406-53-6
Isopolinate	3134-70-1

Isoprocarbe	2631-40-5
Karbutylate	4849-32-5
M-Isopropylphenol methylcarbamate	64-00-6
Mecarbinzid	27386-64-7
Methasulfocarbe	66952-49-6
Methiobencarbe	18357-78-3
Methyl Carbamate	598-55-0
Metolcarbe	1129-41-5
Mexacarbate	315-18-4
Mieshuan	51594-83-3
Mobam	1079-33-0
Molinate	2212-67-1
Nitrilacarbe	29672-19-3
O-Chlorophenyl methylcarbamate	3942-54-9
O-Cyclopentylphenyl methylcarbamate	3282-00-6
Orbencarbe	34622-58-7
Pebulate	1114-71-2
Phenisophame	57375-63-0
Phenol, 2-(2-propynyloxy)-, methylcarbamate	3279-46-7
Picarbutrazox	500207-04-5
Promacyle	34264-24-9
Propoxur	114-26-1
Prothiocarbe	19622-08-3
Pyraclostrobine (F-STROBI)	175013-18-0
Pyramat	2532-49-2
Pyribencarbe	799247-52-2
Pyributicarbe	88678-67-5
Pyrolan	87-47-8
S-tert-Butyl-dipropylthiocarbamate	2212-63-7
Sec-Butyl N-(3-chlorophenyl)carbamate	2164-13-8
Swep	1918-18-9
Tazimcarbe	40085-57-2
Terbucarbe	1918-11-2
Thiabendazole (F-BENZIMIDES)	148-79-8
Thiobencarbe	28249-77-6
Thiocarboxime	25171-63-5
Thiophanate-Methyl (F-BENZIMIDES)	173584-44-6
Tiocarbazil	36756-79-3
Tirpate	26419-73-8
Tolprocarbe	911499-62-2
Tranid	15271-41-7
Trimethacarbe	12407-86-2
Xylylcarbe	2425-10-7

Les matières actives en gras sont incluses dans d'autres tables de Pestimat.

Tableau 57 : Formule semi-développée des matières actives de la table des carbamates, Pestimat

Aldicarbe		Asulam	
Barbane		Bendiocarbe	
Benfuracarbe		Benthiavalarbe	
Butylate		Carbaryl	
Carbofuran		Carbosulfan	
Chlorbufame		Chlorprophame	
Cycloate		Desméthopame	
Diallate		Diéthofencarbe	
Dimétilan		Dioxacarbe	
EPTC		Éthiophencarbe	

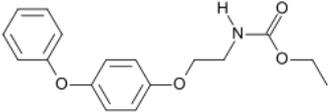
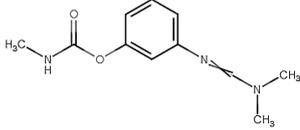
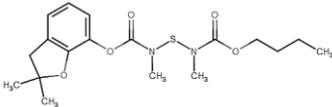
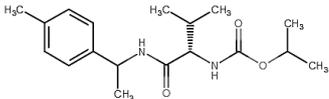
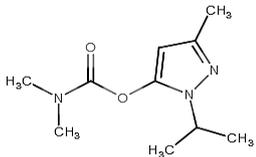
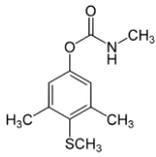
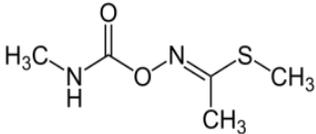
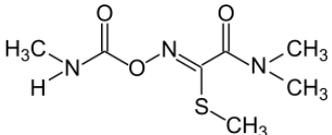
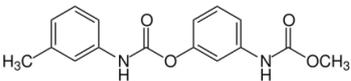
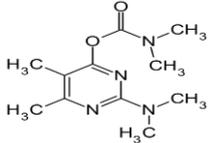
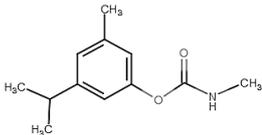
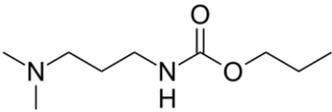
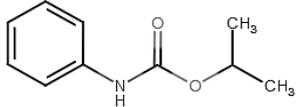
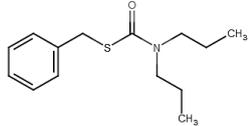
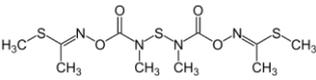
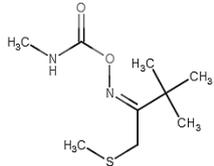
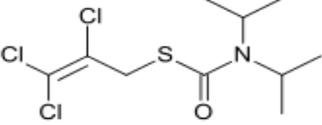
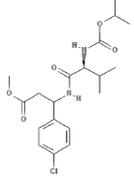
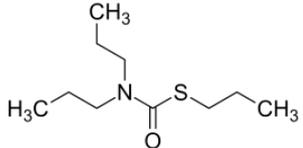
Fenoxycarbe		Formetanate	
Furathiocarbe		Iprovalicarbe	
Isolan		Méthiocarbe	
Methomyl		Oxamyl	
Phenmédiphame		Pyrimicarbe	
Promecarbe		Propamocarbe	
Prophame		Prosulfocarbe	
Thiodicarbe		Thiofanox	
Triallate		Valifénalate	
Vernolate			

Tableau 58 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon le type de matière active, Agrican, N=170 858, 2005-2007

	Aldicarbe	Bendiocarbe	Benfuracarbe	Carbaryl	Carbofuran	Carbosulfan	Diméthilan	Dioxacarbe	Éthiophencarbe	Fenoxycarbe	Formétanate	Furathiocarbe	Isolan	Méthiocarbe	Méthomyl	Pyrimicarbe	Promecarbe	Thiodicarbe	Thiofanox	Asulam	Barbane	Chlorbutafame	Chlorprophame	Desmédiophame
Âge (plus de 60 ans)	41	41	38	46	42	43	59	71	46	40	73	40	56	47	42	45	68	40	39	45	49	38	59	41
Genre (hommes)	97	97	98	84	96	96	77	88	97	94	92	97	94	90	84	95	88	94	97	90	97	98	88	97
Niveau de formation (élémentaire)	31	30	28	37	31	32	46	52	33	31	48	29	38	37	34	34	51	31	26	34	35	26	45	26
Situation familiale (vivre seul)	20	19	19	22	20	20	22	24	19	22	20	19	20	23	22	21	25	21	20	22	19	18	24	20
Statut professionnel (travailleurs indépendants)	83	83	85	74	82	81	65	75	80	67	68	84	71	74	74	79	65	77	80	79	80	85	79	78
Statut tabagique (non-fumeurs)	53	53	54	55	53	54	59	53	53	47	50	53	48	53	54	53	53	52	51	54	53	52	54	50
Consommation d'alcool (non-consommateurs)	6	6	6	10	7	7	12	10	7	7	9	6	8	9	10	7	9	7	6	9	7	6	9	7
Antécédents d'allergie	14	14	14	16	15	15	16	17	15	18	18	15	18	16	16	15	17	16	16	16	14	15	16	16
Antécédents d'intoxication par des pesticides	11	11	11	9	11	11	9	11	11	11	11	11	13	9	9	10	12	10	14	10	11	14	12	15

	Phenmédiophame	Prophame	Butylate	Cycloate	Diallate	EPTC	Prosulfocarb	Triallate	Vernolate	Diéthofencarbe	Iprovalicarbe	Propamocarbe	Cuprèbe	Cuprobame	Ferbame	Mancopper	Mancozèbe	Manèbe	Metiram	Propinèbe	Thirame	Zinèbe	Zirame
Âge (plus de 60 ans)	49	66	44	51	46	40	39	42	40	36	19	46	90	81	54	51	46	47	56	50	48	54	56
Genre (hommes)	96	89	98	96	97	98	96	97	98	95	95	91	89	89	91	92	92	92	90	90	92	91	91
Niveau de formation (élémentaire)	34	49	32	35	32	30	28	30	30	28	20	36	62	56	41	39	35	36	42	39	36	40	42
Situation familiale (vivre seul)	21	25	18	21	19	19	20	20	19	21	22	21	25	23	22	22	22	22	23	23	22	23	23
Statut professionnel (travailleurs indépendants)	74	65	84	74	79	84	83	81	84	68	70	75	62	65	68	70	73	73	67	67	73	68	65
Statut tabagique (non-fumeurs)	49	53	53	49	51	54	54	53	54	47	45	54	54	55	50	51	52	52	51	50	52	49	49
Consommation d'alcool (non-consommateurs)	7	9	6	7	7	6	6	6	6	7	6	7	9	10	8	8	8	8	9	9	8	8	9
Antécédents d'allergie	17	17	14	17	16	14	14	14	14	17	19	16	16	16	17	16	16	16	17	17	16	17	17
Antécédents d'intoxication par des pesticides	15	12	11	15	14	11	11	11	11	12	10	13	9	10	11	11	10	11	10	10	10	10	10

Les pourcentages en gras correspondent aux extremums par ligne

Tableau 59 : Corrélations entre les variables d'exposition aux carbamates insecticides, Agrican, 2005-2007

	Aldicarbe	Bendiocarbe	Benfuracarbe	Carbaryl	Carbofuran	Carbosulfan	Dimetilan	Dioxacarbe	Éthiophencarbe	Fenoxycarbe	Formétanate	Furathiocarbe	Isolan	Méthiocarbe	Methomyl	Pyrimicarbe	Promecarbe	Thiodicarbe	Thiofanox
Aldicarbe	.	0,94	0,94	-0,01	0,94	0,93	0,50	0,18	0,87	-0,28	0,00	0,94	0,31	0,29	0,00	0,88	0,19	0,32	0,47
Bendiocarbe	.	.	0,99	0,02	1,00	0,95	0,43	0,14	0,77	-0,20	0,01	0,99	0,35	0,24	0,00	0,76	0,15	0,28	0,52
Benfuracarbe	.	.	.	0,00	1,00	0,96	0,43	0,12	0,78	-0,19	0,01	1,00	0,32	0,25	-0,01	0,77	0,14	0,29	0,52
Carbaryl	0,01	0,01	0,09	0,04	0,00	0,05	0,02	0,00	0,04	-0,01	0,25	0,00	0,02	-0,01	-0,03
Carbofuran	0,96	0,44	0,15	0,78	-0,20	0,02	1,00	0,35	0,25	0,00	0,77	0,16	0,28	0,53
Carbosulfan	0,45	0,36	0,79	-0,22	0,04	0,96	0,34	0,29	-0,05	0,86	0,35	0,32	0,48
Dimetilan	0,11	0,42	-0,49	-0,02	0,43	0,07	-0,07	0,29	0,39	0,13	-0,09	0,17
Dioxacarbe	0,41	0,37	0,69	0,14	0,74	0,14	0,02	0,39	0,91	0,14	0,24
Éthiophencarbe	0,03	0,27	0,79	0,56	0,37	0,08	0,90	0,22	0,39	0,45
Fenoxycarbe	0,45	-0,20	0,37	0,20	0,20	-0,08	0,03	0,23	-0,10
Formétanate	0,01	0,67	0,06	0,06	0,19	0,19	0,07	0,05
Furathiocarbe	0,36	0,25	0,00	0,77	0,15	0,28	0,54
Isolan	0,15	0,08	0,41	0,40	0,16	0,64
Méthiocarbe	0,00	0,45	0,08	1,00	0,10
Methomyl	-0,02	-0,06	0,01	0,00
Pyrimicarbe	0,24	0,47	0,32
Promecarbe	0,08	0,26
Thiodicarbe	0,11
Thiofanox

Nombre de comparaisons=171 ; médiane=0,25 ; minimum=-0,49 ; maximum=1,00 ; V>0,80=20 (12,3%)

Tableau 60 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux carbamates insecticides, Agrican, 2005-2007

	Carbaryl	Dimétilan	Fenoxycarbe	Formétanate	Isolan	Methomyl	Thiofanox	Dioxacarbe et/ou promecarbe	Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	Autres carbamates insecticides ^a
Carbaryl	.	0,09	0,05	0,02	0,04	0,25	-0,03	0,04	-0,01	-0,00
Dimétilan	.	.	-0,49	-0,02	0,07	0,29	0,17	0,08	-0,08	0,39
Fenoxycarbe	.	.	.	0,45	0,37	0,20	-0,10	0,34	0,20	-0,08
Formétanate	0,67	0,06	0,05	0,65	0,06	0,19
Isolan	0,08	0,64	0,74	0,15	0,41
Methomyl	-0,00	0,00	0,00	-0,02
Thiofanox	0,27	0,10	0,32
Dioxacarbe et/ou promecarbe	0,14	0,40
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	0,45
Autres carbamates insecticides ^a

Nombre de comparaisons=45 ; médiane=0,09 ; minimum=-0,49 ; maximum=0,74 ; V>0,80=0 ; ^a Autres carbamates insecticides : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe

Tableau 61 : Corrélations entre les variables d'exposition aux herbicides carbamates et thiocarbamates, Agrican, 2005-2007

	Asulam	Barbane	Chlorbufame	Chlorprophame	Desmédiaphame	Phenmédiaphame	Prophame	Butylate	Cycloate	Diallate	EPTC	Prosulfocarbe	Triallate	Vernolate
Asulam	.	0,12	-0,04	-0,28	-0,11	-0,08	-0,21	0,18	-0,08	-0,10	0,12	-0,01	0,08	0,15
Barbane	.	.	0,22	0,02	0,19	0,23	0,01	0,39	0,23	0,40	0,39	0,90	0,97	0,37
Chlorbufame	.	.	.	-0,05	-0,07	-0,05	-0,11	0,25	-0,06	0,62	0,29	0,17	0,20	0,23
Chlorprophame	0,27	0,30	0,92	-0,20	0,30	0,18	-0,21	0,22	0,01	-0,21
Desmédiaphame	1,00	0,28	0,00	1,00	0,63	0,00	0,16	0,19	0,00
Phenmédiaphame	0,32	0,02	1,00	-0,69	0,01	0,17	0,23	0,01
Prophame	-0,26	0,32	0,17	-0,28	0,22	0,00	-0,27
Butylate	0,01	0,21	0,98	0,26	0,36	1,00
Cycloate	0,70	0,00	0,17	0,23	0,00
Diallate	0,23	0,31	0,39	0,18
EPTC	0,29	0,39	0,98
Prosulfocarbe	0,88	0,26
Triallate	0,35
Vernolate

Nombre de comparaisons=91 ; médiane=0,19 ; minimum=-0,69 ; maximum=1,00 ; V>0,80=10 (11,0%)

Tableau 62 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux herbicides carbamates et thiocarbamates, Agrican, 2005-2007

	Asulam	Chlorbufame	Diallate	Barbane, prosulfocarbe, triallate	Chlorprophame, prophame	Cycloate, desmédiaphame, phenmédiaphame	Butylate, EPTC, vernolate
Asulam	.	0,16	0,28	0,65	0,02	0,16	0,64
Chlorbufame	.	.	0,64	0,23	-0,02	-0,02	0,37
Diallate	.	.	.	0,45	0,24	0,72	0,43
Barbane, prosulfocarbe, triallate	0,31	0,27	0,65
Chlorprophame, prophame	0,33	0,00
Cycloate, desmédiaphame, phenmédiaphame	0,16
Butylate, EPTC, vernolate

Nombre de comparaisons=21 ; médiane=0,28 ; minimum=-0,02 ; maximum=0,72 ; V>0,80=0

Tableau 63 : Corrélations entre les variables d'exposition aux fongicides carbamates et dithiocarbamates, Agrican, 2005-2007

	Diéthofencarbe	Iprovalicarbe	Propamocarbe	Cuprèbe	Ferbame	Cuprobame	Mancopper	Mancozèbe	Manèbe	Metirame	Propinèbe	Thirame	Zinèbe	Zirame
Diéthofencarbe	.	0,82	0,00	0,56	0,61	-0,44	0,39	0,06	0,05	0,13	0,56	0,09	0,59	0,63
Iprovalicarbe	.	.	-0,10	0,50	0,59	-0,64	0,31	0,04	0,03	0,10	0,55	0,06	0,57	0,64
Propamocarbe	.	.	.	0,62	0,37	0,20	-0,12	0,03	0,02	0,05	0,31	-0,14	0,34	0,28
Cuprèbe	0,91	-0,08	0,23	0,07	0,05	0,19	0,84	-0,04	0,90	0,90
Ferbame	-0,31	0,03	0,12	0,09	0,28	0,97	-0,02	1,00	1,00
Cuprobame	0,33	0,11	0,08	0,10	-0,31	0,15	-0,31	-0,31
Mancopper	0,33	0,23	0,49	0,00	0,46	0,03	0,04
Mancozèbe	0,77	0,88	0,07	0,20	0,12	0,12
Manèbe	0,65	0,09	0,00	0,09	0,09
Metirame	0,21	-0,18	0,28	0,28
Propinèbe	-0,04	0,97	0,97
Thirame	-0,02	0,00
Zinèbe	1,00
Zirame

Nombre de comparaisons=91 ; médiane=0,13 ; minimum=-0,64 ; maximum=1,00 ; V>0,80=12 (13,2%)

Tableau 64 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux herbicides carbamates et thiocarbamates, Agrican, 2005-2007

	Propamocarbe	Cuprobame	Mancopper	Thirame	Diethofencarb, iprovalicarb	Mancozèbe, manèbe, metirame	Cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe, zirame
Propamocarbe	.	0,20	-0,12	-0,14	0,00	0,02	0,31
Cuprobame	.	.	0,33	0,15	-0,44	0,08	-0,30
Mancopper	.	.	.	0,46	0,39	0,23	0,00
Thirame	0,09	0,00	-0,04
Diethofencarb, iprovalicarb	0,05	0,55
Mancozèbe, manèbe, metirame	0,09
Cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe, zirame

Nombre de comparaisons=21 ; médiane=0,08 ; minimum=-0,44 ; maximum=0,55 ; V>0,80=0

Tableau 65 : Corrélations entre les regroupements de variables d'exposition aux insecticides, aux herbicides et aux fongicides, Agrican, 2005-2007

	Asulam	Chlorbufame	Diallate	Barbane, prosulfocarbe, triallate	Chlorprophame, prophame	Cycloate, desmédiphame, phenmédiphame	Butylate, EPTC, vernolate	Propamocarbe	Cuproame	Mancopper	Thirame	Diethofencarb, iprovalicarb	Mancozèbe, manèbe, metirame	Cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe, zirame
Carbaryl	0,05	-0,03	-0,02	-0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,01	0,01	0,00	0,06
Dimétilan	0,73	0,09	0,21	0,47	0,10	0,14	0,40	0,02	0,55	-0,15	-0,11	-0,49	-0,13	-0,36
Fenoxycarbe	-0,34	0,04	-0,07	-0,26	0,03	-0,09	-0,14	0,03	-0,18	0,57	0,36	0,83	0,35	0,85
Formétanate	-0,04	0,03	0,07	0,04	0,19	0,07	0,02	0,16	0,09	0,06	0,11	0,08	0,11	0,32
Isolan	0,09	0,02	0,65	0,34	0,42	0,80	0,16	0,34	0,53	0,20	0,26	0,16	0,26	0,44
Methomyl	0,14	0,00	-0,01	-0,03	-0,09	0,00	0,01	-0,09	0,06	0,17	0,13	0,15	0,06	0,10
Thiofanox	0,22	0,38	0,91	0,47	0,28	0,75	0,40	0,25	0,63	0,29	0,18	0,18	0,18	0,04
Dioxacarbe et/ou promecarbe	0,02	-0,02	0,28	0,36	0,89	0,36	0,01	0,85	0,43	0,17	0,18	0,07	0,26	0,64
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	0,27	0,06	0,12	0,29	0,10	0,07	0,21	0,06	0,22	0,46	0,76	0,15	0,72	0,28
Autres carbamates insecticides ^a	0,51	0,19	0,37	0,85	0,29	0,22	0,66	0,19	0,72	0,37	0,61	-0,14	0,57	0,12
Asulam	-0,01	0,65	0,23	0,21	-0,25	0,15	-0,28
Chlorbufame	0,23	0,71	0,35	0,21	0,18	0,21	0,08
Diallate	0,23	0,71	0,35	0,21	0,18	0,21	0,08
Barbane, prosulfocarbe, triallate	0,29	0,95	0,56	0,46	-0,11	0,52	0,00
Chlorprophame, prophame	0,89	0,44	0,17	0,09	0,05	0,18	0,52
Cycloate, desmédiphame, phenmédiphame	0,33	0,56	0,21	0,13	0,15	0,13	0,12
Butylate, EPTC, vernolate	0,05	0,61	0,37	0,34	-0,01	0,25	-0,14

Nombre de comparaisons=189 ; médiane=0,18 ; minimum=-0,49 ; maximum=0,95 ; V>0,80=8 (4,2%)

Tableau 66 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité incluant tous les participants non exposés à la matière active pesticide étudiée dans le groupe de référence, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Insecticides carbamates	1,52 (1,04-2,22)	0,8	1,58 (0,94-2,66)	1,0	1,52 (0,83-2,80)	0,5
Carbaryl	1,49 (0,96-2,33)	-10,3	1,45 (0,80-2,62)	-18,7	1,77 (0,90-3,45)	-17,4
Dimetilan	1,51 (0,88-2,58)	-4,7	1,72 (0,92-3,22)	-18,1		
Fenoxycarbe	2,53 (1,09-5,84)	-13,1	3,46 (1,36-8,80)	-24,8		
Formétanate	2,12 (1,25-3,62)	-4,7	1,83 (0,93-3,60)	-23,5	3,41 (1,41-8,26)	-4,8
Isolan	1,62 (1,08-2,43)	2,3	1,71 (0,99-2,95)	2,9	1,79 (0,94-3,43)	1,4
Methomyl	1,57 (0,85-2,90)	-7,7	0,92 (0,36-2,31)	-22,1	2,56 (0,96-6,83)	-30,0
Thiofanox	2,60 (1,60-4,22)	-6,4	2,37 (1,25-4,49)	-21,1	3,37 (1,49-7,62)	-1,9
Dioxacarbe et/ou promecarbe	1,54 (1,03-2,30)	-1,3	1,74 (1,02-2,99)	-2,0	1,68 (0,86-3,29)	-1,2
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	1,36 (0,88-2,10)	-4,7	1,27 (0,73-2,23)	-12,0	1,82 (0,81-4,08)	-4,9
Autres insecticides carbamates ^b	1,52 (1,04-2,22)	0,8	1,58 (0,94-2,66)	1,0	1,52 (0,83-2,80)	0,5
Herbicides (thio)-carbamates	1,31 (0,87-1,96)	-9,56	1,27 (0,74-2,16)	-16,41	1,75 (0,88-3,47)	2,04
Asulam	1,25 (0,77-2,04)	-8,02	1,37 (0,74-2,57)	-11,98	1,01 (0,41-2,47)	-21,59
Chlorbufame	1,19 (0,48-2,95)	-6,96				
Diallate	1,49 (0,85-2,61)	-10,42	1,01 (0,46-2,26)	-19,48	2,27 (0,91-5,66)	-37,71
Barbane, prosulfocarbe, triallate	1,20 (0,76-1,88)	-7,63	1,01 (0,56-1,81)	-16,50	1,89 (0,80-4,45)	-4,65
Butylate, EPTC et/ou vernolate	1,02 (0,63-1,66)	-9,63	1,01 (0,56-1,85)	-19,07	0,99 (0,36-4,73)	-26,17
Chlorprophame et/ou prophame	2,19 (1,34-3,57)	-7,80	1,74 (0,88-3,44)	-23,53	2,41 (1,00-5,82)	-8,56
Cycloate, desmé/phenmédiophame	2,22 (1,18-4,18)	-4,48	1,48 (0,59-3,72)	-17,56		
Fongicides (dithio)-carbamates	1,94 (1,31-2,87)	3,03	1,99 (1,16-3,41)	4,13	2,09 (1,11-3,96)	2,75
Propamocarbe	1,92 (0,81-4,58)	-7,44	2,18 (0,87-5,47)	-25,71		
Cuprobame	2,11 (1,35-3,32)	-13,66	1,92 (1,03-3,56)	-20,03	2,52 (1,19-5,36)	-21,64
Mancopper	1,60 (1,02-2,51)	0,50	1,76 (0,98-3,15)	-2,06	1,47 (0,62-3,45)	-5,54
Thirame	1,89 (1,25-2,84)	4,55	1,99 (1,15-3,44)	5,17	1,76 (0,86-3,61)	4,82
Autres dithiocarbamates ^c	1,73 (1,15-2,60)	-8,44	1,73 (1,03-2,90)	-19,94	2,04 (0,95-4,36)	5,32
Diéthofencarbe, iprovalicarbe	1,49 (0,88-2,63)	-3,18	1,66 (0,88-3,12)	-10,23		
Mancozèbe, manèbe, metirame	1,92 (1,29-2,85)	4,41	1,94 (1,14-3,33)	0,31	1,98 (1,01-3,88)	3,50

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré) ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres insecticides carbamates : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe ; ^c Autres dithiocarbamates : cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et/ou zirame

Tableau 67 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité évaluant l'impact des expositions indirectes en viticulture et en arboriculture, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Insecticides carbamates	1,57 (1,13-2,17)	6,9	1,90 (1,17-3,09)	14,7	1,45 (0,90-2,34)	3,6
Carbaryl	1,58 (1,14-2,21)	5,0	1,92 (1,18-3,15)	23,0	1,44 (0,88-2,35)	-5,2
Dimetilan	1,73 (1,08-2,79)	4,0	1,99 (1,02-3,90)	12,0	2,02 (1,00-4,08)	-5,5
Fenoxycarbe	1,39 (0,91-2,11)	-12,3	1,90 (1,06-3,41)	-9,6		
Formétanate	1,74 (0,95-3,16)	-40,3	3,57 (1,68-7,59)	-22,4		
Isolan	1,71 (1,08-2,72)	-23,0	2,59 (1,39-4,82)	8,2	1,72 (0,85-3,51)	-51,9
Methomyl	1,54 (1,09-2,18)	-2,8	1,94 (1,17-3,21)	16,6	1,47 (0,88-2,46)	-16,6
Thiofanox	1,87 (0,93-3,75)	9,9	1,37 (0,49-3,84)	16,3	3,43 (1,09-10,83)	-6,4
Dioxacarbe et/ou promecarbe	2,16 (1,36-3,45)	-22,2	3,02 (1,57-5,81)	0,8	2,06 (1,00-4,23)	-39,9
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	1,55 (1,04-2,30)	-0,7	1,93 (1,11-3,38)	8,8	1,50 (0,81-2,79)	-12,0
Autres insecticides carbamates ^b	1,46 (0,95-2,23)	2,2	1,66 (0,92-2,99)	14,9	1,51 (0,76-3,03)	-20,9
Fongicides (dithio)-carbamates	1,64 (1,18-2,28)	-12,91	2,00 (1,22-3,26)	4,40	1,47 (0,90-2,39)	-27,98
Propamocarbe	2,07 (0,86-4,97)	7,70	3,25 (1,19-8,91)	10,61		
Cuprobame	2,61 (1,56-4,37)	6,71	2,73 (1,31-5,71)	14,06	3,08 (1,35-7,05)	-4,17
Mancopper	1,50 (1,03-2,18)	-5,54	1,95 (1,12-3,37)	8,30	1,32 (0,74-2,35)	-15,00
Thirame	1,56 (1,12-2,18)	-13,58	1,91 (1,16-3,14)	0,95	1,34 (0,81-2,22)	-20,37
Autres dithiocarbamates ^c	1,67 (1,19-2,35)	-11,46	2,20 (1,33-3,65)	2,09	1,39 (0,83-2,32)	-28,46
Diéthofencarbe, iprovalicarbe	1,57 (1,03-2,40)	2,01	1,94 (1,06-3,55)	4,98		
Mancozèbe, manèbe, metirame	1,58 (1,14-2,21)	-13,78	2,03 (1,24-3,32)	4,54	1,38 (0,84-2,28)	-27,77

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres insecticides carbamates : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe ; ^c Autres dithiocarbamates : cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et/ou zirame

Tableau 68 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité excluant les participants aux parcours non-agricoles des groupes de référence, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Insecticides carbamates	1,44 (0,92-2,25)	-2,3	1,48 (0,76-2,88)	-10,9	1,76 (0,90-3,45)	25,7
Carbaryl	1,54 (0,96-2,46)	1,8	1,33 (0,67-2,66)	-14,7	2,01 (0,98-4,09)	32,4
Dimetilan	1,60 (0,93-2,76)	-3,9	1,22 (0,57-2,65)	-31,3	2,62 (1,20-5,72)	22,5
Fenoxycarbe	1,39 (0,69-2,80)	-11,9	1,59 (0,68-3,76)	-24,2		
Formétanate	2,52 (0,94-6,79)	-13,3	2,95 (0,96-9,05)	-35,8		
Isolan	1,92 (0,97-3,83)	-13,7	1,78 (0,72-4,38)	-25,9	4,40 (1,39-13,86)	22,6
Methomyl	1,72 (1,04-2,85)	8,8	1,32 (0,65-2,67)	-20,6	2,43 (1,15-5,17)	37,9
Thiofanox	1,61 (0,71-3,64)	-5,6	0,91 (0,29-2,85)	-22,7	6,62 (1,57-27,95)	80,5
Dioxacarbe et/ou promecarbe	2,55 (1,36-4,76)	-8,4	2,29 (0,97-5,41)	-23,7	3,92 (1,43-10,73)	14,3
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	1,54 (0,92-2,59)	-1,2	1,54 (0,74-3,21)	-13,3	2,33 (1,08-5,06)	36,9
Autres insecticides carbamates ^b	1,46 (0,81-2,63)	2,5	1,16 (0,54-2,50)	-19,8	3,00 (1,14-7,87)	56,4
Herbicides (thio)-carbamates	1,51 (0,88-2,59)	4,64	1,40 (0,65-3,01)	-7,78	2,17 (0,97-4,84)	26,32
Asulam	1,37 (0,72-2,61)	1,03	1,27 (0,54-3,02)	-18,39	1,64 (0,58-4,67)	27,90
Chlorbufame	1,27 (0,44-3,73)	-0,47				
Diallate	1,65 (0,77-3,51)	-0,96	0,97 (0,35-2,70)	-23,29	6,42 (1,76-23,45)	75,83
Barbane, prosulfocarbe, triallate	1,33 (0,71-2,49)	2,39	1,03 (0,45-2,35)	-14,43	3,11 (1,08-8,96)	57,00
Butylate, EPTC et/ou vernolate	1,14 (0,57-2,29)	0,44	1,05 (0,44-2,49)	-16,44	2,37 (0,56-10,06)	75,84
Chlorprophame et/ou prophame	2,37 (1,25-4,48)	-0,17	2,04 (0,82-5,08)	-10,40	3,20 (1,11-9,25)	21,14
Cycloate, desmé/phenmédiophame	2,19 (0,99-4,86)	-16,94	1,43 (0,47-4,40)	-20,07		
Fongicides (dithio)-carbamates	2,15 (1,32-3,49)	13,97	1,97 (0,95-4,09)	2,88	2,67 (1,29-5,49)	30,83
Propamocarbe	1,86 (0,72-4,81)	-8,49	2,61 (0,85-7,97)	-11,29		
Cuprobame	2,44 (1,34-4,45)	-0,29	1,97 (0,84-4,65)	-17,73	3,60 (1,44-8,96)	11,75
Mancopper	1,71 (0,95-3,08)	7,68	1,56 (0,71-3,46)	-12,92	2,17 (0,80-5,92)	39,79
Thirame	2,09 (1,24-3,50)	15,69	1,92 (0,91-4,05)	1,43	2,23 (0,98-5,07)	33,06
Autres dithiocarbamates ^c	1,94 (1,12-3,35)	2,81	2,00 (0,93-4,32)	-7,14	2,52 (1,04-6,15)	30,32
Diéthofencarbe, iprovalicarbe	1,60 (0,78-3,28)	3,89	1,50 (0,62-3,61)	-18,73		
Mancozèbe, manèbe, metirame	2,06 (1,25-3,39)	12,04	2,01 (0,95-4,23)	3,67	2,57 (1,20-5,49)	34,21

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré) ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres insecticides carbamates : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe ; ^c Autres dithiocarbamates : cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et/ou zirame

Tableau 69 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité réalisées après imputation multiple par équation chaînée sur les variables d'ajustement, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Insecticides carbamates	1,47 (1,06-2,04)	0,4	1,52 (0,93-2,49)	-7,9	1,40 (0,79-2,47)	0,0
Carbaryl	1,52 (1,08-2,14)	0,5	1,45 (0,87-2,41)	-7,4	1,51 (0,82-2,79)	0,0
Dimetilan	1,71 (1,11-2,62)	2,5	1,65 (0,88-3,11)	-7,1	2,14 (1,07-4,28)	0,0
Fenoxycarbe	1,73 (1,02-2,92)	9,1	1,93 (0,97-3,84)	-8,0		
Formétanate	3,87 (1,86-8,05)	33,1	4,13 (1,52-11,23)	-10,3		
Isolan	2,52 (1,50-4,24)	13,4	2,18 (1,04-4,59)	-8,8	3,59 (1,38-9,34)	0,0
Methomyl	1,62 (1,12-2,34)	2,1	1,55 (0,91-2,64)	-6,9	1,77 (0,92-3,39)	0,0
Thiofanox	1,82 (0,97-3,41)	6,8	1,09 (0,40-2,93)	-7,7	3,67 (1,16-11,56)	0,0
Dioxacarbe et/ou promecarbe	2,77 (1,69-4,52)	-0,4	2,72 (1,34-5,53)	-9,1	3,43 (1,44-8,19)	0,0
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	1,60 (1,11-2,32)	2,7	1,62 (0,95-2,75)	-9,1	1,71 (0,87-3,36)	0,0
Autres insecticides carbamates ^b	1,47 (0,96-2,26)	3,3	1,33 (0,74-2,39)	-8,2	1,92 (0,83-4,43)	0,0

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres insecticides carbamates : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe

Tableau 70 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité considérant une période de latence de 10 ans entre le début de l'exposition et la date d'inclusion dans l'étude, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Insecticides carbamates	1,46 (1,01-2,10)	-0,7	1,55 (0,92-2,60)	-6,5	1,48 (0,84-2,62)	5,6
Carbaryl	1,66 (1,11-2,18)	9,7	1,55 (0,89-2,71)	-0,7	1,74 (0,92-3,29)	14,6
Dimetilan	1,75 (0,69-2,66)	5,3				
Fenoxycarbe	1,63 (0,91-2,42)	2,8	2,15 (1,07-4,34)	2,4		
Formétanate						
Isolan	2,24 (1,09-4,61)	0,8	2,47 (0,96-6,38)	3,3	4,38 (1,51-12,72)	22,0
Methomyl	1,62 (1,08-2,43)	2,2	1,68 (0,97-2,92)	1,3	1,83 (0,95-3,50)	3,5
Thiofanox						
Dioxacarbe et/ou promecarbe	2,66 (1,52-4,66)	-4,2	2,73 (1,25-5,93)	-9,1	3,06 (1,18-7,97)	-10,7
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	1,54 (1,02-2,33)	-1,2	1,69 (0,97-2,96)	-4,8	1,77 (0,90-3,48)	3,8
Autres insecticides carbamates ^b	1,44 (0,91-2,29)	-0,9	1,43 (0,78-0,25)	-1,0	1,98 (0,85-4,58)	3,2

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres insecticides carbamates : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe

Tableau 71 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité considérant un délai minimum de 10 ans entre la fin de l'exposition et la date d'inclusion dans l'étude, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Insecticides carbamates	1,51 (1,05-2,16)	2,5	1,70 (1,02-2,83)	2,7	1,44 (0,81-2,54)	2,5
Carbaryl	1,55 (1,06-2,27)	2,8	1,60 (0,94-2,70)	2,0	1,54 (0,84-2,84)	1,9
Dimetilan	1,67 (1,04-2,66)	0,1	1,78 (0,94-3,40)	0,2	2,14 (1,07-4,30)	0,2
Fenoxycarbe	1,53 (0,84-2,80)	-3,3	2,13 (1,04-4,37)	1,3		
Formétanate	2,92 (1,21-7,03)	0,2	4,61 (1,67-12,74)	0,3		
Isolan	2,26 (1,27-4,04)	1,7	2,44 (1,14-5,23)	2,0	3,19 (1,16-8,75)	-11,2
Methomyl	1,67 (1,11-2,50)	5,0	1,72 (0,99-2,98)	3,4	1,76 (0,90-3,41)	-0,6
Thiofanox	1,96 (0,99-3,86)	15,2	1,37 (0,50-3,73)	16,1	4,13 (1,32-12,93)	12,6
Dioxacarbe et/ou promecarbe	2,79 (1,64-4,73)	0,3	3,01 (1,46-6,19)	0,3	3,44 (1,44-8,22)	0,3
Méthiocarbe et/ou thiodicarbe	1,60 (1,06-2,41)	2,3	1,83 (1,05-3,17)	2,6	1,76 (0,89-3,47)	3,2
Autres insecticides carbamates ^b	1,50 (0,94-2,38)	4,9	1,51 (0,82-2,77)	4,3	1,97 (0,85-4,57)	3,0

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres insecticides carbamates : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbofuran, carbosulfan, éthiophencarbe, furathiocarbe et/ou pyrimicarbe

Tableau 72 : Expositions professionnelles vie entière aux matières actives (dithio/thio)-carbamates et risque de tumeur du système nerveux central, analyses de sensibilité en ajustant sur les 10 départements de résidence, Agrican, 2005-2013

	Tous types		Gliomes		Méningiomes	
	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR	RR ^a (IC 95%)	VR
Herbicides (thio)-carbamates	1,51 (0,98-2,34)	4,64	1,68 (0,94-3,03)	11,01	1,70 (0,84-3,46)	-0,93
Asulam	1,45 (0,85-2,47)	6,40	1,90 (0,94-3,84)	21,91	1,27 (0,49-3,30)	-0,94
Chlorbufame	1,27 (0,47-3,41)	-0,94				
Diallate	1,85 (0,96-3,54)	11,26	1,55 (0,61-3,92)	22,97	3,96 (1,35-11,61)	8,41
Barbane, prosofocarbe, triallate	1,39 (0,84-2,30)	7,16	1,44 (0,74-2,83)	19,49	1,94 (0,77-4,89)	-1,92
Butylate, EPTC et/ou vernolate	1,15 (0,66-2,01)	1,50	1,41 (0,69-2,86)	12,13	1,21 (0,38-3,85)	-9,89
Chlorprophame et/ou prophame	2,58 (1,48-4,51)	8,86	2,72 (1,24-5,99)	19,58	2,69 (1,03-7,04)	1,86
Cycloate, desmé/phenmédiophame	2,92 (1,38-6,19)	25,73	3,01 (0,97-9,40)	67,84		
Fongicides (dithio)-carbamates	1,92 (1,29-2,85)	1,91	1,96 (1,14-3,36)	2,46	2,02 (1,06-3,85)	-0,83
Propamocarbe	2,22 (0,92-5,36)	15,30	3,77 (1,36-10,47)	28,13		
Cuprobame	2,68 (1,60-4,49)	9,61	2,82 (1,36-5,86)	17,61	3,23 (1,43-7,52)	2,11
Mancopper	1,49 (0,92-2,42)	-5,98	1,66 (0,89-3,11)	-7,52	1,43 (0,58-3,49)	-8,11
Thirame	1,83 (1,21-2,77)	1,27	1,94 (1,12-3,37)	2,43	1,65 (0,80-3,40)	-1,73
Autres dithiocarbamates ^b	1,82 (1,16-2,85)	-3,55	2,05 (1,13-3,73)	-4,91	1,80 (0,81-3,97)	-7,18
Diéthofencarbe, iprovalicarbe	1,38 (0,76-2,50)	-10,82	1,55 (0,74-3,25)	-16,24		
Mancozèbe, manèbe, metirame	1,85 (1,24-2,77)	0,82	1,98 (1,14-3,43)	2,22	1,85 (0,94-3,65)	-3,29

^a Rapports des risques instantanés estimés dans un modèle de Cox avec l'âge comme axe du temps, lorsque le nombre de cas exposés était suffisant ($n \geq 5$), et ajusté sur le genre, le niveau de formation (sauf pour les méningiomes), l'histoire tabagique (statut tabagique et nombre de paquets-années centré ; uniquement pour l'ensemble des tumeurs du système nerveux central) et le département de résidence ; Les associations en gras sont significatives au seuil de 5% ($p < 0,05$) ; ^b Autres dithiocarbamates : cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et/ou zirame

RÉSUMÉ / ABSTRACT

Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides

Dans la littérature internationale, les expositions agricoles aux pesticides constituent une hypothèse privilégiée pour expliquer l'excès de tumeurs cérébrales observé chez les agriculteurs. L'objectif de cette thèse, élaborée à partir des données de la cohorte Agrican, était d'investiguer le rôle des expositions agricoles aux pesticides dans l'incidence des principaux types histologiques de tumeurs du système nerveux central. Avec plus de 180 000 participants suivis depuis 2005, la cohorte Agrican est une des plus grandes études sur la santé en milieu agricole. En tenant compte des principaux facteurs de confusion, des comparaisons internes ont fait apparaître des augmentations de risque chez les agriculteurs, plus marquées chez les utilisateurs de pesticides, et avec de fortes variations selon les types de cultures et d'élevages. Suite à ces premières analyses, un travail de priorisation a permis d'identifier les pesticides carbamates comme prioritaires à étudier en lien avec les tumeurs cérébrales. La poursuite du développement de la matrice Pestimat a ensuite permis de reconstituer l'historique des utilisations de carbamates depuis 1950 dans les principaux contextes agricoles français. À l'issue de ces étapes intermédiaires, des analyses de survie menées chez les participants d'AgriCan ont fait apparaître des augmentations de risque de gliomes et de méningiomes en lien avec les expositions professionnelles à des matières actives (dithio/thio)-carbamates, en particulier avec celles dont l'utilisation a été recommandée en viticulture, en arboriculture et sur cultures de pomme de terre et de betterave. Ces résultats renforcent les preuves de cancérogénicité pour les pesticides déjà suspectés pour d'autres cancers et attirent l'attention sur d'autres matières actives, moins documentées dans la littérature mais relativement homogènes au niveau des structures chimiques. Aussi, sur la base de ces résultats et dans un objectif de santé publique, il paraît essentiel de poursuivre les efforts engagés pour réduire les expositions aux pesticides des agriculteurs.

Mots clés : Épidémiologie, Cerveau, Pesticides, Agriculture, Cancer, Cohorte

Central nervous system tumours and agricultural exposures to pesticides

In the international literature, agricultural exposures to pesticides have been put forward as a key hypothesis to explain the excess of brain tumours observed in farmers. The aim of this thesis, based on data from the Agrican cohort, was to investigate the role of agricultural exposures to pesticides in the incidence of the main histological types of central nervous system tumours. With more than 180,000 participants followed since 2005, the Agrican cohort is one of the largest studies on health in agriculture. Internal comparisons adjusted for the main important confounders showed increases in risk among farmers, more pronounced risk among pesticide users, and with strong variations according to the types of crop and livestock farming. Following these initial analyses, work identified carbamate pesticides as a priority to study in relation to brain tumours. Next, further development of the Pestimat served to reconstitute the history of carbamate uses since 1950 in the main French agricultural contexts. After these intermediate steps, survival analyses conducted among Agrican participants showed increased risks of glioma and meningioma in farmers exposed to (dithio/thio)-carbamates, particularly with those recommended for use on vineyards, fruits, potatoes and beets. These findings reinforce the evidence of carcinogenicity among pesticides already suspected for other cancers, and draw attention to other active ingredients, less documented in the literature but relatively homogeneous in terms of chemical structures. Therefore, on the basis of these conclusions and with a public health objective in mind, it seems essential to pursue efforts to reduce farmers' exposure to pesticides.

Keywords: Epidemiology, Brain, Pesticides, Agriculture, Cancer, Cohort

Bordeaux Population Health Research Center

Inserm, U1219, Équipe EPICENE, 146 rue Léo Saignat, 33076, Bordeaux