



HAL
open science

Exposition professionnelle agricole à des pesticides et risque de cancers de la prostate, du sein et de l’ovaire au sein de la cohorte AGRICulture et CANcer

Marine Renier

► To cite this version:

Marine Renier. Exposition professionnelle agricole à des pesticides et risque de cancers de la prostate, du sein et de l’ovaire au sein de la cohorte AGRICulture et CANcer. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMC410 . tel-04160950

HAL Id: tel-04160950

<https://theses.hal.science/tel-04160950v1>

Submitted on 13 Jul 2023

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Exposition professionnelle agricole à des pesticides et risque de cancers de la prostate, du sein et de l'ovaire au sein de la cohorte AGRiculture et CANcer

**Présentée et soutenue par
MARINE RENIER**

**Thèse soutenue le 12/07/2022
devant le jury composé de**

M. PASCAL GUENEL	Directeur de recherche, UNIVERSITE PARIS 11 PARIS-SUD	Rapporteur du jury
M. LUC MULTIGNER	Directeur de recherche, UNIVERSITE RENNES 1	Rapporteur du jury
MME JULIA BAUDRY	Chargé de recherche, Faculté de Médecine de Sorbonne Université Paris 13	Membre du jury
MME BENEDICTE CLIN GODARD	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Caen Normandie	Président du jury
M. PIERRE LEBAILLY	Maître de conférences, praticien hosp., Université de Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par PIERRE LEBAILLY (Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers)



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



Remerciements

A mon directeur de thèse, **Pierre Lebailly**, merci à toi d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour tout ce que j'ai appris ces dernières années, autant sur le plan professionnel que personnel. Merci à toi d'avoir enrichi ma curiosité et mes connaissances, pour toute la confiance que tu m'as accordée et pour ta rigueur, ton perfectionnisme et ta persévérance qui nous poussent toujours vers le haut. Merci également pour tous tes conseils, et pour le soutien que tu as su m'apporter dans certains moments plus difficiles. Au plaisir de continuer d'apprendre et à progresser à tes côtés.

Merci également à **Isabelle Baldi**, merci pour tes commentaires toujours avisés et justes sur les rédactions d'articles, merci également pour tes relectures, toujours faites avec beaucoup d'attention et dans des timings parfois assez serrés. Merci pour ce que j'ai appris en travaillant avec toi (même à distance). Merci également à l'équipe **EPICENE** notamment pour leur aide sur les matrices PESTIMAT et avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

Je remercie les membres de ce **jury**, merci au Dr Pascal Guénel et au Dr Luc Multigner de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail. Merci également au Pr Bénédicte Clin-Godard et à Mme Julia Baudry d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie l'ensemble de l'**unité INSERM 1086 « ANTICIPE »** ainsi que le Pr **Guy Launoy** de m'avoir accueillie dans cette équipe. Merci à toutes les personnes composant cette unité, merci pour la bonne humeur et les moments partagés, merci également pour les échanges enrichissants sur le travail effectué.

Je remercie le **Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche** pour le financement de mes travaux, ainsi que l'ensemble des **financeurs de l'étude AGRICAN**. Merci à tous les **collaborateurs** ainsi qu'aux **participants** de l'étude.

Merci à tous les **membres du thème « Environnement et cancers »**. Merci à Anne-Sophie, Catherine, Elodie, Mathilde, Séverine, Soussana, Valérie et Yannick. Un merci particulier à **Stéphanie**, pour la création et la gestion des bases de données, et pour sa réactivité lors de mes nombreuses demandes. Merci à **Séverine** pour toute nos discussions, merci également à **Mathilde**, pour ton soutien sans faille.

Merci à tous les membres passés ou présents dans le bureau 264. Merci à **Maud** et **Romain** pour nos nombreuses discussions lors de mon début de thèse, et encore après à distance. Merci également à **Morgane, Carine, Juliette** et **Sarah** pour nos discussions, nos fous rires, pour tout le soutien que vous m'avez apporté durant ces années, et encore plus durant ces dernières semaines. Et surtout merci à vous de m'avoir supporté lors de mes nombreux coups de mous.

Merci à toi, **Joséphine**, pour ta présence depuis le début du master, merci de m'avoir accompagnée et soutenue dans mes choix, autant professionnels que personnels. Merci d'avoir su me rassurer et me raisonner quand j'en avais le plus besoin. J'espère être une aussi bonne amie pour toi que tu l'es pour moi.

Enfin, un merci tout particulier à mes proches. Merci à mes **parents**, mes **beaux-parents**, mon **frère**, mes **beaux-frères** et **belles-sœurs**. Merci à vous tous, sans vous tout ceci n'aurait pas été aussi facile. Merci à **Fanny**, mon amie de toujours, d'être toujours attentive et attentionnée.

Merci tout particulier à toi, **Antoine**, devenu mon mari pendant cette thèse, mais également un père formidable pour nos deux enfants. Merci à toi pour ta patience, et ton soutien sans faille, merci d'avoir su me dégager du temps pour que je mène à bien ce projet, merci de m'avoir soutenue dans mes choix.

A mes deux enfants, **Malo** et **Jade**, je vous aime de tout mon cœur et j'espère que vous serez fiers de votre maman.

MERCI A TOUS ! 

Expositions professionnelles agricoles et à des pesticides et risque de cancers de la prostate, du sein et de l'ovaire au sein de la cohorte AGRiculture et CANcer

Les cancers de la prostate et du sein sont des cancers très fréquents, le cancer de l'ovaire l'est beaucoup moins mais est plus létal. L'étiologie professionnelle de ces trois cancers reste peu connue. La littérature montre un lien entre le travail agricole et l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate, cependant, les familles chimiques et matières actives spécifiques restent encore peu explorées. Les cancers du sein et de l'ovaire sont beaucoup moins étudiés, cependant, des études épidémiologiques ont suggéré un lien entre le cancer du sein (organochlorés) et de l'ovaire (triazines) et l'utilisation de pesticides. AGRICAN est une des plus grandes études de cohorte sur la santé en milieu professionnel agricole, avec plus de 180 000 participants suivis depuis 2005. Le risque de cancer de la prostate (n=4 000) est apparu particulièrement élevé chez les éleveurs de bovins, ainsi que chez les cultivateurs de prairies, de tournesol et chez les arboriculteurs. Le risque de cancer de la prostate était également augmenté chez les agriculteurs exposés à l'aldrine, au chlordane ou à l'heptachlore pendant plus de 40 ans, et chez ceux présentant les scores d'exposition les plus élevés à l'aldrine, à l'HCH, à l'heptachlore et au dicofol. Le risque de cancer de l'ovaire (n=262) était plutôt diminué pour les femmes nées sur une exploitation élevant des porcs, et pour les cultivatrices de maïs, en revanche, le risque était augmenté pour les femmes, sans historique de prise de contraceptifs oraux, travaillant dans des élevages de cochons, et de volaille, effectuant le traitement des semences de pommes de terre ou travaillant en arboriculture. Il n'y avait pas d'association entre exposition directe aux triazines et cancer de l'ovaire, et une légère augmentation de risque pour l'exposition indirecte à l'atrazine ou la cyanazine. Pour le cancer du sein (n=1 800), les risques étaient différents selon le statut ménopausique des femmes. Chez les femmes avant ménopause, le risque était augmenté pour les éleveuses de bovin, de volaille et pour les viticultrices. Chez les femmes après ménopause, les risques étaient diminués chez les éleveuses de bovins, les cultivatrices de prairies, maïs, et blé, et les risques étaient augmentés chez les éleveuses de volaille, les viticultrices, les cultivatrices de betteraves, tournesol, légumes plein champs et serres. Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'exposition directe ou indirecte pour les analyses préliminaires effectuées entre le cancer du sein et les insecticides pyréthrinoïdes. Globalement, ces résultats renforcent les preuves d'un lien entre l'exposition professionnelle agricole et aux pesticides et le risque de cancer de la prostate. Les résultats trouvés pour le cancer du sein et le cancer de l'ovaire montrent l'importance de poursuivre les recherches sur les femmes dans le domaine agricole. Sur la base de ces résultats, il apparaît primordial de poursuivre les recherches ainsi que les efforts de santé publique pour réduire l'exposition des agriculteurs et agricultrices aux pesticides et autres nuisances en milieu agricole.

Mots-clés : cancer de la prostate, cancer de l'ovaire, cancer du sein, agriculture, pesticides, exposition professionnelle, cohorte, organochlorés, triazine

Occupational agricultural and pesticide exposure and risk of prostate, breast and ovarian cancer in the AGRiculture and CANcer cohort

Prostate and breast cancer are very frequent cancers. Ovarian cancer is less frequent but more lethal. The professional etiology of these cancers is not well known. Scientific literature has shown an association between farming, exposure to pesticides and prostate cancer, however chemical families and specific active substances have not been extensively explored. Breast and ovarian cancer have been less studied, however epidemiological studies have suggested an association between breast cancer (organochlorine) and ovarian cancer (triazines) and use of pesticides. AGRICAN is one of the largest cohort study on health in the agricultural sector with more than 180,000 participants followed since 2005. The risk of prostate cancer (n=4,000) was particularly high for cattle farmers, as well as for meadow farmers, sunflower farmers and for fruit growers. There was also an increased risk of prostate cancer for farmers exposed to aldrine, chlordane or heptachlore for more than 40 years, and for those who had the highest scores exposure for aldrine, HCH, heptachlore and dicofol. The risk of ovarian cancer (n=262) was lower for women born on a pig farm, as well as for corn farmers. However, there was an increased risk for women with no history of oral contraception use who worked on pig or poultry farms, who treated potato seeds and for fruit growers. There was no association between ovarian cancer and direct exposure to triazine, and an elevated risk of ovarian cancer for indirect exposure to atrazine or cyanazine. For breast cancer (n=1,800), the risk differed depending on menopause status. For pre-menopausal women, the risk was increased for cattle and poultry farmers, as well as for vine-growers. For post-menopausal women, the risk was decreased for cattle, meadow, corn and wheat farmers, and increased for poultry farmers, vine-growers, and beet and sunflower farmers as well as for vegetable growers (field and greenhouses). No association was found between direct or indirect exposure to pyrethrinoid insecticides and breast cancer in the preliminary analyses performed. Globally, these results provide data supporting the association between agricultural professional exposure and pesticides and prostate cancer. The results for breast and ovarian cancer highlight the need for further research on women in the agricultural sector. On the basis of these results, it seems essential to perform further research as well as development of public health programs to reduce pesticide exposure of farmers to pesticides and to other types of exposures in the agricultural sector.

Mots-clés : prostate cancer, ovarian cancer, breast cancer, farming, pesticides, occupational exposure, cohort, organochlorine, triazine

Sommaire

Introduction	19
Contexte.....	25
Partie 1. Le milieu agricole et ses expositions	27
A. L'agriculture en France.....	29
B. La mutualité sociale agricole (MSA) : le régime de protection sociale de la population agricole.....	32
C. Les expositions professionnelles en milieu agricole	34
D. Les pesticides	36
I. Définition	36
II. Réglementation	39
III. Classification à visée réglementaire	42
Partie 2. Présentation de la cohorte « Agricultural Health Study » (AHS)	43
A. Etats représentés	47
B. Populations représentées	47
C. Les questionnaires	48
D. Analyses	51
Partie 3. Pesticides et cancer.....	55
A. Les monographies du CIRC.....	57
B. Les expertises collectives de l'INSERM.....	59
Partie 4. Cancer de la prostate	63
A. Anatomie, histologie et classification	65
B. Epidémiologie du cancer de la prostate.....	68
I. L'incidence du cancer de la prostate	68
II. Mortalité par cancer de la prostate	75
III. Déterminants du cancer de la prostate	76
1. Déterminants sociodémographiques et habitudes de vie.....	76
a. Déterminants avérés.....	76
b. Déterminants suspectés.....	78
2. Déterminants professionnels	83
3. Déterminants professionnels agricoles	85
a. Bilan de la littérature sur agriculture et cancer de la prostate	85
b. Exposition aux pesticides	97
c. Matières actives spécifiques	109
Partie 5. Cancer de l'ovaire	123
A. Anatomie, histologie et classification	125
B. Epidémiologie descriptive du cancer de l'ovaire	128
C. Déterminants du cancer de l'ovaire	131
I. Déterminants non professionnels	132
1. Déterminants avérés	132
2. Déterminants suspectés	134
II. Déterminants professionnels.....	136
1. Déterminants professionnels avérés	136
2. Déterminants professionnels suspectés.....	136
III. Déterminants en milieu agricole.....	138
1. Activités agricoles.....	138
2. Exposition aux pesticides	140
Partie 6. Cancer du Sein	143
A. Anatomie, histologie et classification	145
B. Epidémiologie du cancer du sein	147

C.	Déterminants du cancer du sein	152
I.	Déterminants non professionnels	153
II.	Exposition aux pesticides et cancer du sein en population générale	160
III.	Déterminants professionnels.....	162
IV.	Déterminants agricoles.....	164
1.	Agriculture.....	164
2.	Activités et tâches agricoles	173
3.	Utilisation de pesticides	175
Partie 7.	Les mesures de l'exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques	185
A.	Mesures directes des expositions	187
B.	Mesures indirectes de l'exposition	188
I.	Calendriers professionnels.....	189
II.	Questionnaires sur les pesticides spécifiques.....	189
III.	Autres questionnaires basés sur des proxys.....	190
IV.	Expertise des expositions.....	190
V.	Utilisation de matrices cultures expositions	191
VI.	Autres méthodes de mesure indirectes.....	193
Objectifs.....	197	
Matériels et méthodes.....	201	
Partie 1. La cohorte AGRICAN	203	
A.	Constitution de la cohorte	205
B.	Données recueillies	206
I.	Les données générales, de santé et l'histoire reproductive	208
II.	Les données d'expositions agricoles.....	208
C.	Suivi de la cohorte.....	210
Partie 2. Mesure de l'exposition aux pesticides : la matrice culture-exposition PESTIMAT	213	
A.	Origine et objectifs de la matrice	215
B.	Construction des tables.....	216
C.	Table des insecticides organochlorés.....	219
I.	Table des insecticides pyréthrinoïdes.....	223
II.	Table des herbicides chloroacétanilides	225
III.	Table des herbicides triazines.....	227
Partie 3. Evaluation du rôle des expositions agricoles et aux pesticides sur le risque de cancers de la prostate, de l'ovaire et du sein	229	
A.	Méthode pour les analyses internes sur les activités et tâches agricoles.....	231
B.	Définition et évaluation de l'exposition aux pesticides dans AGRICAN grâce à la matrice PESTIMAT	235
I.	Score simplifié d'exposition aux pesticides (binaire)	235
II.	Durée d'utilisation de pesticides	237
III.	Définition et construction du score d'exposition directe	238
IV.	Construction et définition du score d'exposition indirecte	239
i.	Analyse statistique de l'exposition aux pesticides	240
V.	Définition et calcul de la latence	241
C.	Sélection des trois populations d'étude (prostate, ovaire et sein)	242
Résultats.....	245	
Partie 1. Description, incidence et mortalité dans la cohorte AGRICAN.....	247	
A.	Description de la cohorte AGRICAN	249
B.	Incidence et mortalité par cancer dans AGRICAN.....	250
Partie 2. Expositions professionnelles agricoles et cancer de la prostate	253	
A.	Description de la population d'étude des hommes pour les analyses portant sur le cancer de la prostate	255
I.	Description des cas de cancer de la prostate	255
II.	Description de la population d'étude	256
III.	Description des activités agricoles réalisées.....	258

B.	Associations entre activités agricoles et risque de cancer de la prostate (2005-2017)	265
I.	Analyses principales.....	266
1.	Elevages et des tâches associées.....	266
2.	Cultures et des tâches associées	271
II.	Analyses de sensibilité	274
C.	Associations entre cancer de la prostate et utilisation d'insecticides organochlorés (2005-2017).....	276
I.	Description de la table PESTIMAT des organochlorés	276
II.	Résumé des résultats et analyse avec latence.....	279
III.	Article 1: Occupational exposure to organochlorine insecticides and prostate cancer risk in AGRICAN 285	
D.	Associations entre cancer de la prostate et utilisation d'herbicides chloroacétanilides (2005-2017)	315
I.	Les herbicides chloroacétanilides	315
II.	Résumé des résultats de l'article Hippert et al. : Chloroacetanilide use and prostate cancer risk among agricultural French pesticide users in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort.....	317
Partie 3. Expositions professionnelles agricoles et cancer hormono-dépendant chez la femme		323
A.	Description de la population d'étude des femmes pour le cancer de l'ovaire et du sein	325
I.	Description des cas de cancer du sein et de la population d'étude	325
II.	Description des cas de cancer de l'ovaire.....	332
III.	Description des activités agricoles réalisées par les femmes	334
B.	Association entre cancer de l'ovaire et activités agricoles (2005-2017).....	341
I.	Résumé des résultats de l'article sur cancer de l'ovaire et expositions agricoles	341
II.	Article 2: Agricultural exposure and risk of ovarian cancer in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort	345
C.	Association entre cancer du sein et activités agricoles (2005-2017)	377
I.	Analyses principales.....	377
1.	Lien avec les élevages et tâches associées	377
2.	Lien avec les cultures et tâches associées	383
II.	Analyses de sensibilité	390
D.	Estimation de l'exposition directe et indirecte des femmes aux insecticides pyrethrinoïdes	392
I.	Description de la table PESTIMAT des insecticides pyrethrinoïdes	392
II.	Description des scores d'exposition des femmes aux pyrethrinoïdes.....	394
III.	Résultats préliminaires sur le lien entre cancer du sein et exposition directe et indirecte aux pyrethrinoïdes	397
Discussion		399
Partie 1. Forces et limites de la cohorte.....		403
A.	Schéma d'étude et population source	405
B.	Recueil des données de santé.....	406
C.	Participation	406
D.	Les données d'expositions professionnelles agricoles	407
I.	Données collectées	407
II.	Fiabilité des données collectées	408
III.	Estimation de l'exposition aux pesticides avec la matrice culture-exposition PESTIMAT	409
E.	Prise en compte de facteurs de confusion potentiels.....	410
F.	Analyses	412
G.	Valeurs manquantes	414
Partie 2. Discussion des résultats sur le cancer de la prostate		417
A.	Résumé des résultats	419
B.	Comparaison à la littérature	420
Partie 3. Discussion des résultats sur le cancer du sein et le cancer de l'ovaire		433
A.	Cancer de l'ovaire.....	435
I.	Résumé des résultats.....	435
II.	Comparaison à la littérature	436
B.	Cancer du sein	440

I.	Résumé des résultats.....	440
II.	Comparaison à la littérature	441
Partie 4.	Perspectives	451
A.	Apport de nouvelles données d'exposition.....	453
I.	Nouvelles données collectées dans les questionnaires de suivi.....	453
II.	Déterminants non-professionnels	453
III.	Expositions professionnelles agricoles	453
IV.	Exposition aux pesticides spécifiques	454
1.	Ajout d'information à la matrice PESTIMAT	454
2.	Expositions indirectes.....	454
3.	Prise en compte des corrélations entre les molécules	455
B.	Effets de santé.....	456
I.	Poursuite du suivi	456
II.	Prise en compte de l'hétérogénéité des cancers.....	456
Partie 5.	Conclusions	457
Bibliographie.....		461
Annexes		487
A.	Annexe 1 - Questionnaire d'inclusion - AGRICAN	489
B.	Annexe 2 - Questionnaire de suivi n°1 - AGRICAN	497
C.	Annexe 3 - Analyses de sensibilité pour les associations entre cancer de la prostate et activités et tâches agricoles - AGRICAN (2005-2017)	513
D.	Annexe 4 - Analyses de sensibilité pour les associations entre cancer du sein et les activités et tâches agricoles – AGRICAN (2005-2017).....	517

Liste des articles publiés ou en cours de soumission

○ **Articles issus du travail de thèse :**

- **Renier M**, Hippert J, Weiswald LB, Tual S, Meryet M, Guizard AV, Marcotullio E, AGRICAN group, Baldi I, Lebailly P. Agricultural exposure and risk of ovarian cancer in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort. (soumis dans International Journal of Epidemiology)
- **Renier M**, Hippert J, Weiswald LB, Tual S, Guizard AV, Marcotullio E, AGRICAN group, Baldi I, Lebailly P. Occupational exposure to organochlorine insecticides and prostate cancer risk in AGRICAN. (soumission prévue avant soutenance)
- Hippert J, **Renier M**, Guizard AV, Marcotullio E, AGRICAN group, Baldi I, Lebailly P. Chloroacetanilide use and prostate cancer risk among agricultural French pesticide users in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort. (soumission prévue avant soutenance)

○ **Autres articles publiés au cours de la thèse :**

- **Renier, M.**, Busson, A., Boulanger, M., Piel, C., Pons, R., Tual, S., Amadeo B, Meryet M, Marcotullio E, Clin B, Baldi I, AGRICAN group, Lebailly P. (2022). Agricultural exposure and risk of soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal sarcoma in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort. *International Journal of Cancer*.
- Pons, R., Boulanger, M., Tual, S., Busson, A., **Renier, M.**, Perrier, S., Levêque-Morlais N, Marcotullio E, Baldi I, Lebailly, P. (2021). Agriculture Exposure and Time to Pregnancy Among Women Enrolled in the French Prospective Cohort AGRICAN. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 63(5), 432-440.
- Tual, S., Busson, A., Boulanger, M., **Renier, M.**, Piel, C., Pouchieu, C., Pons R, Perrier S, Levêque-Morlais N, Karuranga P, Lemarchand C, AGRICAN group, Marcotullio E, Guizard AV, Monnereau A, Baldi I, Lebailly, P. (2019). Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. *Cancer Causes & Control*, 30(11), 1243-1250.
- Piel, C., Pouchieu, C., Carles, C., Beziat, B., Boulanger, M., Bureau, M., Busson A, Gruber A, Lecluse Y, Migault L, **Renier M**, Rondeau V, Schwall X, Tual S, AGRICAN group, Lebailly P, Baldi, I. (2019). Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN. *Environment international*, 130, 104876.

Liste des communications orales et affichées

○ Orales :

- **Renier M**, Baldi I, Tual S, Meryet M, Guizard AV, Marcotullio E, AGRICAN group, Lebailly P. Agricultural exposures and risk of ovarian cancer in the AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort. *EPICOH (Epidemiology in Occupational Health) congress, 25-28 October 2021, Montreal, Canada*
- **Renier M**, Lemarchand C, Tual S, Bureau M, Perrier S, Guizard AV, Marcotullio E, AGRICAN group, Baldi I, Lebailly P. Utilisation d'insecticides organochlorés et risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs de la cohorte AGRICulture et CANcer (AGRICAN). *Journée SFMT (Société Française de Médecine du Travail), 24 Septembre 2021, France*
- **Renier M**. Présentation du sujet de thèse « Expositions professionnelles aux pesticides et risque de cancer de la prostate, du sein et de l'ovaire au sein de la cohorte AGRICAN » en 3 minutes. *JED (Journée de l'Ecole Doctorale), 21-22 Mars 2019, Caen, France*

○ Affichées :

- **Renier M**, Hippert J, Molinié F, Guizard AV, Marcotullio E, AGRICAN group, Baldi I, Lebailly P. Agricultural exposure and risk of breast cancer in the AGRICAN cohort. *ICOH (International Congress on Occupational Health) congress, 6-10 February 2022, Melbourne, Australia.*
- **Renier M**, Lemarchand C, Tual S, Bureau M, Perrier S, Guizard AV, Marcotullio E, AGRICAN group, Baldi I, Lebailly P. Occupational exposure to organochlorine insecticides and prostate cancer risk in the AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort. *EPICOH (Epidemiology in Occupational Health) congress, 25-28 October 2021, Montreal, Canada*
- **Renier M**, Boulanger M, Busson A, Tual S, Marcotullio E, Clin B, Baldi I, AGRICAN group, Lebailly P. Agricultural exposure and prostate cancer risk in the AGRICAN cohort (2005-2015). *Journée de la Recherche Normande 2019, 19 novembre 2019. Caen, France.*
- **Renier M**, Boulanger M, Busson A, Piel C, Pouchieu C, Pons R, Tual S, Amadeo B, Marcotullio E, Clin B, Baldi I, AGRICAN group, Lebailly P. Agricultural exposure and risk of sarcomas in the AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort. *Journée de la Recherche Normande 2019, 19 novembre 2019. Caen, France.*
- **Renier M**, Boulanger M, Busson A, Piel C, Pouchieu C, Pons R, Tual S, Amadéo B, Marcotullio E, Clin B, Baldi I, AGRICAN group, Lebailly P, Lien entre expositions professionnelles agricoles et risqué de sarcomes dans la cohorte AGRICulture et CANcer (AGRICAN). *ADEREST (Association pour le Développement des Etudes et Recherches Epidémiologiques en Santé Travail), 14-15 Novembre 2019. Toulouse, France.*

Liste des tableaux

Tableau 1 - Fréquence de l'exposition aux principaux risques chimiques et biologiques en milieu agricole (enquête SUMER 2010).....	35
Tableau 2 - Classification des différentes organisations en fonction du niveau de preuve	42
Tableau 3 - Liste des molécules présentes dans les questionnaires d'inclusion de l'AHS	50
Tableau 4 - Les différents niveaux de classification du CIRC	58
Tableau 5 - Niveau de présomption du lien dans les expertises collectives INSERM de 2013 et 2021.....	59
Tableau 6 - Lien entre l'exposition aux pesticides et des pathologies chroniques chez l'enfant et chez l'adulte d'après les résultats des expertises collectives INSERM 2013 et 2021	60
Tableau 7 - Classification des cancers de la prostate (Source : OMS, 2004)	67
Tableau 8 - Classification du CIRC pour le cancer de la prostate selon le niveau de preuve (classifications volumes 1 à 130).....	84
Tableau 9 – Bilan des études sur le lien entre agriculture et cancer de la prostate selon la période de publication et la zone géographique	86
Tableau 10 – Critères de sélection des articles pour les méta-analyses portant sur le lien entre agriculture et cancer de la prostate	92
Tableau 11 - Critères de sélection des articles pour les méta-analyses portant sur le lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate.....	103
Tableau 12 - Bilan des études sur le lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate selon la période de publication et la zone géographique	108
Tableau 13 - Critères de sélection des articles pour la méta-analyse sur le lien entre exposition aux organochlorés et cancer de la prostate	110
Tableau 14 - Liste des agents cancérigènes avec indications suffisantes et avec indications limitées chez l'Homme pour le cancer de l'ovaire (CIRC, IARC).....	132
Tableau 15 - Liste des agents cancérigènes avec indications suffisantes ou limitées pour le cancer du sein (CIRC, IARC) (Vol 1 à 130).....	152
Tableau 16 - Cohortes historiques ayant étudié le lien entre agriculture, pesticides et cancer du sein..	167
Tableau 17 - Etudes cas-témoins étudiant le lien entre agriculture, pesticides et cancer du sein	170
Tableau 18 - Résumé des risques de cancer du sein chez les femmes d'applicateurs de pesticides qui utilisent des insecticides organophosphorés (Lerro, 2015).....	182
Tableau 19 - Présentation des objectifs de la thèse	200
Tableau 20 - Liste des molécules de la table des organochlorés PESTIMAT	220
Tableau 21 - Liste des molécules de la table des pyrethrinoïdes PESTIMAT	223
Tableau 22 - Liste des molécules de la table des chloroacétanilides PESTIMAT	225
Tableau 23 - Liste des molécules de la table des herbicides triazines PESTIMAT	227
Tableau 24 - Référence pour l'analyse principale pour chaque activité agricole	233
Tableau 25 - Description de la population de la cohorte AGRICAN à l'inclusion	249
Tableau 26 - Description des codes topographiques et morphologiques des cas de cancer de la prostate dans notre population d'étude.....	255
Tableau 27 - Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion	258
Tableau 28 - Répartition des activités agricoles et tâches réalisées dans notre population d'étude	259
Tableau 29 - Matrice des corrélations entre activités chez les hommes dans notre population d'étude (n= 71 355)	262
Tableau 30 - Lien entre prostate et activités d'élevage - AGRICAN (2005-2017)	267
Tableau 31 – Effet des tâches en élevage bovin selon les décennies sur le cancer de la prostate (2005-2017)	270

Tableau 32 - Lien entre cancer de la prostate et activités de grandes cultures - AGRICAN (2005-2017) .	271
Tableau 33 - Lien entre cancer de la prostate et les autres activités de cultures - AGRICAN (2005-2017)	273
Tableau 34 - Description de l'utilisation des molécules d'organochlorés selon la table PESTIMAT.....	278
Tableau 35 - Analyse de l'effet de l'exposition aux organochlorés (oui/non) sur le risque de cancer de la prostate avec un temps de latence de 20 ans.....	280
Tableau 36 - Risques de cancer de la prostate lié à l'utilisation des molécules d'organochlorés selon la décennie d'utilisation	282
Tableau 37 - Matrice des corrélations des scores des matières actives d'insecticides organochlorés	284
Tableau 38 – Description des utilisations des chloroacétanilides dans PESTIMAT ainsi que l'évaluation de la cancérogénicité des molécules par les agences Américaines, Européenne et le CIRC	316
Tableau 39 - Risques de cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux molécules d'herbicides chloroacétanilides les plus anciennes selon les déciles d'exposition	320
Tableau 40 - Coefficients de corrélation de Pearson entre les molécules d'herbicides chloroacétanilides	321
Tableau 41 - Description des codes topographiques des cas incidents de cancer du sein chez les femmes dans notre population.....	325
Tableau 42 - Description des codes morphologiques des cas incidents de cancer du sein chez les femmes dans notre population.....	326
Tableau 43 - Répartition du nombre de cas incidents de cancer du sein par année de diagnostic dans notre population	330
Tableau 44 - Description des codes topographiques et morphologiques des cas incidents de cancer de l'ovaire dans notre population	332
Tableau 45 - Activités et tâches réalisées chez les agricultrices de notre population d'étude	336
Tableau 46 - Matrice des corrélations entre activités chez les femmes dans notre population d'étude (n=59 226)	338
Tableau 47 - Effet des autres activités agricoles d'élevage, des durées et des tailles de cheptel sur le risque de cancer du sein chez les femmes - AGRICAN (2005-2017).....	382
Tableau 48 - Effet des autres activités agricoles de grandes cultures, des durées et des surfaces cultivées sur le risque de cancer du sein chez les femmes - AGRICAN (2005-2017)	388
Tableau 49 - Effet des tâches associées aux autres activités de cultures sur le risque de cancer du sein chez les femmes - AGRICAN (2005-2017).....	389
Tableau 50 - Description des utilisations des pyréthrinoïdes dans la table PESTIMAT ainsi que l'évaluation de la cancérogénicité des molécules par les agences Américaines, Européennes et le CIRC.....	393
Tableau 51 - Associations entre cancer du sein et exposition directe, indirecte et directe et indirecte aux insecticides pyrethrinoïdes.....	398
Tableau 52 - Tableau récapitulatif des résultats sur le cancer de la prostate et l'exposition aux organochlorés et comparaison avec la littérature – AGRICAN 2005-2017.....	428
Article 1 - Table 1 - Description of the study population by farming status, and exposure to organochlorine pesticides in our study population - AGRICAN (2005-2017).....	291
Article 1 - Table 2 - Summary of the carcinogenicity evaluations (IARC, EPA), hazard statements (ECHA) and registered uses and crop concerned in France of the OCs, AGRICAN	294
Article 1 - Table 3 - Exposure to OCs (ever/never & duration) and risk of prostate cancer in AGRICAN (2005-2017)	298
Article 1 - Table 4 - Age at first exposure and risk of prostate cancer by active ingredients - AGRICAN (2005-2017)	300

Article 2 - Table 1 - Characteristics of the study population and association with ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017)..... 357

Article 2 - Table 2 - Association between the 18 farming activities stratified by oral contraceptive use and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017) 358

Article 2 - Table 3 - Risk of ovarian cancer according to specific time-windows (puberty and menopause) and crops/ livestock in women who did not use oral contraception - AGRICAN (2005-2017)..... 361

Article 2 - Table 4 - Risk of ovarian cancer among all women and stratified by contraceptive use according to direct and indirect exposure to atrazine, simazine and cyanazine - (AGRICAN 2005-2017)..... 361

Liste des figures

Figure 1 - Superficie agricole utilisée dans l'Union Européenne (en millions d'hectares) (source: EUROSTAT)	29
Figure 2 - Evolution du nombre d'exploitations agricoles et de la SAU moyenne en France entre 1970 et 2020	31
Figure 3 - Orientation économique des exploitations en France en 2020 et l'évolution entre 2010 et 2020	31
Figure 4 - Proportion des salariés en élevage bovin et en viticulture exposés aux pesticides (enquête SUMER 2010)	36
Figure 5 - Classifications IRAC, FRAC et HRAC 2021.....	38
Figure 6 - Evolution des ventes (en tonnes) de pesticides en France de 1990 à 2019 (source : https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP).....	39
Figure 7 - Déroulement de l'étude AHS (adapté et traduit à partir de la figure disponible sur le site : https://aghealth.nih.gov/about/)	46
Figure 8 - Anatomie de la prostate (Source : https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/La-prostate).....	65
Figure 9 - Zones de la prostate (Source : Inflammation in prostate carcinogenesis (De Marzo et al., 2007) (traduit)).....	66
Figure 10 – Classification de d'Amico des cancers de la prostate localisés (Source : Guide ALD n°30 : Cancer de la prostate (2012) (ISBN : 978-2-11-128515-6)).....	68
Figure 11 - Taux d'incidence des cancers de la prostate dans le monde, standardisés (monde) sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	69
Figure 12 - Tendances des taux d'incidence ajustés sur l'âge par le SEER entre 1975 et 2018 chez les hommes selon leur origine ethnique (source : https://seer.cancer.gov/explorer , consulté le 21 janvier 2022)	71
Figure 13 – Evolution des taux d'incidence aux Etats-Unis par stade au diagnostic entre 2004 et 2018 (source : https://seer.cancer.gov/explorer , consulté le 21 janvier 2022).....	71
Figure 14 - Incidence et mortalité par cancer de la prostate en France de 1990 à 2015 (Source: Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Sante publique France, 2019. 372 p. http://www.santepubliquefrance.fr/)	73
Figure 15 - Taux de mortalité par cancer de la prostate dans le monde standardisé (monde) sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	75
Figure 16 - Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2015 pour le cancer de la prostate (Source: Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Sante publique France, 2019. 372 p. http://www.santepubliquefrance.fr/)	76
Figure 17 – Résultats des méta-analyses ayant étudié le lien entre agriculture et cancer de la prostate. 90	
Figure 18 – Croisement des références des 5 méta-analyses sur le cancer de la prostate et agriculture . 91	
Figure 19 - Croisement des références des 5 méta-analyses sur le lien entre cancer de la prostate et exposition professionnelle aux pesticides	101
Figure 20 - Résultats des méta-analyses ayant étudié le lien entre pesticides et cancer de la prostate . 102	
Figure 21 - Cancer de la prostate dans l'AHS (22 molécules du questionnaire en face à face).....	118
Figure 22 – Cancer de la prostate dans l'AHS (28 molécules de l'auto-questionnaire).....	119

Figure 23 - L'appareil reproducteur féminin	125
Figure 24 - L'origine des cancers de l'ovaire (Soong et al., 2019).....	126
Figure 25 - Taux d'incidence des cancers de l'ovaire dans le monde, standardisés sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	128
Figure 26 - Taux d'incidence des cancers de l'ovaire en Europe, standardisés sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	129
Figure 27 - Taux de mortalité par cancer de l'ovaire dans le monde standardisés sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	129
Figure 28 - Taux de mortalité par cancer de l'ovaire en Europe standardisés sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	130
Figure 29 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de l'ovaire par classe d'âge en France en 2018.	131
Figure 30 - La structure du sein (Source : https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein)	145
Figure 31 - Cancer canalaire in situ et infiltrant (Source : https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein)	146
Figure 32 - Nombre de nouveaux cas de cancer et répartition par type de cancer chez les femmes dans le monde en 2020 (GLOBOCAN 2020)	148
Figure 33 - Taux d'incidence des cancers du sein dans le monde, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	148
Figure 34 - Taux de mortalité par cancer du sein dans le monde, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	149
Figure 35 - Taux d'incidence des cancers du sein en Europe, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	149
Figure 36 - Taux de mortalité des cancers du sein en Europe, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)	150
Figure 37 - Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France métropolitaine en 2018 (Defossez G et al., 2019)	151
Figure 38 - Risque de cancer du sein en lien avec l'utilisation de pesticides par les femmes d'agriculteurs (Engel, 2005)	181
Figure 39 - Déroulement de l'étude AGRICAN.....	205
Figure 40 - Départements participant à l'étude AGRICAN.....	206
Figure 41 - Questionnaires, bulletins et différentes analyses réalisées dans AGRICAN.....	212
Figure 42 - Design général de la matrice culture-exposition PESTIMAT (Baldi et al., 2017)	216
Figure 43 - Principales sources pour la construction de la matrice PESTIMAT.....	216
Figure 44 - Extrait de la table PESTIMAT organochlorés, ongllet blé/orge.....	221
Figure 45 - Classification IRAC des insecticides par modes d'action.....	222
Figure 46 - Classification HRAC des herbicides selon leur mode d'action	226
Figure 47 - Définition de l'exposition d'une personne par rapport à une matière active sur une culture : exemple l'aldrine sur culture de blé/orge	236
Figure 48 - Calcul de la durée d'exposition d'un individu à une matière active sur une culture, puis quelle que soit la culture : Exemple individu A qui a utilisé des pesticides sur colza, pommes de terre et betteraves et de la dieldrine, utilisée sur ces 3 cultures.....	237
Figure 49 - Exemple calcul du score pour une matière active sur une culture pour chaque année d'utilisation	238
Figure 50 - Exemple de classement d'une personne en prenant en compte une latence de 20 ans.....	242
Figure 51 - Diagramme de flux des 3 populations d'études	243
Figure 52 - Répartition des cas de cancer de la prostate selon l'âge au diagnostic par tranches d'âge de 5 ans, AGRICAN 2005-2017.....	256
Figure 53 - Répartition du nombre de cas de cancer de la prostate par année de diagnostic	256

Figure 54 - Nombre de tâches effectuées selon l'élevage	263
Figure 55 - Nombre de tâches effectuées selon la culture	264
Figure 56 - Présentation des risques de cancers de la prostate liés à l'élevage bovins et aux tâches associées - AGRICAN (2005-2017).....	269
Figure 57 - Résumé des associations entre activités/tâches agricoles et le cancer de la prostate dans AGRICAN (2005-2017).....	276
Figure 58 - Evolution des scores de chaque molécule de chloroacétanilides entre 1950 et 2009	318
Figure 59 - Distribution des scores d'exposition des hommes de la cohorte aux herbicides chloroacétanilides et pour chaque molécule.....	319
Figure 60 - Répartition du nombre de cas incidents de cancer du sein selon l'âge au diagnostic dans notre population	327
Figure 61 - Répartition du nombre de cas incident diagnostiqués de cancer du sein selon l'année de diagnostic.....	327
Figure 62 - Répartition du nombre de cas de cancer de l'ovaire incidents selon l'âge au diagnostic dans notre population	333
Figure 63 - Répartition du nombre de cas de cancer de l'ovaire incidents par année de diagnostic dans notre population	333
Figure 64 - Nombre de tâches réalisées par les agricultrices selon l'élevage	339
Figure 65 - Nombre de tâches réalisées par les agricultrices selon la culture	340
Figure 66 - Résumé des associations entre activités/tâches agricoles et le cancer de l'ovaire dans AGRICAN chez les femmes n'utilisant pas de contraceptifs oraux (2005-2007).....	344
Figure 67 - Associations entre élevage bovin et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017).....	378
Figure 68 - Associations entre élevage de volailles et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017)	380
Figure 69 - Associations entre culture de prairie et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017)	384
Figure 70 - Associations entre viticulture et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017).....	386
Figure 71 - Résumé des associations trouvées entre cancer du sein et activités et tâches agricoles selon le statut ménopausique chez les femmes dans AGRICAN (2005-2017).....	391
Figure 72 - Boxplot des scores d'exposition (directe+indirecte) aux pyréthrinoïdes en viticulture	395
Figure 73 - Boxplot des scores d'exposition (directe+indirecte) aux pyréthrinoïdes en arboriculture	396
Figure 74 - Boxplot des scores d'exposition (directe+indirecte) aux pyréthrinoïdes quel que soit la culture	397
Figure 75 - Formules développées des molécules aldrine et dieldrine (PubChem)	425
Figure 76 - Formules développées des molécules DDD et DDT (PubChem)	426
Article 1 - Figure 1 - Description of score exposure (kg-years) for each OC under study, AGRICAN.....	295
Article 1 - Figure 2 - Risk of prostate cancer by decile of score exposure for 6 molecules of OCs - AGRICAN (2005-2017).....	299
Article 2 - Figure 1 - Association between breeding activities among women who did not use oral contraception and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017). *p-value<0.05; *p-value<0.20	359
Article 2 - Figure 2 - Association between crop growing activities among women who did not use oral contraception and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017). **p-value<0.05; *p-value<0.20	360

Liste des abréviations

AGRICAN	AGRIculture et CANcer
AHS	Agricultural Health Study
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CIRC/IARC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CRPM	Code Rural de la Pêche Maritime
DARES	Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et de la Statistique
DGT	Direction Générale du Travail
DRAF	Directions Régionales de l'Agriculture et de la Forêt
ECHA	<i>European Chemical Agency</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EPICENE	Epidemiologie du cancer et expositions environnementales
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FRAC	<i>Fungicide Resistance Action Comittee</i>
Francim	France Cancer Incidence et Mortalité
HAS	Haute Autorité de Santé
HRAC	<i>Herbicide Resistance Action Comittee</i>
IC	Intervalle de confiance
IRAC	<i>Insecticide Resistance Action Comittee</i>
MAA	Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIEHS	<i>National Institute of Environmental Health Sciences</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
PMR	<i>Proportionate Mortality Ratio</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i>
RNIPP	Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques
RR	Risque Relatif
SAU	Surface Agricole Utilisée
SIR	<i>Standardized Incidence Ratio</i>
SMR	<i>Standardized Mortality Ratio</i>
UIPP	Union des Industries de la Protection des Plantes
US-EPA	<i>US Environmental Protection Agency</i>
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
V	Coefficient V de Cramer

Introduction

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et le cancer du sein le plus fréquent chez la femme. Le cancer de l'ovaire est nettement moins fréquent mais présente une létalité bien plus élevée sans progrès majeurs ces dernières décennies. Ces cancers sont au cœur d'enjeux de santé publique. En effet, leur étiologie est encore mal connue. Le bilan de la littérature en milieu professionnel agricole est très différent entre ces trois cancers. Le cancer de la prostate a, lui, fait l'objet de nombreuses études en milieu professionnel, surtout par rapport à l'exposition aux pesticides en général, mais il existe peu d'études sur l'exposition à des matières actives spécifiques. Les études en milieu professionnel agricole se concentrent principalement chez les hommes, très peu d'études existent chez les femmes. Le cancer du sein est un cancer très étudié dans le cadre des expositions aux pesticides en population générale, surtout sur des molécules particulières comme le DDT. Malgré sa fréquence élevée, il n'a guère plus été étudié que le cancer de l'ovaire en milieu professionnel agricole.

Le lien entre le risque de cancer de la prostate et les expositions professionnelles aux pesticides est assez clair dans la littérature, mais les mécanismes et matières actives spécifiques demandent encore à être étudiés. En France, un tableau de reconnaissance de maladie professionnelle a récemment été créé pour l'exposition aux pesticides en milieu agricole (20 décembre 2021, Régime agricole tableau 61 « Cancer de la prostate provoqué par les pesticides »). Si l'exposition aux pesticides de manière générale est connue comme influant sur le risque de cancer de la prostate, il n'y a pour le moment pas de certitudes sur des matières actives spécifiques.

La présente thèse s'intéresse aux effets des expositions professionnelles agricoles et notamment aux pesticides dont deux familles de pesticides spécifiques et les cancers de la prostate, du sein et de l'ovaire dans la cohorte AGRiculture et CANcer. Elle fait suite à la thèse « Facteurs de risque de cancers hormono-dépendants en population agricole au sein de la cohorte AGRiculture et CANcer » soutenue par Clémentine Lemarchand en 2015 avec une durée de suivi des membres de la cohorte assez courte (5 années). Dans sa thèse, C. Lemarchand étudiait le lien entre cancer de la prostate et les expositions

agricoles (Lemarchand et al., 2016), approchant le lien avec l'utilisation de pesticides organochlorés en utilisant une version préliminaire de la matrice Pestimat (Baldi et al 2017) et entre cancer du sein et expositions agricoles.

Le contexte présenté ensuite se décomposera en plusieurs parties, une introduction du monde agricole et de ses expositions afin de voir dans quel contexte s'inscrit la population de la cohorte AGRICAN, une présentation d'une autre grande cohorte en milieu agricole, l'Agricultural health Study, afin de décrire cette population à laquelle nous pouvons régulièrement comparer nos résultats et qui fait également partie du consortium de cohorte agricole AGRICOH, une partie générale sur pesticides et cancer, afin de faire le bilan des classifications de certaines molécules et familles chimiques par rapport à nos cancers d'intérêts, 3 parties avec un focus sur chacun des cancers étudiés (prostate, ovaire et sein) et une dernière partie sur les mesures de l'exposition aux pesticides, afin de faire un bilan de ce qui existe dans les études épidémiologiques, les mesures de l'exposition ayant un rôle majeur dans la validité et la robustesse des résultats.

Nous avons donc ré-analysé le lien entre cancer de la prostate et expositions agricoles avec un suivi plus long en nous appuyant sur plus de 4 000 cas incidents. Nous avons approfondi l'analyse entre cancer de la prostate et expositions aux insecticides organochlorés en intégrant les paramètres de probabilité, de fréquence et d'intensité de la matrice Pestimat, permettant le calcul de scores d'expositions à chaque insecticide organochloré ayant été mis sur le marché en France métropolitaine. La seconde partie portait sur le lien entre cancer de l'ovaire et expositions agricoles. Ce cancer n'avait pas encore été étudié au sein de la cohorte AGRICAN. Enfin, nous avons mis à jour des résultats sur le lien entre cancer du sein et activités agricoles, le tout avec 6 années de suivi supplémentaires en nous appuyant sur 1 836 cancers du sein incidents. J'ai également commencé l'analyse des données liées à l'exposition professionnelle directe et indirecte aux pesticides de la famille chimique des pyréthriinoïdes toujours en utilisant la matrice

Pestimat et les paramètres, probabilité, fréquence et intensité chez les femmes en lien avec le cancer du sein.

Dans le cadre de mon doctorat, j'ai également eu l'occasion d'encadrer une étudiante de Master 2 de Santé Publique, Juliette Hippert, avec qui j'ai travaillé sur le lien entre cancer de la prostate et les pesticides de la famille chimique des chloroacétanilides. Je présente ces travaux dans la partie résultats sur le cancer de la prostate.

Contexte

Partie 1. Le milieu agricole et ses expositions

A. L'agriculture en France

La France a une place très importante à l'échelle européenne en ce qui concerne la production agricole. En effet avec plus de 61 milliards d'euros en 2016, elle était le premier pays producteur européen. De plus, en 2016, la France comptait 28 millions d'hectares de surface agricole utilisée (environ la moitié du territoire), sur les 174 millions d'ha en Europe, c'était la 1^{ère} surface agricole européenne (EUROSTAT, 2016). La France, l'Espagne, l'Allemagne et le Royaume-Uni représentaient, à eux quatre, la moitié de la surface agricole européenne (Figure 1).

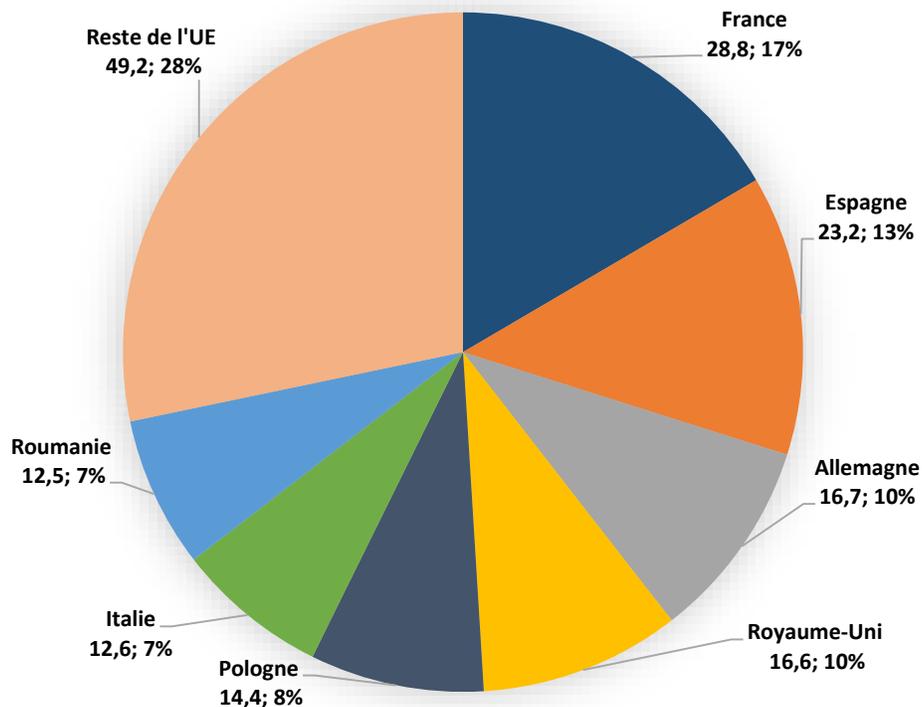


Figure 1 - Superficie agricole utilisée dans l'Union Européenne (en millions d'hectares) (source: EUROSTAT)

Cette première place s'expliquait par la dominance de certains secteurs de production agricoles français au niveau européen. En Europe en 2020, le cheptel bovin français était le plus important, et la France possédait également le 3^{ème} cheptel porcin et le 4^{ème} cheptel ovin. Elle était également le 2^{ème} producteur de lait de vache derrière l'Allemagne avec 25 millions de tonnes de lait produit en 2020. En ce qui concerne

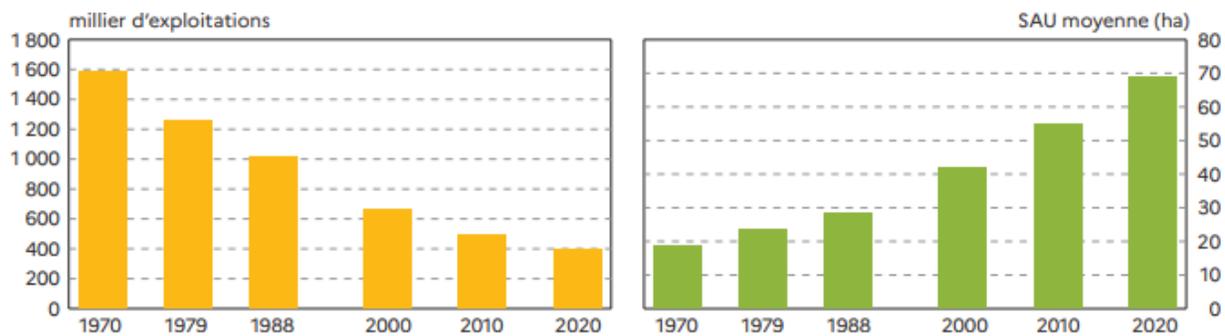
les cultures, la France était le 1^{er} producteur de céréales avec 71 millions de tonnes en 2019 soit 24% de la production européenne.

En France, le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation (MAA), ainsi que ses antennes régionales, les Directions Régionales de l'Agriculture et de la Forêt (DRAF) produisent des données sur le milieu agricole (AGRESTE). Le réseau de la statistique publique agricole élabore et diffuse de l'information et gère les relations avec des organismes statistiques nationaux, européens (EUROSTAT) et internationaux (FAO : Food and Agriculture Organization). Parmi les données produites, on peut compter un recensement agricole décennal dont la dernière publication date de 2021 (AGRESTE, 2020).

Au sens de l'AGRESTE, une exploitation agricole est une unité économique et de production répondant à plusieurs critères :

- Une activité agricole de production ou de maintien des terres dans de bonnes conditions agricoles et environnementales
- Atteint une certaine dimension, soit 1 hectare de surface agricole utilisée, soit 20 ares de cultures spécialisées, soit une production supérieure à un seuil (1 vache, 6 brebis...)
- Gestion courante et indépendante de toute autre unité

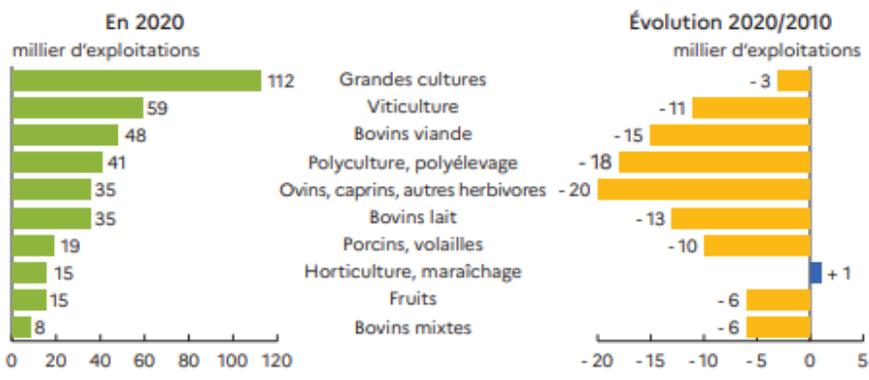
En 2020, la France métropolitaine comptait 389 000 exploitations agricoles, soit une baisse de 100 000 par rapport au dernier recensement en 2010. Cette tendance à la baisse était moins forte entre 2010 et 2020 que dans la décennie précédente (-2,3% vs -3%). Si le nombre d'exploitations agricoles était en baisse, la surface agricole utile s'est stabilisée à 26,7 millions d'hectares (-1% par rapport à 2010), les exploitations étaient donc moins nombreuses mais elles se sont agrandies (Figure 2). En effet, en 2020, elles faisaient en moyenne 69 hectares (ha), c'est 14 ha de plus qu'en 2010 et 27 ha de plus qu'en 2000. Cette augmentation des surfaces d'exploitation était plus marquée pour les éleveurs que pour les exploitations en production végétale : les surfaces moyennes des élevages de vaches laitières sont passées de 78 ha à 106 ha et celle des producteurs de céréales et oléo-protéagineux de 80 ha à 96 ha.



Champ : France métropolitaine, hors structures gérant des pacages collectifs.
 Source : Agreste - Recensements agricoles (résultats provisoires pour 2020)

Figure 2 - Evolution du nombre d'exploitations agricoles et de la SAU moyenne en France entre 1970 et 2020

L'agriculture française est représentée majoritairement par les grandes cultures. Les exploitations spécialisées en élevages étaient de moins en moins nombreuses entre 2010 et 2020 (-31%), la diminution étant encore plus marquée chez celles combinant plusieurs types d'élevage (exemple : à la fois des bovins laitiers et pour la production de viande), en revanche, les exploitations végétales étaient plus stables, avec même une augmentation du nombre d'exploitations maraîchères ou horticoles.



Champ : France métropolitaine, hors structures gérant des pacages collectifs.
 Source : Agreste - Recensements agricoles (résultats provisoires pour 2020)

Figure 3 - Orientation économique des exploitations en France en 2020 et l'évolution entre 2010 et 2020

B. La mutualité sociale agricole (MSA) : le régime de protection sociale de la population agricole

Au cours du XIX^{ème} siècle, les premières mutuelles locales sont apparues pour couvrir les agriculteurs en cas de destruction de leurs biens, de leurs récoltes, ou de perte de leur bétail. De ces premières mutuelles est née la branche des Assurances Mutuelles Agricoles (AMA), plus tard la branche sociale de la mutualité est arrivée avec l'institution des allocations familiales. C'est à partir de 1940, sous la tutelle du ministère de l'agriculture que la Mutualité sociale agricole (MSA) a été confirmée comme organisme de gestion des risques sociaux des assurés agricoles. La MSA est donc désormais le régime de protection sociale de la population agricole française, c'est un guichet unique qui gère la protection sociale globale et tout au long de la vie de ses ressortissants (santé, famille, retraite, accident du travail, maladie professionnelle etc.). Avec 5,4 millions de bénéficiaires, il s'agit du deuxième régime de protection sociale en France après le régime général de la sécurité sociale.

Les activités relevant du régime agricole sont précisées par le Code Rural de la Pêche Maritime (CRPM) (article L722-1 pour les non-salariés et article L722-20 pour les salariés). On peut distinguer différents types d'activités :

- Les activités agricoles :
 - Exploitations comportant des cultures et des élevages
 - Exploitations de dressage, d'entraînement, haras
 - Tout établissement réalisant la transformation, le conditionnement et la commercialisation des produits agricoles (si cela prolonge l'acte de production)
 - Structures d'accueil touristique
- Les activités liées au milieu agricole :
 - Entreprises de travaux agricoles
 - Travaux forestiers, entreprises de travaux forestiers

- Etablissements de conchyliculture et de pisciculture et établissements assimilés ainsi que les activités de pêche maritime à pied professionnelle, sauf pour les personnes qui relèvent du régime social des marins
- Les activités du secteur tertiaire :
 - Organismes de mutualité agricole, caisses de crédit agricole mutuel, chambres d'agriculture, sociétés d'intérêt collectif agricole, sociétés agricoles diverses
 - Etablissements d'enseignement et de formation professionnelle agricole privés

On peut compter de nombreux secteurs d'activités relevant du régime agricole, les affiliés à la MSA ne sont donc pas uniquement des personnes travaillant dans des exploitations agricoles. Au 1^{er} janvier 2020, la MSA comptait 5,4 millions de ressortissants, dont environ 1,2 millions d'actifs. Parmi ces actifs, il y avait une majorité de salariés (60%) mais également 40% de non-salariés.

Les actifs non-salariés comprennent une majorité de chefs d'exploitations ou d'entreprises, et une partie moins importante de conjoints et d'aides familiaux :

- Parmi les chefs d'exploitation, on peut distinguer les chefs d'exploitation à titre exclusif (vivant uniquement de leur activité agricole), les chefs d'exploitation à titre principal (exerçant plusieurs activités, mais leur principale source de revenus reste l'activité agricole) et les chefs d'exploitation à titre secondaire (exerçant plusieurs activités, l'activité agricole n'étant pas la principale source de revenus)
- Les conjoints sont affiliés en tant que non-salariés, s'ils sont des collaborateurs
- Les aides familiaux sont des membres de la famille (frères, sœurs, père, mère ou enfant de l'exploitant ou du conjoint), de plus de 15 ans et vivant sur l'exploitation, qui participent au travail sur l'exploitation sans être salariés. Le conjoint n'est pas compté comme aide familial puisqu'ils sont affiliés en tant que non-salariés (point au-dessus) Depuis 2006, ce statut ne peut être conservé que pour une durée de 5 ans.

D'après les données de la MSA, la part d'aide familiaux diminue avec les années (0,5% en 2011 et 0,2% en 2020). Parmi les actifs recensés, 59% avaient un secteur d'activité dans la production agricole, 15% dans les organismes de service, 10% dans la coopération et 16% dans d'autres activités. Les salariés sont plutôt

des hommes (62% en 2018). Les femmes, elles, sont plus nombreuses dans le secteur tertiaire agricole (65%). Pour les chefs d'exploitation, 25% sont des femmes, et elles sont en moyenne plus âgées que les hommes.

C. Les expositions professionnelles en milieu agricole

Les expositions en milieu professionnel font l'objet de questionnements depuis le 19^{ème} siècle. En France, la Direction Générale du Travail (DGT) et la Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et des Statistiques (DARES) ont initié en 1987 une enquête destinée à aider à l'évaluation des expositions aux risques professionnels, l'enquête SURveillance Médicale des Expositions des salariés aux Risques professionnels (SUMER). Cette enquête transversale a pour objectif de cartographier les expositions aux risques professionnels des salariés et de contribuer à l'amélioration de leur état de santé. Les enquêtes sont menées tous les 7 ans, sur plus de 50 000 salariés de différents régimes. Les expositions sont récoltées par auto-questionnaires, sur les expositions ayant eu lieu avant l'enquête (ces questionnaires ne retracent pas l'histoire professionnelle). En ce qui concerne le milieu agricole, la MSA a participé à 3 de ces enquêtes, une en 1994, en 2003 et en 2010. Une nouvelle enquête SUMER a eu lieu en 2017, pour le moment seul des résultats préliminaires sont disponibles. Nous allons donc développer les résultats trouvés par l'enquête précédente, en 2010. Les résultats de celle-ci, menée entre 2009 et 2010 ont été publiés en 2014 dans le bulletin SUMER AGRICOLE 2010. Pour cette étude, le questionnaire a été proposé à 3 366 salariés agricoles, dont 2 701 ont répondu. Parmi eux, 780 travaillaient dans le secteur « culture-élevage », les autres travaillant dans le secteur forestier, coopératives, artisanat etc. Les personnes regroupées dans le secteur « culture-élevage » étaient divisées en 9 sous-catégories : cultures spécialisées, champignonnières, élevage spécialisé de gros animaux, élevage spécialisé de petits animaux, entraînement/dressage/haras, conchyliculture, marais salant, culture et élevages non spécialisés, viticulture. Ces salariés étaient majoritairement des hommes (64%), avec un âge moyen de 39 ans.

Une partie de l'enquête a été consacrée aux différents risques chimiques et biologiques en milieu agricole. On peut citer par exemple, les carburants, les pesticides, les gaz d'échappement, les poussières, la silice ou encore les moisissures. Le Tableau 1 présente les fréquences d'exposition aux principaux risques chimiques et biologiques en milieu agricole selon le domaine agricole concerné.

Tableau 1 - Fréquence de l'exposition aux principaux risques chimiques et biologiques en milieu agricole (enquête SUMER 2010)

	Culture- élevage (n=780)	Bovins lait (n=53)	Céréales (n=54)	Viticulture (n=197)
Risque chimique				
Carburants (hors essence automobile)	17,1	34,6*	31,5*	7,6
Pesticides (fongicides, herbicides, insecticides, autres)	14,0	ND	ND	67,5
Gaz d'échappement diesel	7,7	27,5*	12,3	2,6
Eau de javel	5,9	26,0*	2,1	2,6
Fumées de soudage	5,0	14,6*	12,1*	ND
Huiles synthétiques	4,0	9,9	3,2	ND
Poussières minérales (hors silice, ciment, fibres)	3,3	14,6*	9,2	1,1
Ciment	2,8	17,1*	7,6	ND
Bases fortes	2,7	11,6*	ND	ND
Essence automobile	2,7	4,7	2,4	ND
Tensio-actifs	2,7	10,1*	3,7	ND
Huiles minérales entières	2,5	9,8*	8,0	ND
Gaz d'échappement autre que diesel	2,2	4,1	0,6	2,5
Acides minéraux	1,8	23,3*	1,5	ND
Silice cristalline	1,7	6,7*	3,4	1,1
Poussières de bois	1,3	3,2	2,9	<1
Ammoniac et solutions aqueuses	1,3	5,6*	2,1	ND
Risque biologique				
Activités au contact d'un réservoir animal	32,7	94,9*	18,1	ND
Activité exposant aux poussières végétales	14,4	30,1*	8,3	ND
Activités exposant aux poussières animales	7,5	41,5*	1,4	ND

Source : bulletins enquête SUMER 2010 (disponibles sur le site : <https://ssa.msa.fr/document>); ND : non disponible dans les bulletins trouvés ; * :

différence significative par rapport à l'ensemble « culture-élevage »

L'intensité et la durée d'exposition n'étaient pas disponibles pour toutes les nuisances et n'ont donc pas été incluses dans le tableau. Les fréquences renseignées dans le tableau ont été données sur de faibles effectifs, et ne concernent que les salariés agricoles. On peut néanmoins observer une multitude d'expositions à différents agents chimiques et biologiques et qui peuvent différer selon le type d'activité

effectuée. On peut observer notamment que 17% des salariés agricoles sont exposés à des carburants (fuel, gazole, kérozène...) et ce chiffre monte à 35% des salariés de l'élevage bovin et 32% chez les cultivateurs de céréales, alors que ces expositions concernent 8% des viticulteurs. Les expositions aux pesticides concernent 14% des salariés agricoles en « culture-élevage » globalement, mais 67,5% des salariés en viticulture étaient exposés à au moins un pesticide. Les salariés viticoles sont déclarés plus exposés aux pesticides que les salariés en élevage bovin, les salariés viticoles sont plus exposés aux herbicides qu'aux fongicides ou insecticides (Figure 4).

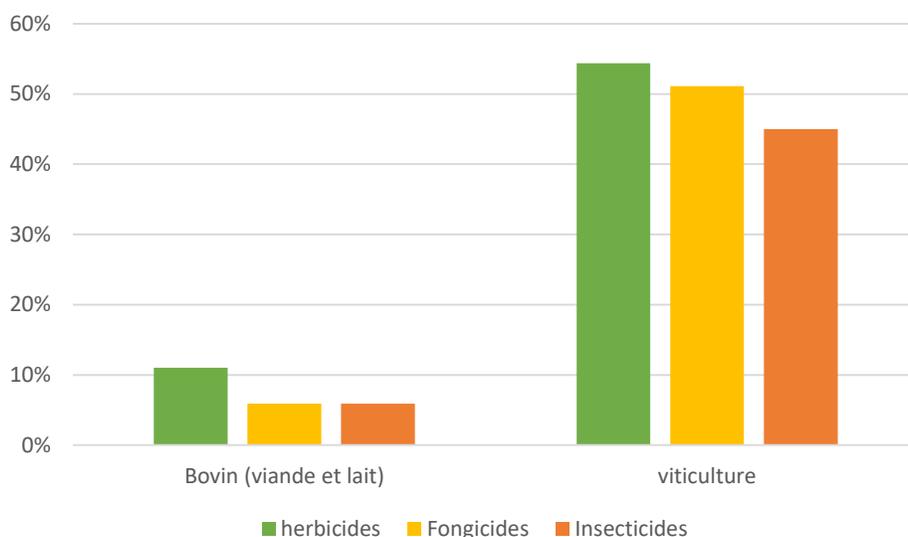


Figure 4 - Proportion des salariés en élevage bovin et en viticulture exposés aux pesticides (enquête SUMER 2010)

D. Les pesticides

I. Définition

Les pesticides sont définis par la FAO (Food and Agriculture Organization) comme « toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs ou à réguler la croissance des plantes » (*Terms and definitions P | Pesticide Registration Toolkit | Food and Agriculture Organization of the United Nations, s. d.*). Il existe en réalité plusieurs types de produits regroupés sous ce terme de « pesticides », répondant à des réglementations européennes différentes. On peut compter

les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les médicaments vétérinaires et produits à usage humain. Chacune de ces catégories de produit a sa propre réglementation et un même produit peut avoir plusieurs réglementations dans des catégories différentes.

Les produits phytopharmaceutiques sont des substances naturelles ou chimiques avec des fonctions et des propriétés diverses. On peut les regrouper selon le type d'usage, souvent par rapport à leur cible. On retrouve alors 3 catégories principales : les herbicides, les insecticides et les fongicides. Les herbicides sont destinés à lutter contre les mauvaises herbes ou à freiner la croissance des végétaux, les insecticides sont principalement utilisés pour éliminer les insectes ou les larves se nourrissant des cultures et les fongicides éliminent les champignons qui peuvent empêcher la croissance ou tuer des végétaux. On peut retrouver à l'intérieur de ces catégories différents modes d'action, et différents regroupements de molécules selon leurs propriétés chimiques. Il existe 3 classifications pour ces 3 catégories de pesticides : HRAC pour les herbicides (<https://hracglobal.com/>), IRAC pour les insecticides (<https://irac-online.org/>) et FRAC pour les fongicides (<https://www.frac.info/>) établis par les « Herbicide Resistance Action Committee », « Insecticide Resistance Action Committee » et « Fungicide Resistance Action Committee » (Figure 5). Ces classifications nous donnent la diversité des modes d'actions et une idée du nombre de substances actives par mode d'action qui existent actuellement sur le marché. Elles comportent également des informations sur les mécanismes d'action de ces substances, ce qui peut permettre de mieux comprendre comment elles peuvent impacter certains effets sur la santé humaine.

HRAC Mode of Action Classification 2021

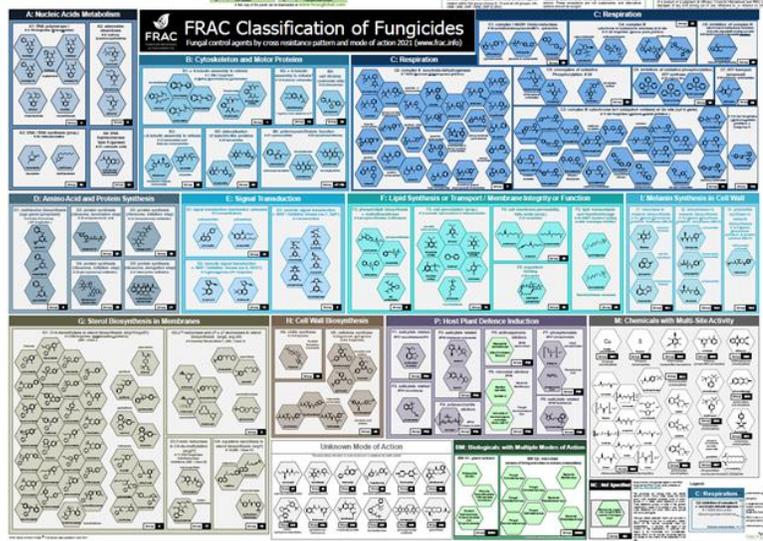
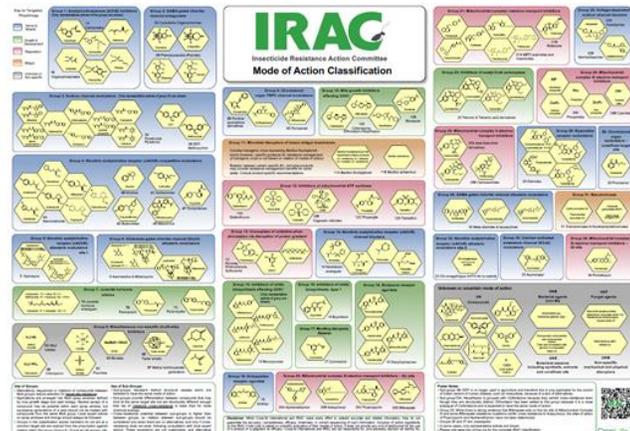
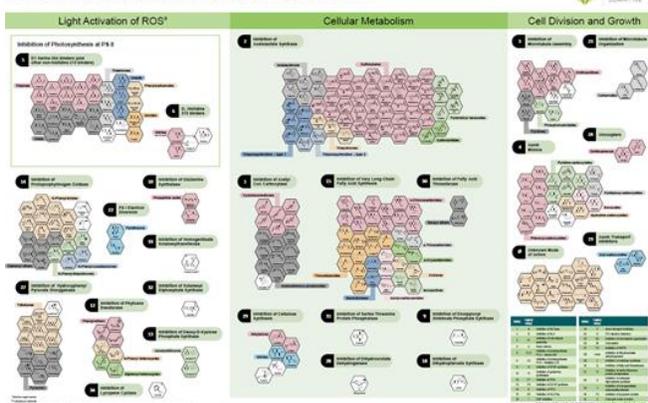


Figure 5 - Classifications IRAC, FRAC et HRAC 2021

On peut recenser plus de 100 familles chimiques, plus de 1000 substances actives et plus de 10 000 spécialités commerciales, qui ont toutes des particularités chimiques différentes, des cibles différentes et des modes d'actions différents.

Les produits phytopharmaceutiques, que l'on appelle plus communément les « pesticides agricoles » sont utilisés en agriculture afin de lutter contre des organismes nuisibles aux cultures, aux semences etc. L'utilisation des pesticides en agriculture s'est développée à partir des années 1930 et n'a cessé d'augmenter depuis, en particulier au 20^{ème} siècle. Aujourd'hui, les plus gros consommateurs de pesticides dans le monde sont la Chine (1 773 676 tonnes vendues), les USA (407 779 tonnes vendues) et le Brésil

(377 176 tonnes vendues) (source : <https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP>). La France est un des pays les plus gros consommateurs de pesticides en Europe (85 072 tonnes vendues), mais c'est aussi le pays avec la plus grande surface agricole utilisée. En effet, rapporté à la surface agricole, la France ne fait pas partie des 3 plus grands consommateurs de pesticides en Europe. En France, la vente de pesticides a augmenté jusque dans les années 2000, a diminué ensuite et a tendance à stagner depuis les 3 dernières années (Figure 6). Cette diminution des ventes peut s'expliquer par une réelle baisse de l'utilisation des pesticides, mais peut-être également liée à l'interdiction de certaines molécules utilisées avec un fort dosage, et à l'utilisation de nouvelles molécules avec un dosage plus faible. Ce qui n'engendre pas nécessairement moins d'effet sur la santé des populations.

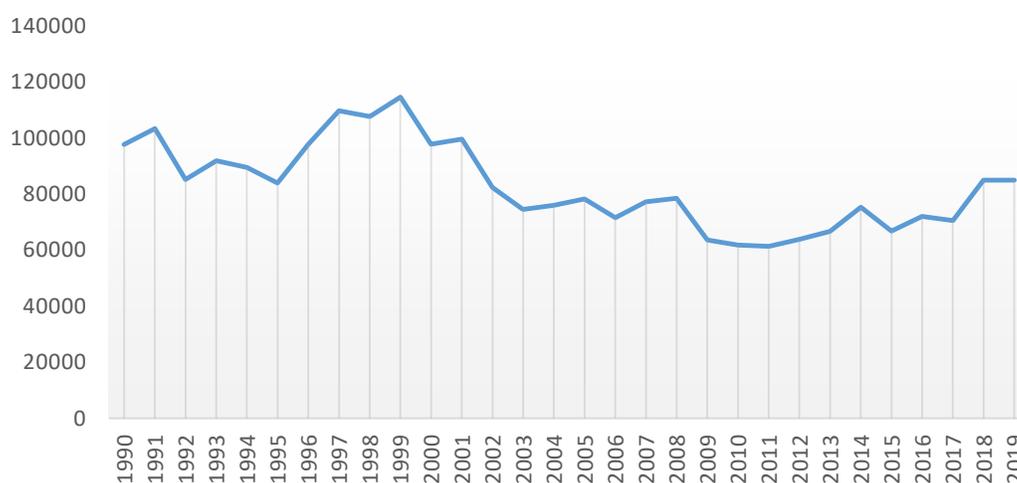


Figure 6 - Evolution des ventes (en tonnes) de pesticides en France de 1990 à 2019 (source : <https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP>)

II. Réglementation

L'autorisation de mise sur le marché et l'utilisation des produits phytopharmaceutiques dans l'Union européenne sont régies par le règlement CE/1107/2009. Ce règlement contient une procédure complète d'évaluation des risques et d'autorisation pour les substances actives et les produits contenant ces substances.

Pour être utilisés en France, les produits phytopharmaceutiques doivent avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM), cette autorisation se fait en deux temps. Dans un premier temps, il faut avoir l'autorisation au niveau de l'Union européenne. L'industrie pharmaceutique qui veut commercialiser une matière active remet une analyse de risque à l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire), qui décide de l'inscription ou non de la substance active dans la liste des substances actives approuvées dans l'Union européenne (annexe du règlement UE/540/2011), cette décision s'appuie sur l'évaluation réalisée par les Etats membres.

Une fois que l'industrie a obtenu l'autorisation au niveau de l'Union européenne, elle doit faire une demande au niveau français pour chaque spécialité commerciale qu'elle veut faire autoriser. Depuis Juin 2011, l'évaluation ne se fait plus pour chaque état membre mais par zone géographique, la France fait partie de la zone Sud (avec la Bulgarie, la Grèce, l'Espagne, l'Italie, Chypre, Malte et le Portugal). Les industriels souhaitant demander une autorisation déposent un dossier auprès de l'un des états membres d'une zone. Si l'autorisation est validée par cet état membre, elle s'applique à tous les pays de la zone. En France, c'est l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui se charge de l'analyse des risques. Le dossier du produit doit garantir son efficacité, sa non toxicité vis-à-vis de la culture concernée et son innocuité vis-à-vis de l'applicateur, du consommateur et de l'environnement. La liste des produits phytopharmaceutiques autorisés en France est répertoriée dans une base de données gérée par l'ANSES et accessible en ligne (<https://ephy.anses.fr/>).

L'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée de 10 ans, à l'issue de laquelle il faudra déposer une nouvelle demande d'autorisation. L'ANSES réévalue le dossier, en prenant en compte les nouvelles connaissances scientifiques et les données de terrain afin de renouveler ou non l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le cadre de la directive européenne de développement durable, le plan ECOPHYTO a été initié en 2008 lors du Grenelle de l'environnement, une série de rencontres politiques dont l'objectif était de fixer la position de la France en matière environnementale, vers une transition écologique. Ce premier plan, nommé « ECOPHYTO 2018 » avait pour objectif principal la réduction de 50% de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques d'ici 2018. Malheureusement, les ventes de pesticides ont augmenté entre 2009 et 2015, le plan ECOPHYTO a donc été revu en 2015 avec de nouveaux objectifs. Le plan ECOPHYTO II, avait pour ambition de réduire de 25% l'utilisation de pesticides d'ici 2020 puis de 50% d'ici 2025. Une nouvelle fois en 2018, l'objectif de 25% de réduction d'ici 2020 n'était pas atteint, motivant un nouveau plan : le plan ECOPHYTO II+. Ses objectifs reprennent ceux du précédent : réduire de 50% l'utilisation de pesticides d'ici 2025, mais également sortir du glyphosate d'ici 2022 au plus tard pour l'ensemble de ses usages. Le glyphosate est une substance active encore autorisée en 2021 dans une vingtaine de spécialités commerciales.

Dans le plan ECOPHYTO de 2008, un nouveau dispositif a été mis en place afin d'assurer la formation des professionnels concernés par les produits pharmaceutiques (utilisateurs, distributeurs et conseillers) pour une utilisation responsable des pesticides, que ce soit au niveau de l'environnement ou de la santé humaine. Ce dispositif se nomme le « CERTIPHYTO » (Certificat individuel produits phytopharmaceutiques). Nominatif, il atteste de connaissances suffisantes pour utiliser les produits en sécurité et de manière efficiente. L'obtention d'un Certiphyto est désormais indispensable pour l'utilisation de pesticides dans le cadre professionnel. Pour obtenir le Certiphyto, le professionnel doit en faire la demande, il existe 3 voies d'accès au certificat :

- Sur diplôme obtenu dans les 5 ans précédant la demande
- Formation intégrant la vérification des connaissances
- Réussite d'un test de connaissance d'une durée d'1 heure 30

Une fois le certificat obtenu il est valable 5 ans et peut être renouvelé selon les mêmes voies d'accès que pour l'obtention.

III. Classification à visée réglementaire

A l'échelle internationale, plusieurs instances ont été créées dans le but d'évaluer les pesticides avant leur autorisation de mise sur le marché, parmi lesquelles l'US-EPA (US-Environmental Protection Agency) aux Etats-Unis, et l'ECHA (Agence Européenne des Produits Chimiques) et l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des aliments) dans l'Union européenne. Les deux agences européennes (EFSA et ECHA), jouent un rôle différent mais complémentaire pour l'évaluation des substances actives, l'une est responsable de l'évaluation des dangers des substances (ECHA), l'autre évalue les risques des expositions à ces substances (EFSA). L'évaluation des dangers réalisés par l'ECHA est donc complétée par l'évaluation des risques de l'EFSA. Ces instances réglementaires se basent toutes sur le même schéma pour évaluer les substances : des experts recourent des publications scientifiques, des études épidémiologiques chez l'homme, des études chez l'animal et des études mécanistiques, pour évaluer la dangerosité des agents chimiques.

Elles ont cependant des façons différentes de classer les agents chimiques par rapport à leur cancérrogénicité. Ainsi il existe 5 niveaux de preuve selon l'US-EPA, et 3 niveaux de preuve pour l'ECHA. Le Tableau 2 présente les différentes classifications pour ces deux instances.

Tableau 2 - Classification des différentes organisations en fonction du niveau de preuve

Organisation	Classement de la cancérrogénicité	Niveau de preuve
ECHA	1A Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est avéré (H350 : peut provoquer le cancer)	Suffisantes chez l'Homme
	1B Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est supposé (H350 : peut provoquer le cancer)	Suffisantes chez l'animal
	2 Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme (H351 : susceptibles de provoquer le cancer)	Insuffisantes chez l'Homme ou l'animal
US-EPA	A Cancérogènes pour l'Homme	Suffisantes chez l'Homme
	B Cancérogènes probables pour l'Homme	Suffisantes chez l'animal et limitées chez l'Homme (B1) ou preuves insuffisantes ou inadéquates chez l'Homme (B2)
	C Possiblement cancérogènes pour l'Homme	Limitées chez l'animal et limitées, insuffisantes ou inadéquates chez l'Homme
	D Inclassables au regard de la cancérrogénicité pour l'Homme	Inadéquates chez l'Homme et chez l'animal
	E Probablement non cancérogènes pour l'Homme	Données adéquates chez l'animal ou chez l'Homme et l'animal

Partie 2. Présentation de la cohorte « Agricultural Health Study » (AHS)

Dans le contexte mondial, les études de cohorte sont intéressantes dans le domaine professionnel agricole et l'exposition aux pesticides, s'agissant d'une exposition rare, les cohortes professionnelles nous permettent d'avoir une bonne puissance statistique pour étudier cette exposition en lien avec des maladies chroniques. En effet, pour le cancer de la prostate, du sein et de l'ovaire, il n'existe pas, contrairement aux hémopathies malignes, de consortium d'études cas-témoins étudiant le lien entre cancer et l'agriculture et/ou les pesticides. Avant AGRICAN, une grande cohorte en milieu agricole a été créée aux Etats-Unis, la cohorte AHS.

L'AHS est une grande cohorte prospective nord-américaine initiée en 1993 par une collaboration entre le National Cancer Institute (NCI), le National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) et l'US Environmental Protection Agency (EPA). Son recrutement s'est fait dans deux états : la Caroline du nord et l'Iowa (M. C. Alavanja et al., 1996).

Les principaux objectifs de la cohorte sont :

- 1) identifier et quantifier les risques de cancer (hommes/femmes, blancs/minorités ethniques), associés à l'exposition directe aux pesticides et à d'autres agents agricoles ;
- 2) évaluer les risques sur la santé autres que le cancer, notamment la neurotoxicité, les effets sur la reproduction, les effets immunologiques, les maladies respiratoires, les maladies rénales, la croissance et le développement ;
- 3) évaluer les risques de maladie chez les conjoints et les enfants d'agriculteurs qui peuvent résulter d'un contact direct avec les pesticides et les produits chimiques agricoles utilisés à la maison, sur les pelouses et dans les jardins, ou d'un contact indirect, comme la dérive de pulvérisations, le lavage des vêtements de travail ou encore la contamination des aliments et de l'eau ;
- 4) évaluer les expositions agricoles professionnelles et non professionnelles actuelles et passées au moyen de questionnaires de suivi et d'une surveillance environnementale et biologique ;

- 5) étudier la relation entre les expositions agricoles, la présence de biomarqueurs d'exposition, l'effet biologique et les facteurs de susceptibilité génétique pertinents pour la cancérogénèse ;
- 6) identifier et quantifier les risques de cancer et d'autres maladies associés à divers facteurs sociodémographiques et habitudes de vie (habitudes alimentaires, activité physique, consommation d'alcool et de tabac etc.).

L'étude a été conduite en plusieurs phases : l'inclusion de 1993 à 1997, la phase 2 de 1999 à 2003, la phase 3 de 2005 à 2010, la phase 4 de 2013 à 2015 et la phase 5 depuis 2019 est toujours en cours (Figure 7). A chaque phase correspondent des questionnaires de suivi.

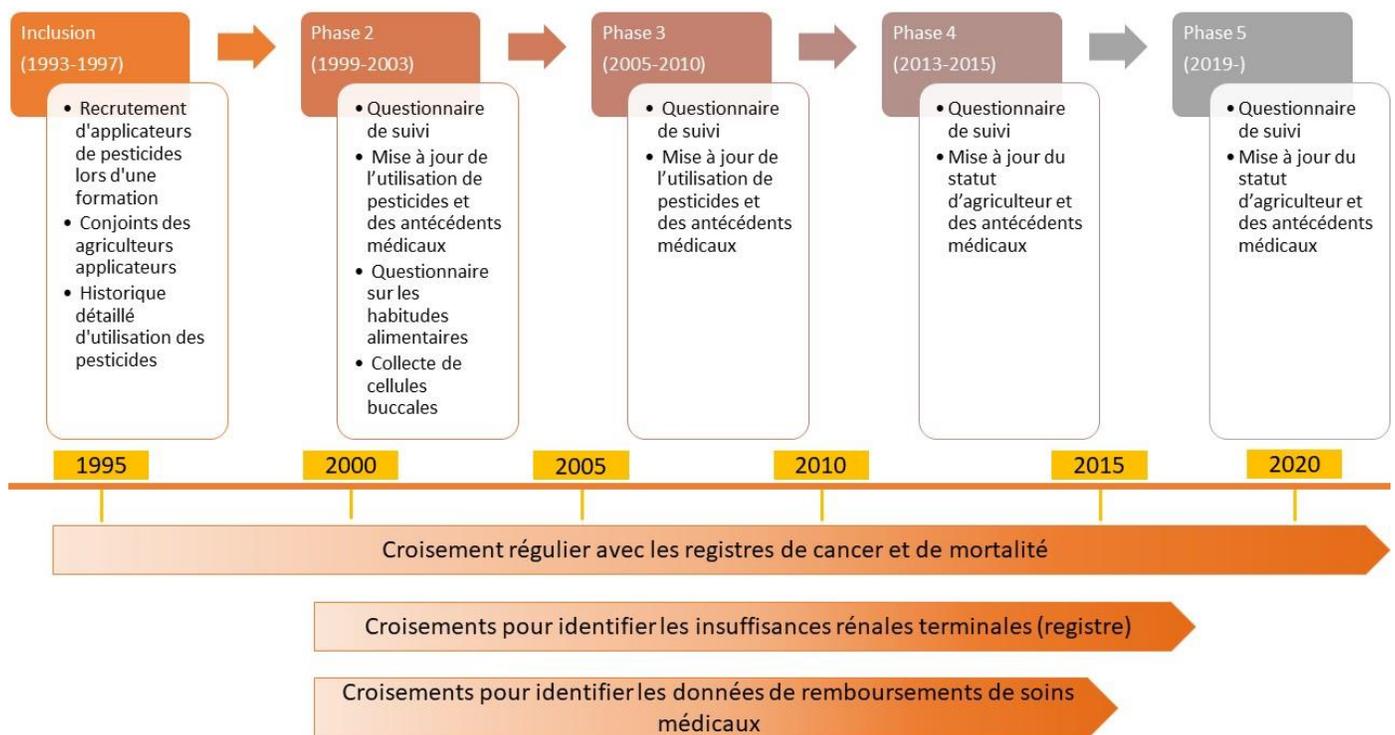


Figure 7 - Déroulement de l'étude AHS (adapté et traduit à partir de la figure disponible sur le site : <https://ahealth.nih.gov/about/>)

A. Etats représentés

Les deux états représentés sont l'Iowa et la Caroline du Nord. Dans ces deux états, l'agriculture est dominée par la culture de maïs, de soja et les prairies. Certaines cultures sont également spécifiques à l'un ou l'autre de ces Etats, comme l'avoine et la luzerne dans l'Iowa et le tabac, l'arachide, le coton et le concombre en Caroline du Nord. Par rapport aux données de recensement agricole, les agriculteurs de l'AHS semblent représenter des exploitations agricoles plus grandes et qui déclarent utiliser plus fréquemment des pesticides, les exploitations de l'AHS et du recensement sont cependant comparables en terme d'activités agricoles (C. F. Lynch et al., 2005).

B. Populations représentées

Aux Etats-Unis d'Amérique, l'US-EPA classe les pesticides comme pesticides à usage restreint (RUP) ou pesticides à usage général. Les pesticides à usage restreint ne peuvent pas être achetés et utilisés par le grand public, ils sont jugés comme pouvant causer des effets négatifs sur l'environnement et sur la personne qui les utilise sans précaution. La loi fédérale exige depuis les années 1980 que toute personne qui applique ou supervise l'utilisation de pesticides à usage restreint (RUP) soit certifiée conformément aux règlements de l'EPA (Environmental Protection Agency) et aux lois des Etats. Les applicateurs de pesticides privés et commerciaux doivent donc suivre une formation concernant l'application « correcte et efficace » des pesticides, leur permettant, après une évaluation, d'obtenir leur licence (valable 3 ans). Le recrutement des participants a eu lieu pendant les formations de 1993 à 1997 dans l'Iowa et de 1994 à 1996 en Caroline du Nord. Dans l'Iowa, les applicateurs privés et commerciaux suivent les mêmes sessions de formation, l'AHS a donc pu inclure à la fois des applicateurs privés et des applicateurs commerciaux dans cet Etat. En revanche, en Caroline du Nord, les sessions sont séparées, l'AHS a donc inclus uniquement des applicateurs privés. L'inclusion a permis le recrutement de plus de 89 000 participants, parmi lesquels on peut compter une majorité d'applicateurs privés, quelques applicateurs

commerciaux et des conjoints d'applicateurs privés. Dans l'Iowa 31 877 applicateurs privés ont été inclus (82% de participation), et 21 067 applicateurs privés en Caroline du Nord (85% de participation) ainsi que 32 345 de leurs conjoint(e)s. Ont également été inclus, 4 916 applicateurs commerciaux, provenant uniquement d'Iowa, qui sont principalement employés dans des entreprises utilisant des pesticides mais qui n'appliquent pas nécessairement des pesticides eux-mêmes. Les participants provenaient donc plutôt d'Iowa (60%), les applicateurs privés et commerciaux étaient majoritairement des hommes (97%), et au contraire, les épouses des applicateurs privés étaient majoritairement des femmes (99%).

C. Les questionnaires

La phase d'inclusion (phase 1) a eu lieu de 1993 à 1997 (Figure 7). Dans le questionnaire d'inclusion (21 pages) les questions portant sur les expositions agricoles concernaient principalement les secteurs agricoles représentant leur principal revenu au cours des 12 derniers mois. Le questionnaire d'inclusion rempli en face à face, comportait des informations sur l'utilisation de 22 pesticides. Chaque applicateur privé se voyait également remettre 3 auto-questionnaires à remplir au domicile : un pour les applicateurs, un pour la santé des femmes et de la famille et un pour les conjoints. Dans le questionnaire rempli à domicile par les applicateurs, des informations sur l'utilisation de 28 autres pesticides étaient recueillies. Ainsi, à l'inclusion, l'information sur l'utilisation de 50 pesticides était disponible (Tableau 3) : 18 herbicides, 22 insecticides, 6 fongicides et 4 fumigants. Pour les 22 pesticides du questionnaire en face à face (10 herbicides, 9 insecticides, 1 fumigant et 2 fongicides), il était demandé des informations sur la réalisation du mélange ou de l'application au cours de la vie (oui/non), le nombre d'années d'application (≤ 1 , 2-5, 6-10, 11-20, 21-30 et > 30 ans), le nombre de jours moyen de traitement par an (< 5 , 5-9, 10-19, 20-39, 40-59, 60-150 et > 150), la décennie de première utilisation de ce pesticide (avant 1960, dans les années 1960, 1970, 1980, 1990) et l'utilisation au cours de la dernière année. Pour les 28 autres pesticides, seule l'utilisation au cours de la vie était demandée pour le premier questionnaire mais les mêmes

informations étaient disponibles dans le questionnaire à compléter à domicile. Des données complémentaires, comme la manipulation de pesticides, le matériel utilisé pour l'application, les procédures de nettoyage des équipements d'application, l'hygiène personnelle, la fréquence de remplacement des gants de protection, étaient présentes dans le questionnaire à remplir à domicile. Alors que la participation au questionnaire au moment de l'inclusion était d'environ 80%, 40% des applicateurs de l'étude ont répondu à ce questionnaire à remplir à domicile soit 32% de ceux initialement ciblés.

Tableau 3 - Liste des molécules présentes dans les questionnaires d'inclusion de l'AHS

Nom de la molécule	% d'exposés à l'inclusion	Type de questionnaire à l'inclusion	Type de pesticide
Alachlore	53%	Questionnaire en face à face	Herbicides
Atrazine	68%		
Cyanazine	40%		
Dicamba	53%		
2,4-D	ND ¹		
EPTC	20%		
Glyphosate	76%		
Imazethypyr	42%		
Metolachlor	47%		
Trifluralin	51%		Insecticides
Carbofuran	25%		
Chlorpyrifos	41%		
Coumaphos	8%		
Dichlorvos	10%		
Fonofos	20%		
Permethrine	24%		
Terbufos	37%		
Trichlorfon	ND		
Captane	9%		Fongicides
Chlorothalonil	8%	Fumigant	
Methyl bromide	14,6%		
Butylate	27%	Auto-questionnaire	Herbicides
Chlorimuron-ethyl	ND		
Metribuzin	Non précisé		
Paraquat	22%		
Pendimethalin	Non précisé		
Petroleum oil	ND		
2,4,5-T	ND		
2,4,5-TP	ND		
Aldicarb	ND		
Aldrine	17%		
Chlordane	14%		
Carbaryl	Non précisé		
Diazinon	22%		
Dieldrine	6%		
DDT	24%		
Heptachlore	24%		
Lindane	17%		
Malathion	62%		
Parathion	ND		Fongicides
Phorate	Non précisé		
Toxaphene	48%		
Benomyl	ND		
Maneb/mancozeb	ND		
Metalaxyl	ND		
Ziram	ND		
Aluminium phosphide	ND		
Ethylene dibromide	ND		
CCI4/CS2	ND		

¹ND : pas de publication associée

Il y a ensuite eu des questionnaires de suivi lors des différentes phases. La phase 2 a eu lieu 5 ans après le début du suivi (1999-2003). Il y avait un questionnaire pour les applicateurs commerciaux, un questionnaire sur les pratiques culinaires, sur l'historique du régime alimentaire, différents questionnaires sur la santé des femmes, un questionnaire sur la santé des hommes, un sur l'utilisation de pesticides pour les applicateurs privés et un sur l'utilisation de pesticides pour les conjoints. Pour les questionnaires sur les pesticides utilisés, il n'y avait pas d'informations sur d'autres pesticides que ceux des questionnaires de la phase 1 (inclusion). Le taux de participation pour la phase 2 était de 67%. La phase 3 a eu lieu dans la continuité de la phase 2 (2005-2010), elle concernait uniquement les applicateurs privés, et le questionnaire était le même pour les applicateurs que pour les conjoints. Environ 60% des applicateurs éligibles et 66% des conjoints ont terminé cette phase.

Pour la phase 4 (2013-2015), les questionnaires étaient soit téléphoniques soit auto-administrés et assistés par ordinateur. Les questions concernaient principalement la mise à jour du questionnaire d'inclusion sur des co-variables importantes comme le statut agricole, le tabagisme et les antécédents familiaux.

Une phase 5 est en cours (2019-2021), les questionnaires de la phase 5 actualisent des données sur la santé, sur le statut agricole et les facteurs liés au mode de vie.

D. Analyses

Plusieurs types d'analyses sont réalisées au sein de l'AHS. Certains articles ont été publiés sur l'incidence et la mortalité dans l'AHS en comparaison à la population générale. On compte à ce jour, 3 publications sur l'incidence à 10, 15 et 20 ans de suivi (M. C. Alavanja et al., 2005; Koutros et al., 2010; Lerro et al., 2019) et 3 publications sur la mortalité (M. C. Alavanja et al., 2005; Waggoner et al., 2011; Shrestha et al., 2019).

De nombreuses autres publications concernent principalement les expositions aux pesticides, par rapport à la liste des 50 pesticides présents dans les questionnaires de la phase 1. L'exposition à chacune des molécules du questionnaire a été étudiée en lien avec le risque de cancer ou de pathologies grâce à différents indicateurs. Le premier était l'utilisation de la molécule (oui/non), le second était le nombre de jours cumulés d'utilisation au cours de la vie et la fréquence d'utilisation, en nombre de jours par an. Un score d'intensité a également été créé pour estimer l'exposition professionnelle aux pesticides par une méthode quantitative (Dosemeci et al., 2002 amendé en 2010 et 2011), et également plus récemment pour estimer l'exposition non professionnelle aux pesticides (Deziel et al., 2019). L'algorithme utilisé pour estimer l'exposition professionnelle aux pesticides est : « Intensity level » = (Mix + Appl + Repair) * PPE (Mix =mixing status ; Appl = application method ; Repair = repair status ; PPE = Personal Protective Equipment use), pour le questionnaire d'inclusion. Un autre algorithme, plus développé, a été créé pour les répondants au questionnaire « applicateur » (auto-questionnaire à domicile), « Intensity level » = [(Mix * Enclosed) + (Appl * Cab) + Repair + Wash] * PPE * Repl * Hyg * Spill (Cab = Tractor with enclosed cab and/or charcoal filter ; Wash= Status of washing pesticide equipment after application ; Repl = Replacing old gloves; Hyg = Personal hygiene changing into clean clothes and washing hands or taking bath/shower; Spill = changing clothes after spill) (Dosemeci et al., 2002). Ce score permet de pondérer le nombre de jours d'exposition sur la vie, permettant d'étudier l'effet de la durée d'exposition et les éventuelles relations dose-effet. Dans l'algorithme principal le plus utilisé, 4 facteurs sont pris en compte : la préparation de pesticides, l'application de pesticides, la réparation des équipements et le port d'équipements de protection individuels. Pour l'application de pesticides, les scores sont différents selon le matériel avec lequel l'application est effectuée en fonction du type de pesticides (herbicides, insecticides sur cultures, insecticides sur animaux, fongicides, fumigant). Ce score est en général découpé en quartiles et les risques des différents cancers sont calculés pour chacune de ces modalités. Certaines

publications se sont focalisées sur un cancer en particulier, c'est le cas pour le cancer de la prostate et également pour le cancer du sein chez les femmes (conjointes d'applicateurs privé pour la majorité).

L'AHS a publié un très grand nombre d'articles propres à la cohorte, mais également plusieurs articles ancillaires à la cohorte (projet biothèque avec ADN, études longitudinales, étude de validation des données de santé etc.) Nous ne présenterons pas la totalité des résultats dans le cadre de cette thèse mais les résultats de mortalité, incidence et effet des pesticides sur les cancers seront présentés dans les parties suivantes concernant le contexte épidémiologique de chacun des cancers étudiés (cancer de la prostate, du sein et de l'ovaire).

Partie 3. Pesticides et cancer

Dès les années 1960, les premières études épidémiologiques ont été publiées sur les potentiels effets sur la santé des personnes exposées aux pesticides. Le nombre d'études a augmenté de manière importante sur les 50 dernières années, permettant aujourd'hui d'aboutir à des évaluations des liens entre pesticides et santé basées sur des expertises collectives et pluridisciplinaires, notamment celles menées dans le cadre des monographies du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), mais aussi en France par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) en 2013 (INSERM, 2013) puis en 2021 (INSERM, 2021).

A. Les monographies du CIRC

Dans les années 1970, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), créé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a commencé à organiser l'évaluation de la cancérogénicité d'agents chimiques, comprenant des pesticides. Depuis, ces évaluations sont régulièrement publiées sous la forme de monographies dans lesquelles les agents sont classés selon leur cancérogénicité. L'ordre de priorité d'évaluation des agents chimiques se base sur l'existence d'une exposition chez l'homme et la suspicion de l'effet cancérogène de cette exposition. Depuis 1971, on peut compter plus de 1 000 substances évaluées parmi lesquelles plus de 200 ont été classées cancérogènes certaines (Catégorie 1) ou probables (Catégorie 2) pour l'homme, dont 26 pesticides (Tableau 4).

Tableau 4 -Les différents niveaux de classification du CIRC

Classement de la cancérogénicité	Niveau de preuve	Classés	Pesticides évalués
		Monographies 1 à 131	
1 L'agent est cancérogène pour l'Homme	Suffisantes chez l'Homme	121 agents	Arsenic Pentachlorophenol Lindane*
2A L'agent est probablement cancérogène pour l'Homme	Limitées chez l'Homme et suffisantes chez l'animal	90 agents	DDT* Captafol Dibromure d'éthylène Aldrine* Dieldrine* Diazinon Glyphosate Malathion
2B L'agent est possiblement cancérogène pour l'Homme	Limitées chez l'Homme et insuffisantes chez l'animal ou inadéquates chez l'Homme et limitées/inadéquates chez l'animal	322 agents	Chlordane* Toxaphène* 2,4,6-trichlorophénol (TCP) Aramite Chlorophenoxy herbicides Hexachlorocyclohexanes* Chlorothalonil Dichlorvos Heptachlore* Hexachlorobenzène Méthylmercure Mirex Nitrofène Oxyde de propylène Non-arsenical insecticides
3 L'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme	Inadéquates chez l'Homme et limitées/inadéquates chez l'animal	498 agents	Dicofol* Permethrine* Simazine* 2-phényl phénol Aminotriazole ou amitrole Captane Deltamethrine* Fenvalerate* Éthylène Fluometuron Manèbe Thirame Zirame Propylène Methoxychlore*
4 L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme	Suffisantes preuves d'absence de cancérogénicité chez l'Homme et l'animal	1 agent	

*Pesticides étudiés dans cette thèse

Parmi les 60 pesticides étudiés dans cette thèse (insecticides organochlorés et pyréthriinoïdes et herbicides chloroacétanilides et triazines) 13 ont été évalués par le CIRC. Ainsi, le lindane a été classé cancérigène avéré, le DDT, l'aldrine et la dieldrine ont été classés cancérigènes probables et le toxaphène, le HCH, l'heptachlore et le chlordane ont été classés cancérigènes possibles.

B. Les expertises collectives de l'INSERM

En France, l'évaluation du risque de l'utilisation de pesticides pour la santé a fait l'objet de deux expertises collectives de l'INSERM, la première a été publiée en 2013, la seconde en 2021 avec une mise à jour des connaissances et une extension à d'autres maladies non analysées lors de la précédente expertise. L'objectif principal de ces expertises collectives est d'apporter un éclairage scientifique afin d'aider les décisions en santé publique. Un groupe d'experts de différents domaines (épidémiologie, toxicologie, toxicologie) ont effectué une analyse critique de la littérature. Ils ont conclu ensuite sur le niveau de présomption de lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de pathologies chroniques (comme les cancers), et également la survenue d'effet d'une exposition précoce chez le fœtus et le jeune enfant. Si les études disponibles le permettaient, des familles chimiques ou des matières actives ont pu être identifiées en lien avec certaines pathologies. Les niveaux de présomption utilisés ont été les mêmes dans les deux expertises (Tableau 5).

Tableau 5 - Niveau de présomption du lien dans les expertises collectives INSERM de 2013 et 2021

Présomption du lien		Association statistiquement significative montrée par :
(++)	FORTE	Une méta analyse de bonne qualité OU plusieurs études de bonne qualité et d'équipes différentes
(+)	MOYENNE	Au moins une étude de bonne qualité
(±)	FAIBLE	<u>Les études ne sont pas de qualité suffisante OU sont incohérentes entre elles OU n'ont pas la puissance statistique suffisante pour permettre de conclure à l'existence d'une association</u>

Les expertises collectives de 2013 et 2021 ont conclu à des liens forts pour un certain nombre de pathologies en lien avec l'exposition aux pesticides. Chez l'adulte, l'expertise de 2013 avait conclu à un lien fort avec les lymphomes non hodgkiniens, le myélome multiple, le cancer de la prostate et la maladie de Parkinson. L'évolution des connaissances et l'ajout de nouvelles pathologies à l'expertise ont permis de conclure en 2021 à un niveau de présomption fort également pour les troubles cognitifs et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Chez l'enfant, une présomption forte de lien a été établie entre l'exposition aux pesticides de la mère pendant la grossesse et le risque chez l'enfant de leucémie, de malformations congénitales, de tumeurs cérébrales ou de troubles du comportement.

Tableau 6 - Lien entre l'exposition aux pesticides et des pathologies chroniques chez l'enfant et chez l'adulte d'après les résultats des expertises collectives INSERM 2013 et 2021

	Fort (++)	Moyen (+)	Faible (±)
Chez l'adulte	Lymphomes Non Hodgkiniens	Leucémies	Lymphome de hodgkin
	Myélome multiple	Tumeurs cérébrales	Cancer testicule
	Cancer de la prostate	Maladie d'Alzheimer	Mélanome
	Maladie de Parkinson	Anxiété/dépression	Sclérose latérale amyotrophique
	Troubles cognitifs*	Sein (DDT enfance)*	
	BPCO, Bronchite chronique*	Rein et Vessie*	
		Sarcomes des Tissus Mous*	
		Pathologies thyroïdiennes*	
Chez l'enfant	Malformations congénitales	Morts fœtales	Neuro-développement
	Leucémies (mère)	Leucémie (père-préconception)*	
	Tumeurs cérébrales	Troubles du spectre autistique*	
	Troubles du comportement de type internalisé*	Altérations des capacités motrices, cognitives et sensorielle (expo environnementale)*	
	Altérations capacités motrices, cognitives et sensorielles (expo professionnelle)*		

*nouvelles pathologies associées dans l'expertise de 2021

Cancer de la prostate

La présomption d'un lien entre le cancer de la prostate et l'exposition professionnelle aux pesticides avait été jugée forte dès l'expertise collective INSERM de 2013, sans distinction de famille chimique ou de matière active particulières. Elle concernait les professionnels impliqués dans l'agriculture, dans l'application de pesticides et les ouvriers d'usines de production. Depuis 2013 il y a eu peu de nouveaux apports sur des substances actives spécifiques. Dans l'AHS, le lien avec le fonofos a été confirmé. On retrouve également dans la littérature un lien avec les organophosphorés notamment pour les formes agressives du cancer de la prostate, et chez les hommes ayant des antécédents familiaux. Pour le cancer de la prostate, la dernière expertise a conclu à une présomption forte de lien avec l'exposition au chlordécone (population générale), et une présomption moyenne de lien avec l'exposition à l'aldrine (cancer agressif), au DDE (population générale), au coumaphos (avec antécédents familiaux), au fonofos (avec antécédents familiaux), au malathion (cancer agressif), au terbufos (cancer agressif), au carbofuran (avec antécédents familiaux) et à la perméthrine (avec antécédents familiaux).

Cancer du sein

Pour le cancer du sein, l'expertise collective INSERM de 2013 avait conclu qu'il n'était pas possible d'établir une présomption de lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue de cancer du sein. Dans l'expertise de 2021, il n'y avait pas d'éléments supplémentaires permettant de changer cette conclusion, mais certaines études de l'AHS montraient que l'exposition à certains organophosphorés était associée à la survenue de cancer du sein, ces résultats demandant à être confirmés. La dernière expertise mettait aussi en avant le fait que beaucoup d'études épidémiologiques se focalisaient sur des expositions professionnelles à l'âge adulte, or pour le cancer du sein des fenêtres d'exposition (comme l'adolescence, la ménopause...) pourraient jouer un rôle et demanderaient à être explorées spécifiquement.

Partie 4. Cancer de la prostate

A. Anatomie, histologie et classification

La prostate est une glande de l'appareil reproducteur masculin. Elle est située en dessous de la vessie et devant le rectum. Elle entoure l'urètre, canal qui part de la vessie et qui traverse la prostate et le pénis pour permettre l'évacuation de l'urine et du sperme (Figure 8). Elle est de la forme et de la taille d'une noix, chez le jeune adulte elle fait environ 3cm de haut et 4cm de large, et a un poids moyen de 20g et son volume augmente avec l'âge.

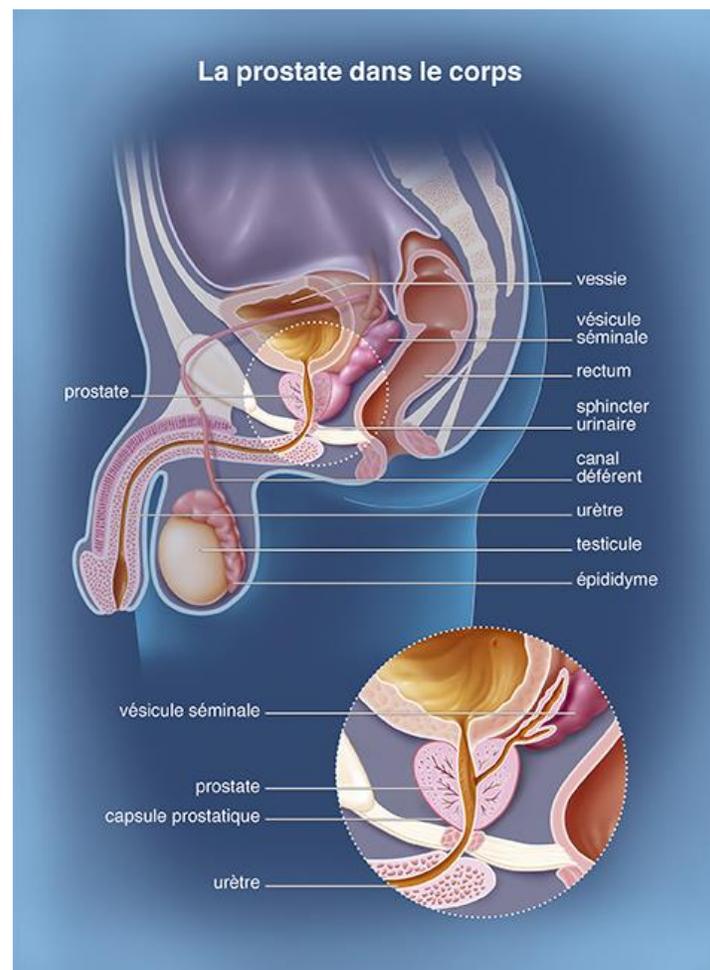


Figure 8 - Anatomie de la prostate (*Source* : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/La-prostate>)

La prostate est entourée par une capsule, ce n'est pas une glande homogène, elle est composée de 4 zones, toutes susceptibles d'être le siège du développement d'un cancer (Figure 9). Les différentes zones

de la prostate ont été décrites à l'origine dans l'article de Mc Neal en 1968 et sont toujours utilisées pour les classifications. La zone périphérique, constitue 70% de la prostate, c'est l'endroit où la majorité des cancers de la prostate se développent. La zone de transition est située autour de l'urètre, elle représente 5% du volume prostatique. Elle est le siège du développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et seuls 10% des cancers de la prostate s'y développent. La zone centrale entoure la zone de transition, elle représente 25% de la prostate, elle est également rarement le siège de cancer de la prostate, moins de 5% des cancers s'y développent. Il existe également deux autres zones, la zone fibromusculaire et la région glandulaire péri-urétrale, qui constituent moins de 1% de la prostate.

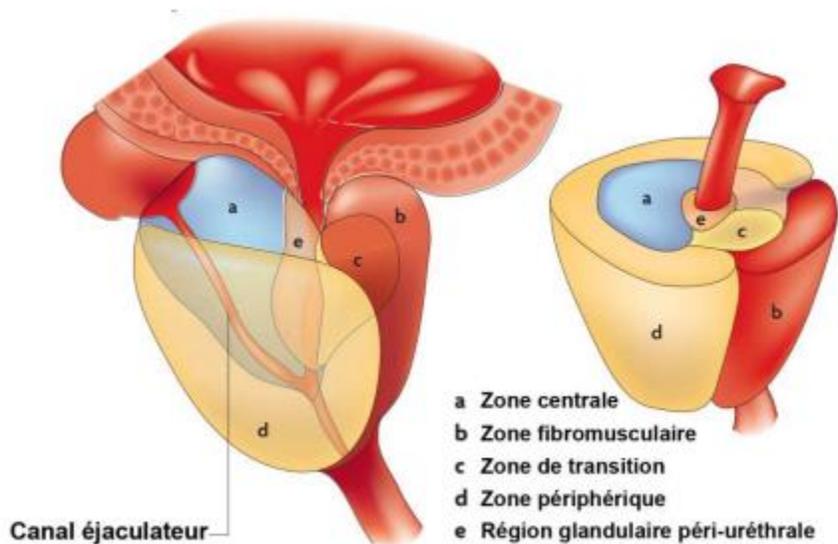


Figure 9 - Zones de la prostate (Source : *Inflammation in prostate carcinogenesis* (De Marzo et al., 2007) (traduit))

La prostate permet la production du liquide prostatique, ce liquide fait partie de la composition du sperme. Ce sont les vésicules séminales qui produisent la majorité du liquide séminal. Au moment de l'éjaculation, ce liquide se mélange aux spermatozoïdes, constituant alors le sperme.

Les cancers de la prostate sont dans la grande majorité des cas des adénocarcinomes (95%). Les autres formes sont rares et ne représentent que 5% des cancers de la prostate (exemple : carcinome neuroendocrine, carcinome épidermoïde). Les cancers, dont les cancers de la prostate sont classés à partir de la classification TNM, c'est-à-dire la taille de la tumeur (T), la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions (N) et la présence ou non de métastases (M). Dans la classification TNM, le T peut varier de T0 (lésion très petite) à T4 (tumeurs les plus étendues), le N va de N0 (pas de propagation au niveau des ganglions) à N3 (propagation au niveau de plusieurs ganglions), et le M est codé M0 s'il n'y a pas de métastases et M1 s'il y a des métastases (Tableau 7). Le score de Gleason (G), spécifique à la prostate, a été développé dans les années 1960 par le Dr Donald F. Gleason et permet d'évaluer l'agressivité du cancer de la prostate selon le degré de différenciation de la tumeur. Le score de Gleason est fondé sur le degré de différenciation de la tumeur. Il est établi lors de l'examen anatomopathologique du prélèvement cancéreux. Il est obtenu grâce à l'addition des deux grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Ce score peut varier de 2 à 10, le score 2 étant celui le plus proche d'un tissu sain, et plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive. On considère qu'en dessous de 6 la tumeur est peu agressive. Pour le score 7, il existe une différenciation entre le score 3+4 et 4+3, le 4+3 étant de moins bon pronostic car il y a davantage de cellules avec un score 4. Entre 8 et 10 les cancers sont considérés comme agressifs. Il existe 4 stades de cancer de la prostate qui sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7), combinant la classification TNM et le score de Gleason.

Tableau 7 - Classification des cancers de la prostate (Source : OMS, 2004)

Stade	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b,c T1,T2	N0	M0	Tous G
III	T3	N0	M0	Tous G
IV	T4	N0	M0	Tous G
	Tous T	N1	M0	Tous G
	Tous T	Tous N	M1	Tous G

Pour les formes localisées de cancer de la prostate (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'autre organe), il existe la classification de d'Amico (D'Amico, 1998) qui permet de classer ces cancers en fonction de leur risque de progression. Elle distingue trois niveaux de risque au moment du diagnostic, selon la classification TNM, le score de Gleason et le taux de PSA. Le dosage PSA (*Prostate Specific Antigen*) est le dosage de l'antigène spécifique dans le sérum, c'est une protéine produite par les cellules épithéliales de la glande prostatique. Il s'agit d'un antigène naturellement présent chez l'homme à une faible concentration et une élévation du taux de PSA peut avoir lieu lors d'une hypertrophie bénigne de la prostate, une prostatite et dans le cadre d'un cancer de la prostate.

	Faible risque (a)	Risque intermédiaire	Haut risque (b)
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/ml)	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

Figure 10 – Classification de d'Amico des cancers de la prostate localisés (Source : Guide ALD n°30 : Cancer de la prostate (2012) (ISBN : 978-2-11-128515-6))

B. Epidémiologie du cancer de la prostate

I. L'incidence du cancer de la prostate

Dans le monde, l'estimation du nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate était d'environ 1,3 millions de cas annuels en 2018. L'incidence du cancer de la prostate est globalement plus élevée dans les pays à haut revenus (Figure 11).

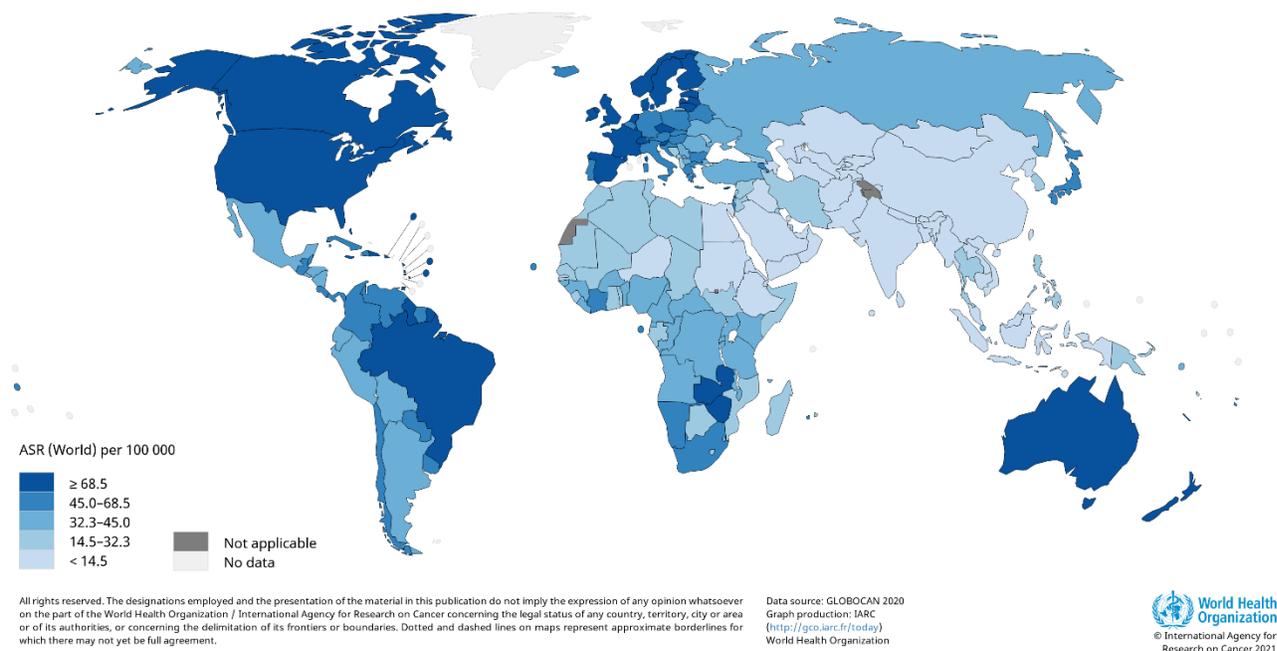


Figure 11 - Taux d'incidence des cancers de la prostate dans le monde, standardisés (monde) sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

L'Europe représente à elle seule, 35,2% des cas de cancer de la prostate dans le monde. En termes de taux d'incidence, la Guadeloupe et la Martinique se placent au 1^{er} et 2^{ème} rang à l'échelle mondiale avec des taux d'incidence estimés en 2020 à 170/100 000 et 180/100 000, la France métropolitaine avec un taux estimé à 99/100 000 en 2020, se place au 9^{ème} rang à l'échelle mondiale, et au 4^{ème} rang à l'échelle Européenne (GLOBOCAN, 2020).

Etats-Unis

On observe une évolution de l'incidence du cancer de la prostate différente selon les pays. Aux Etats-Unis, un pic d'incidence a eu lieu aux alentours de 1995 (350/100 000 chez les hommes noirs, 250/100 000 chez les hommes blancs), puis une décroissance des taux d'incidence a été observée jusqu'en 2013, suivie d'une légère augmentation jusqu'en 2018, de façon similaire entre les populations noires ou blanches (Figure 12). Une étude américaine a été faite sur l'évolution des taux d'incidence entre 2000 et 2017 selon

le stade au diagnostic (Cao et al., 2021). En 2008 l'USPSTF (United States Preventive Services Task Force) a changé ses recommandations par rapport au dépistage du cancer de la prostate aux Etats-Unis et a recommandé de ne plus dépister les hommes de plus de 70 ans. L'incidence des cancers « localisés » de la prostate, a décliné entre 2008 et 2012 et très légèrement augmenté entre 2013 et 2018 (Figure 13). L'incidence des cancers métastatiques, le stade le plus élevé, a augmenté entre 2008 et 2018 (6,6/100 000 en 2008 contre 9,4/100 000 en 2018) (Figure 13). Globalement on peut observer que l'incidence des cancers de la prostate évolue avec les recommandations faites sur le dépistage. Un article récent a étudié le lien entre le dépistage par taux de PSA en fonction de la consultation d'un professionnel de santé selon l'âge aux Etats-Unis (Merrill et al., 2022). Les dernières recommandations de l'USPSTF sont d'effectuer le dépistage par taux de PSA chez les hommes âgés de 55 à 69 ans, sur la base d'une décision personnelle après consultation d'un professionnel de santé, et de ne plus dépister les hommes de plus de 70 ans qui sont asymptomatiques. L'étude a porté sur 126 000 hommes âgés de 40 ans et plus qui ont participé au projet « Behavioral Risk Factor Surveillance System » : 32% avaient eu un dépistage du cancer de la prostate dans les deux dernières années dont 87% avaient consulté un professionnel de santé, mais cette consultation s'était le plus souvent limitée à une information sur les avantages du dépistage. Les dosages de PSA étaient en grande majorité réalisés dans le cadre d'examens de routine (71,4%). Cette étude montrait également que les personnes de 70 ans et plus étaient encore très fréquemment dépistées, même sans symptôme, contrairement aux dernière recommandations. Elle met en avant l'importance des conseils des professionnels de santé sur la réalisation du dépistage et l'insuffisance de prise en compte des dernières recommandations par les professionnels de santé.

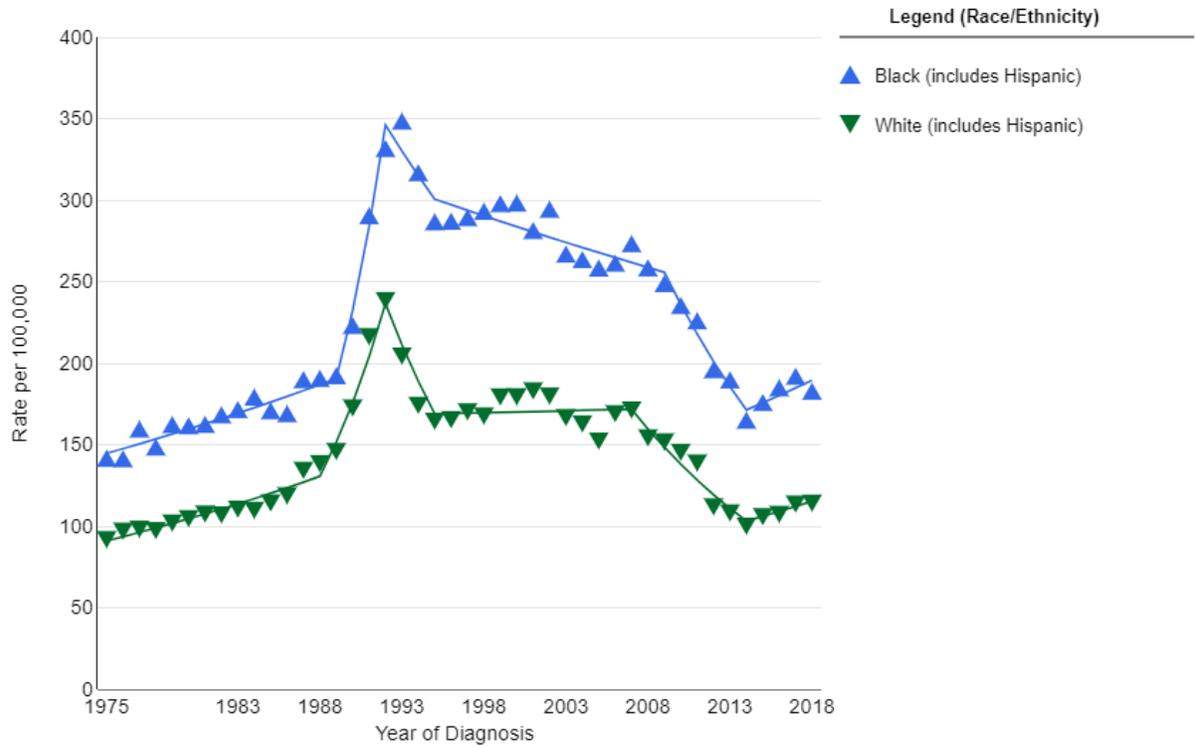


Figure 12 - Tendances des taux d'incidence ajustés sur l'âge par le SEER entre 1975 et 2018 chez les hommes selon leur origine ethnique (source : <https://seer.cancer.gov/explorer>, consulté le 21 janvier 2022)

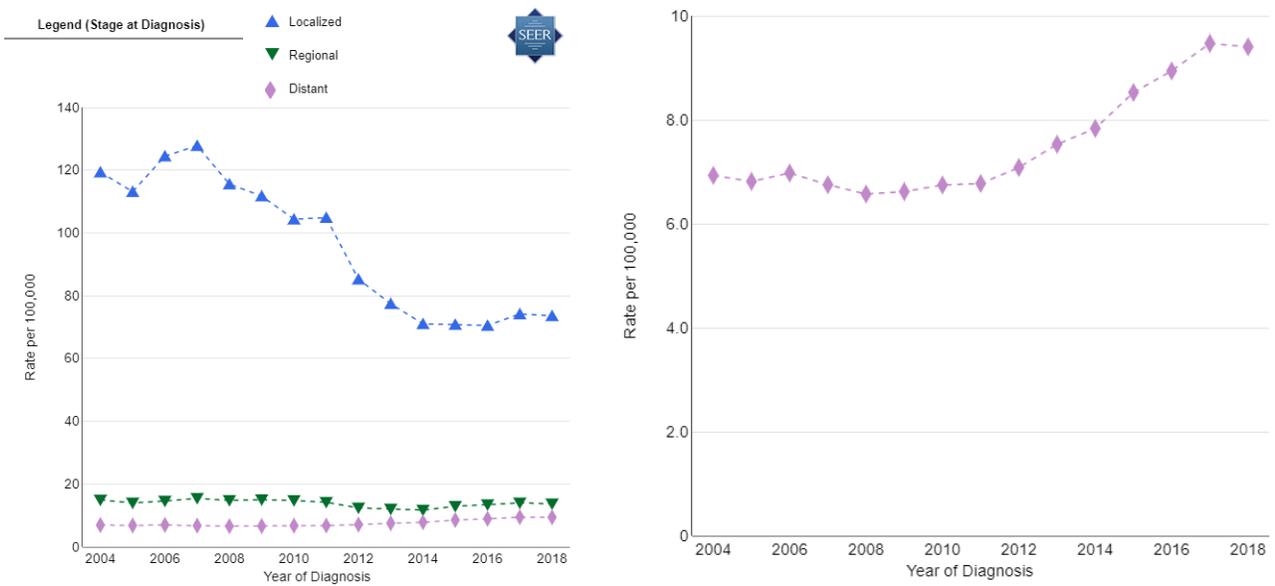


Figure 13 – Evolution des taux d'incidence aux Etats-Unis par stade au diagnostic entre 2004 et 2018 (source : <https://seer.cancer.gov/explorer>, consulté le 21 janvier 2022)

Australie

En Australie, un pic d'incidence a également été observé au milieu des années 1990, comme aux Etats-Unis, et un pic de dépistage aux alentours de 2008. Globalement, la courbe d'incidence suit la courbe du dépistage, et la mortalité a diminué, mais beaucoup moins fortement que l'augmentation de l'incidence, ce qui pourrait suggérer un sur-diagnostic après l'introduction des tests de dépistage PSA (Pathirana et al., 2022).

Norvège

On observe le même phénomène en Norvège, où l'incidence du cancer de la prostate a très fortement augmenté dans les années 1990, notamment pour les cancers localisés, avec un léger recul des cancers distants, suivant la courbe du développement du dépistage par taux de PSA (Møller et al., 2016).

France

En France métropolitaine, les données d'incidence sont calculées grâce au réseau des registres FRANCIM. Le cancer de la prostate est le 1^{er} cancer en terme d'incidence chez l'homme, avec 50 430 nouveaux cas en 2015 pour la zone couverte par les registres (Defossez G et al., 2019). Après une forte augmentation de l'incidence du cancer de la prostate entre 1990 (47,2/100 000) et 2005 (130,7/100 000), une baisse marquée a eu lieu jusqu'en 2010 qui semble s'atténuer depuis (97,3 en 2010, 81,5/100 000 en 2015) (Figure 14).

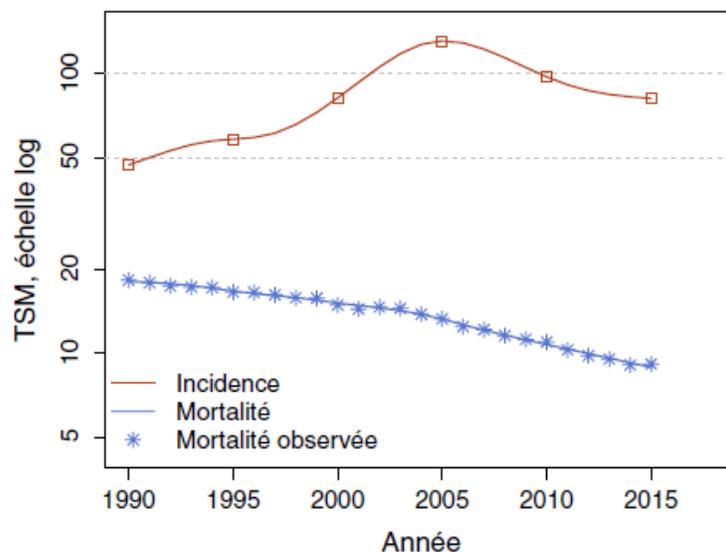


Figure 14 - Incidence et mortalité par cancer de la prostate en France de 1990 à 2015 (Source: Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. <http://www.santepubliquefrance.fr/>)

Dans les DROM-COM (Départements et Régions d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer), le premier registre général du cancer a été créé en Martinique en 1983, puis la création du registre général du cancer de Guadeloupe en 2008. Aux Antilles, le cancer de la prostate est la localisation tumorale la plus fréquente et également la première cause de décès par cancer chez l'Homme. Tout comme en métropole, la majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes. Les taux d'incidence et de mortalité y sont plus élevés qu'en France métropolitaine (Guadeloupe, 2008-2012 : 192,9 ; Martinique, 2008-2010 : 163,7 ; France métropolitaine, 2010 : 97,3) (Multigner, 2016). L'âge médian au diagnostic y est légèrement inférieur par rapport à la France métropolitaine (68 ans vs 70 ans), et il y a une proportion un peu plus importante de cas de cancer de la prostate chez les moins de 50 ans aux Antilles par rapport à la France métropolitaine (2,2% vs 0,9%). Une explication possible de la différence d'incidence du cancer de la prostate entre les DROM-COM et la France métropolitaine peut être la différence d'origine ethnique, majoritairement africaine dans les Antilles. L'incidence observée dans les Antilles ne diffère que très peu de celle observée chez les afro-américains aux Etats-Unis. Le contexte environnemental aux Antilles est également différent de la France Métropolitaine. En effet, les Antilles ont été concernées par l'utilisation

massive d'un insecticide organochloré jusque dans les années 1990, la chlordécone, notamment dans les plantations de bananes. Ce pesticide a une très forte rémanence environnementale, il a été mis en place à partir de 2008 un Plan d'action national chlordécone.

Le dépistage du cancer de la prostate par le taux de PSA a commencé à partir des années 1980 en France, et s'est développé au fil des années (+6,3% par an entre 1980 et 2005 et +8,5% par an entre 2000 et 2005). En 2010 la Haute Autorité de Santé (HAS) a jugé que le bénéfice de cette stratégie en termes de réduction de mortalité n'était pas démontré, qu'il n'était pas recommandé de dépister les hommes asymptomatiques et qu'il convenait de limiter la répétition des tests pour les plus de 75 ans (HAS, 2010). Des recommandations similaires ont été faites aux Etats-Unis par l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) en 2012. Une analyse à partir des données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes) a été menée sur le dépistage individuel du cancer de la prostate chez l'homme de plus de 40 ans en France, et publiée dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (Tuppin, 2016). En 2009, 30% des hommes de plus de 40 ans avaient eu un dosage PSA dans l'année, un taux stable jusqu'en 2011, en baisse entre 2012 et 2014 (27%) puis en légère augmentation à partir de 2015 (29%). Malgré les recommandations des différentes instances, la proportion de dosages du taux de PSA est restée relativement stable dans le temps. Même si une légère diminution est observée, le taux de dépistage reste élevé, et les données du Sniiram rapportent qu'il est majoritairement prescrit par un médecin généraliste dans un contexte de « bilan de santé » prescrit à titre systématique.

Dans les registres de cancer, les données de stade au diagnostic des cancers de la prostate sont recueillies dans les dossiers grâce à la classification TNM (T : taille de la tumeur, N : indique si les ganglions lymphatiques sont envahis ou non, M : présence ou absence de métastases). Pour un échantillon des cancers diagnostiqués et récupérés dans les registres, les valeurs des taux de PSA sont récupérées depuis 2008. Ces données ont été utilisées comme proxy de l'avancement du stade du cancer de la prostate pour une présentation lors d'un congrès en 2021 (GRELL, 2021). Dans cette communication, il était montré une

augmentation des dosages avec un PSA ≥ 20 ng/ml parallèlement à la diminution du dépistage dans la population française (Grosclaude, 2021). Même si la proportion de cas avec un dosage ≥ 20 ng/ml reste très faible par rapport au nombre de cas de cancer de la prostate, ce phénomène est à surveiller et rappelle les observations réalisées aux Etats-Unis (*cf supra*).

L'augmentation du cancer de la prostate, dans les pays riches, peut-être expliquée en partie par la mise en place du dépistage par mesure du taux de PSA, mais le dépistage à lui seul ne peut pas expliquer totalement les augmentations d'incidence observées.

II. Mortalité par cancer de la prostate

Avec environ 360 000 décès estimés en 2018, le cancer de la prostate se situe au 5^{ème} rang mondial en termes de mortalité par cancer, et au 3^{ème} rang européen (Figure 15).

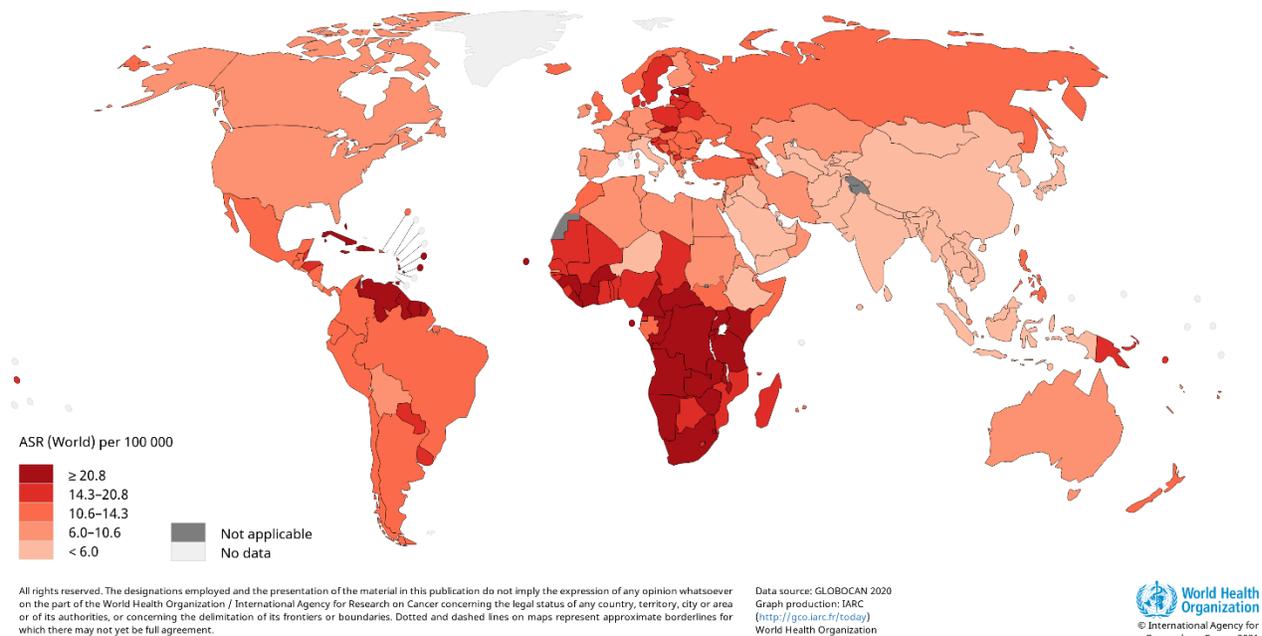


Figure 15 - Taux de mortalité par cancer de la prostate dans le monde standardisé (monde) sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

On observe une baisse de la mortalité en France depuis les années 1990. Le taux de mortalité est passé de 18,1/100 000 en 1990 à 8,9/100 000 en 2015 (Figure 14) (Defossez G et al., 2019). Le cancer de la

prostate, comme le cancer du sein est un cancer de bon pronostic, en effet, sa survie à 5 ans est aux alentours de 80% pour les cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010 (Grosclaude et al., 2016).

III. Déterminants du cancer de la prostate

1. Déterminants sociodémographiques et habitudes de vie

a. Déterminants avérés

Vieillesse

L'âge avancé est un facteur de risque avéré du cancer de la prostate. C'est un cancer qui touche majoritairement des hommes de plus de 50 ans. L'âge médian au diagnostic en France était de 68 ans en 2015, c'est le même âge au diagnostic que les cancers du poumon, du rein ou de tous les cancers confondus, ce n'est donc pas uniquement un cancer touchant les hommes âgés (Defossez G et al., 2019). C'est en effet un cancer rare chez les moins de 50 ans, mais la courbe d'incidence commence à augmenter entre 40 et 50 ans, puis augmente fortement après 55 ans (Figure 16).

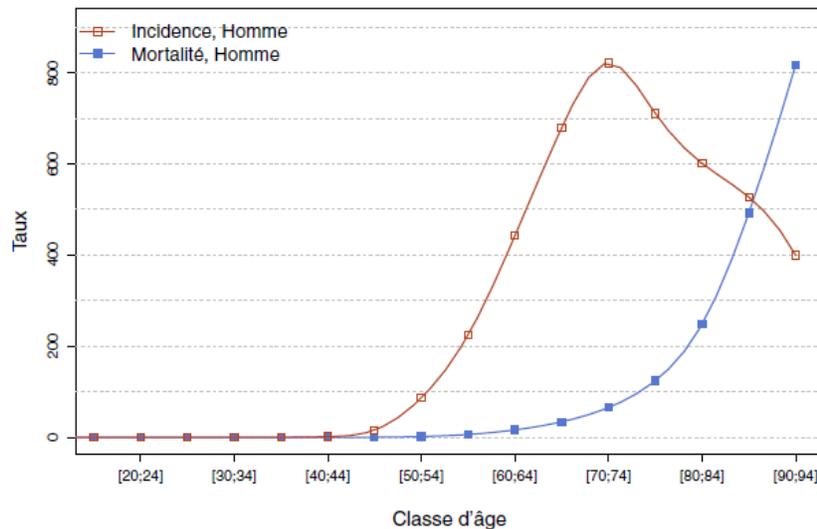


Figure 16 - Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2015 pour le cancer de la prostate (Source: Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Sante publique France, 2019. 372 p. <http://www.santepubliquefrance.fr/>)

Les antécédents familiaux de cancer de la prostate

Les antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate sont un facteur de risque avéré. En effet, en comparaison d'un homme n'ayant pas d'antécédent familial de cancer de la prostate, un homme ayant un père diagnostiqué aura un risque multiplié par deux, s'il a un frère diagnostiqué il aura un risque multiplié par trois. Et s'il a à la fois un père et un frère avec un diagnostic de cancer de la prostate il voit son risque multiplié par neuf (Hemminki & Czene, 2002). Les antécédents familiaux au premier degré d'un cancer de la prostate fatal auraient également un impact sur la létalité du cancer de la prostate. En effet, un homme qui a un père ou un frère décédé de son cancer de la prostate aura deux fois plus de risque de décéder également de son cancer de la prostate (Hemminki, 2012). Les formes familiales de cancer de la prostate sont observées dans environ 20% des cas, et une transmission héréditaire dans 5% des cas (Cussenot & Cancel-Tassin, 2004).

L'origine ethnique

L'origine ethnique est un facteur de risque de cancer de la prostate : en effet les hommes Afro-Américains ont un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate que les hommes caucasiens, et les hommes asiatiques ont un risque plus faible. Aux Etats-Unis, l'incidence dans la population afro-américaine est 1,6 fois plus élevée que dans la population caucasienne (Figure 12). Il est évoqué dans la littérature que ces différences de risque chez les personnes d'origine afro-américaine pourraient être expliquées par des prédispositions génétiques (Haiman et al., 2011). Certains gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés : *HPC1* (hereditary prostate cancer 1), *PcaP* (predisposing for prostate cancer), *HPCX*, *HPC20*, *HPC2* ou *PH1* (Cussenot & Cancel-Tassin, 2004). Des mutations du gène *BRCA2* sont retrouvées chez 2% des hommes atteints d'un cancer de la prostate avant 55 ans, mais, la proportion des cancers de la prostate, héréditaires, en rapport avec ce gène reste peu fréquente (<5% des

formes familiales de cancer de la prostate). Certains autres gènes candidats ont été étudiés (*RNASEL/HPC1*, *ELAC2/HPC2*, *MSR1/PG1*), sans consensus pour le moment.

b. Déterminants suspectés

Corpulence

La corpulence estimée par la mesure de l'IMC n'est pas clairement associée au risque de cancer de la prostate. Deux méta-analyses s'appuyant sur une trentaine d'études ont été réalisées : une légère augmentation de risque de cancer de la prostate en lien avec une augmentation de l'IMC a été retrouvée (RR=1,05[1,01-1,08] (MacInnis & English, 2006), RR=1,03[1,00-1,07] (Renehan et al., 2008). Une autre méta-analyse, plus récente, s'appuyant sur 31 études n'a pas trouvé d'association entre le risque de cancer de la prostate et IMC (MRR=1,00[0,97-1,03]), en revanche, l'IMC serait associé aux formes agressives (MRR=1,06[1,01-1,12]) (Harrison et al., 2020). Il y aurait également un lien entre l'IMC et le taux de PSA : le taux de PSA serait plus bas avec un IMC élevé, ce qui pourrait expliquer en partie la relation trouvée avec le cancer de la prostate agressif. Pour les personnes obèses, le taux de PSA étant plus bas, le cancer de la prostate serait diagnostiqué plus tardivement, d'où le lien entre le cancer de la prostate agressif et l'IMC. D'autres mesures anthropométriques existent (autres que l'IMC) et ont été étudiées en lien avec le cancer de la prostate. Une méta-analyse a analysé le risque de cancer de la prostate en lien avec l'IMC et également la taille, le poids, le tour de taille et le rapport taille-hanches (MacInnis & English, 2006). D'après cette méta-analyse, une augmentation de la taille augmenterait le risque de cancer de la prostate de 5% (RR=1,05 [1,02-1,09], par augmentation de 10 cm), une augmentation du tour de taille (RR=1,03 [0,99-1,07], par augmentation de 10 cm) et le rapport taille hanches (RR=1,11 [0,95-1,30], par augmentation de 0,1) augmenterait de façon non significative le risque de cancer de la prostate.

Tabagisme

Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur le lien entre cancer de la prostate et tabagisme. Le Centre International de Recherche sur le Cancer n'a pas établi de lien entre le risque de cancer de la prostate et tabagisme (IARC, vol 100E, 2012). Le lien entre incidence et létalité du cancer de la prostate a fait l'objet d'une méta-analyse s'appuyant sur les résultats de 24 études de cohorte (Huncharek 2010). Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation de risque significative de cancer de la prostate chez les fumeurs actuels (RR=1,04[0,87-1,24], n=8 études), en revanche, l'augmentation était significative pour les fumeurs actuels si on regardait la consommation en paquets-années (RR=1,11[1,01-1,22], n=5 études). Une revue systématique et méta-analyse plus récente a étudié le lien entre tabagisme et incidence et mortalité de cancer de la prostate dans des cohortes prospectives (Islami, 2014). Une association inverse entre risque de cancer de la prostate et tabagisme a été mise en évidence (RR=0,90[0,85-0,96], n=33 études), sans association avec le nombre de cigarettes fumées par jour. Cependant les études menées avant 1995 tendaient à montrer une augmentation du risque tandis que celles après cette date montraient plutôt une association nulle voire inverse. La raison de cette tendance à la diminution de risque n'est pas claire : une explication possible donnée par les auteurs était que le tabagisme pourrait réduire le risque de cancer non agressif - prédominant ces dernières années - mais favoriser le risque de cancer agressif. En revanche, les deux méta-analyses ont trouvé un risque de mourir du cancer de la prostate plus élevé chez les fumeurs actuels (RR=1,14[1,06-1,19], n=7 études) (Huncharek, 2010) et (RR=1,24[1,18-1,31], n=19 études) (Islami, 2014).

Consommation d'alcool

Le lien entre consommation d'alcool et cancer de la prostate a été évalué par le Centre International de Recherche sur le Cancer en 2012, avec la conclusion de l'absence de lien entre cancer de la prostate et consommation d'alcool (IARC, vol 100E, 2012). Plusieurs méta-analyses ont été publiées sur le sujet. La

consommation d'alcool quel que soit le type d'alcool augmentait légèrement le risque de cancer de la prostate (RR=1,06[1,01-1,10]), en revanche, il n'y avait pas d'effet dose significatif (Rota et al., 2012). Un verre standard (25cl de bière, 10cl de champagne, 10cl de vin, 7cl d'un apéritif, 3cl d'alcool fort) équivaut à une unité d'alcool correspondant à 10 grammes. Une consommation faible d'alcool (>1,3g et <24g par jour) était associée à une légère augmentation de risque de cancer et de mortalité par cancer de la prostate par rapport aux personnes qui n'en consomment pas, selon une relation dose-réponse (Zhao et al., 2016). Une méta-analyse a également étudié le risque selon le statut agressif/non-agressif du cancer de la prostate. Il n'y avait pas d'association entre le risque de cancer de la prostate et la consommation d'alcool quel que soit le type d'alcool. Il a été retrouvé une augmentation de risque en lien avec la consommation d'alcool fort pour le cancer de la prostate non-agressif (14g/jour, RR=1,04[1,02-1,06]) et avec une consommation forte de vin (56g/jour, RR=1,35[1,08-1,67]) pour le cancer de la prostate agressif (Hong et al., 2020).

Activité sexuelle et infections sexuellement transmissibles

Les activités sexuelles des hommes et les infections sexuellement transmissibles ont été étudiées et suggérées comme influant le risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse a montré une augmentation de risque de cancer de la prostate en lien avec le nombre de partenaires sexuels (RR=1,2[1,1-1,3] pour une augmentation de 20 partenaires) (Dennis & Dawson, 2002). Le risque était également augmenté pour les hommes ayant eu une infection sexuellement transmissible, quelle que soit l'infection (RR=1,4[1,2-1,7]). Ce résultat a été retrouvé dans d'autres méta-analyses et revue de littérature (Caini et al., 2014; Crocetto et al., 2021; Taylor et al., 2005). Plusieurs infections ont été particulièrement ciblées, la syphilis (Caini et al., 2014 ; Dennis & Dawson, 2002 ; Taylor et al., 2005), la gonorrhée (Caini et al., 2014 ; Crocetto et al., 2021 ; Dennis & Dawson, 2002; Taylor et al., 2005) et les infections à HPV (Crocetto et al., 2021; Taylor et al., 2005). Une relation inverse entre la fréquence d'éjaculation et le risque de cancer de la prostate a été retrouvée dans plusieurs études et rapportée dans une revue de littérature

(Crocetto et al., 2021), plusieurs hypothèses expliquant cette relation inverse sont évoquées (réduction de la concentration en substances cancérigènes du fluide prostatique, régulation de l'expression de certains gènes, modifications de certaines compositions moléculaires...) mais le mécanisme reste encore peu connu.

Alimentation

L'alimentation est soupçonnée de jouer un rôle dans le développement du cancer de la prostate. Un régime riche en graisses est suspecté d'augmenter le risque de cancer de la prostate, et la consommation de fruits et légumes est plutôt suspectée de diminuer le risque. Une méta-analyse de 15 cohortes prospectives ne montrait pas de risque de cancer de la prostate en lien avec la consommation de viande rouge ($RR=1,00[0,96-1,05]$), et il n'y avait pas d'effet dose (Alexander et al., 2010). Cette méta-analyse a été mise à jour, avec 26 publications provenant de 19 cohortes, et la consommation de viande rouge ne semblait pas augmenter le risque de cancer de la prostate. En revanche, la consommation de viande transformée semblait augmenter légèrement le risque de cancer de la prostate ($SRRE=1,05[1,01-1,10]$). Le lien avec le cancer de la prostate agressif a également été étudié, mais aucune association n'a été mise en évidence (Bylsma & Alexander, 2015). L'impact du niveau de cuisson de la viande est encore peu évalué et l'hypothèse du rôle des amines hétérocycliques n'est pas encore clairement définie (Bylsma & Alexander, 2015). Une récente évaluation du Centre International de Recherche contre le Cancer a classé la consommation de viande rouge comme cancérigène probable (2A), mais les indications sont limitées pour le cancer de la prostate (Tableau 8).

La consommation de poisson diminuerait le risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse incluant 12 études cas-témoins et 12 études de cohorte n'a pas mis en évidence d'association entre consommation de poisson et incidence de cancer de la prostate, en revanche, une réduction de la mortalité de 63% en lien avec la consommation de poisson était observée ($RR=0,37[0,18-0,74]$) (Szymanski et al., 2010). Une

revue systématique plus récente n'a pas mis en évidence d'effet de la consommation ou d'huile de poisson sur le cancer de la prostate total ou agressif (Lovegrove et al., 2015).

La consommation de lait augmenterait le risque de cancer de la prostate, notamment quand il est riche en graisses, mais les résultats restent encore non concluants (Sargsyan & Dubasi, 2021).

La consommation de fruits et légumes pourrait avoir un effet protecteur sur le fait de développer un cancer de la prostate, notamment pour les tomates et le soja, mais les résultats sont encore peu concluants sur le sujet (Key, 2011).

Les antioxydants joueraient un rôle protecteur dans l'alimentation, ils diminueraient le risque de cancer de la prostate, mais pour le moment aucune conclusion sur leur rôle n'a pu être clairement établie (Vance et al., 2013).

Activité physique

L'activité physique est suspectée de diminuer le risque de plusieurs cancers. Le lien entre activité physique et cancer de la prostate a été beaucoup étudié, mais aucune conclusion définitive n'a été établie. Une revue de littérature sur ce sujet a montré une tendance à la réduction du risque, mais sans établir de lien clair pour le moment (Shephard, 2017). Une méta-analyse a étudié le lien entre activité physique de loisir et cancer de la prostate et n'a trouvé aucune association claire, que ce soit pour le cancer de la prostate localisé, agressif ou total (Liu et al., 2018). Enfin, une revue systématique plus récente a étudié le lien entre risque de cancer, survie et activité physique. Il y avait des preuves limitées sur le lien entre risque de cancer de la prostate et activité physique. En revanche, une diminution de la mortalité en lien avec l'activité physique chez les personnes diagnostiquées d'un cancer de la prostate a été montrée (Mctiernan et al., 2019) .

Synthèse : Le cancer de la prostate est un des cancers les plus fréquents chez l'homme, mais ses facteurs de risques sont encore peu connus. Certains déterminants sont avérés, mais ils ne sont pas modifiables, il s'agit du vieillissement, des antécédents familiaux et de l'origine ethnique. Aucun déterminant modifiable n'est pour le moment avéré, même s'il existe un doute pour certains facteurs comme la corpulence, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'alimentation, les activités sexuelles ou l'activité physique.

2. Déterminants professionnels

Le lien entre cancer de la prostate et expositions professionnelles a été largement étudié mais aucun secteur d'activité ou de nuisances spécifiques n'a été classé cancérigène certains (avec indications suffisantes) pour l'homme par le CIRC. Certains ont cependant été classés cancérigènes pour l'homme avec indications limitées (Tableau 8). L'association entre cancer de la prostate et facteurs de risques professionnels a été largement étudiée dans la littérature. Certaines activités sont d'ailleurs classées cancérigènes avec indications limitées par le CIRC comme le métier de pompier : une méta-analyse de 26 études pour ce métier mettait en évidence une augmentation de risque de 17% (MRE=1,17[1,08-1,28]) (Sritharan et al., 2017). Les raisons de cette augmentation de risque restent encore peu connues, le métier de pompier est un métier très stressant pour l'organisme et il peut entraîner une exposition à de nombreuses substances potentiellement dangereuses. D'autres secteurs sont également à risque : les expositions professionnelles dans l'industrie de fabrication du caoutchouc, l'exposition à des solvants, des poussières, des fumées, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les polychlorobiphényles ou encore au cadmium (Doolan et al., 2014). Un autre secteur a également été largement étudié, celui de

l'agriculture, notamment pour les expositions aux pesticides, qui représentent une des préoccupations majeures pour le cancer de la prostate.

Tableau 8 - Classification du CIRC pour le cancer de la prostate selon le niveau de preuve (classifications volumes 1 à 130)

Agents cancérigènes pour l'homme avec indications suffisantes	Agents cancérigènes pour l'homme avec indications limitées
-	Arsenic et ses composés inorganiques (1) Cadmium et composés du cadmium (1) Industrie de fabrication du caoutchouc (1) Malathion (2A) Métier de pompier, exposition professionnelle (2B) Rayons X ou gamma (1) Stéroïdes androgéniques anabolisants (2A) Thorium-232 et ses produits de désintégration (1) Travail de nuit posté (2A) Viande rouge (consommation) (2A)

Synthèse : Bien que le cancer de la prostate soit un des plus fréquents chez l'homme, et qu'il soit un des cancers les plus étudiés, son étiologie reste encore peu connue. Le CIRC a classé 121 agents comme cancérigènes avérés (groupe 1), 90 agents comme probablement cancérigènes (2A) et 322 agents comme possiblement cancérigènes (2B) et aucun n'est classé cancérigène avec indications suffisantes pour le cancer de la prostate. En revanche, 10 secteurs ou agents spécifiques ont été classés cancérigènes avec indications limitées sur la base des volumes 1 à 130 des monographies du CIRC.

3. Déterminants professionnels agricoles

Un bilan de la littérature sur le cancer de la prostate en population agricole a été réalisé dans une thèse précédente menée dans l'équipe ANTICIPE (Lemarchand, 2015). Dans cette thèse, nous résumerons cette littérature sur le lien entre cancer de la prostate et agriculture –en fonction des cultures, des élevages, et des tâches – en nous appuyant principalement sur les méta-analyses et nous ferons un rappel spécifique de ce qui a été observé dans quelques grandes cohortes concernant les élevages et les cultures. L'analyse de la littérature sera ensuite centrée sur le lien entre le cancer de la prostate et des molécules spécifiques.

a. Bilan de la littérature sur agriculture et cancer de la prostate

i. Bilan des études spécifiques

Plus d'une centaine d'études ont été publiées sur le risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs, principalement des cohortes historiques (60%), basées sur des intitulés d'emplois, dont plus de la moitié portaient sur des données de mortalité. Le tableau 10 présente la répartition de ces études dans le temps et selon la zone géographique, en prenant en compte le schéma d'études.

Tableau 9 – Bilan des études sur le lien entre agriculture et cancer de la prostate selon la période de publication et la zone géographique

	<1990	1990-1999	≥2000
	N _{tot} (N _{signif+,-})	N _{tot} (N _{signif+,-})	N _{tot} (N _{signif+,-})
EUROPE			
<i>Cohortes historiques (N=27)</i>			
Incidence	3 (1-)	7 (1+,3-)	4 (0)
Mortalité	3 (1-)	7 (1+,2-)	3 (0)
<i>Cas-témoins (N=15)</i>			
Incidence	1 (0)	7 (2+)	6 (3+)
Mortalité	1 (1+)	0 (0)	0 (0)
<i>Cohorte prospective : AGRICAN (2005-2021)</i>			
Incidence			1 (1+)
Mortalité			1 (1-)
AMERIQUE DU NORD			
<i>Cohortes historiques (N=27)</i>			
Incidence	0 (0)	2 (1+)	5 (3+,1-)
Mortalité	10 (5+)	6 (4+,1-)	3 (1+)
<i>Cas-témoins (N=18)</i>			
Incidence	4 (4+)	7 (4+, 1-)	4 (2+,1-)
Mortalité	2 (2+)	1 (1-)	0 (0)
<i>Cohorte prospective : AHS (1995-2021)</i>			
Incidence			1 (1+)
Mortalité			1 (1+)
AUTRE ZONE GEOGRAPHIQUE			
<i>Cohortes historiques (N=5)</i>			
Incidence	0 (0)	2 (1+,1-)	1 (1-)
Mortalité	0 (0)	0 (0)	2 (1+,1-)
<i>Cas-témoins (N=3)</i>			
Incidence	2 (1+)	0 (0)	1 (0)
Mortalité	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ii. Bilan des méta-analyses

Nous avons identifié 5 méta-analyses et une revue de la littérature. La sélection des articles de chaque méta-analyse est présentée dans le Tableau 10.

La première méta-analyse publiée sur les cancers en milieu agricole est celle de Blair et coll. en 1992. Elle incluait une vingtaine d'études sur les agriculteurs ou sur plusieurs emplois dont celui d'agriculteur et des maladies (exemple : cardiopathie ischémique) et 23 cancers (Blair et al., 1992). Les bases de recherche utilisées ainsi que les mots-clés n'ont pas été précisés dans l'article mais les articles retenus provenaient d'études portant sur plusieurs cancers et excluaient les analyses sur une localisation spécifique afin de limiter les biais de publication. Cette méta-analyse mettait en évidence une augmentation du risque de cancer de la prostate de 8% chez les agriculteurs (MRR=1,08[1,06-1,11], $n_{\text{études}}=22$). Parmi les 22 études, 13 étaient des publications sous forme d'article, les autres étaient des rapports. Dix cohortes historiques étaient incluses : 9 portaient sur des données de mortalité, 5 estimaient des PMR (Proportionate Mortality Ratio) /PCMR (Proportionate Cancer Mortality Ratio), 5 autres études des SIR (Standardized Mortality Ratio) /SMR (Standardized Mortality Ratio). Trois études cas-témoins portant sur des données d'incidence (sur des données de registre (n=2) ou une enquête nationale (n=1)) étaient également prises en compte.

En 1998, Acquavella et coll. ont mis à jour la précédente méta-analyse afin d'ajouter des études plus récentes et d'approfondir des aspects méthodologiques (J. Acquavella et al., 1998). Les études de la méta-analyse de Blair et al. 1992, ont été complétées par une recherche dans Medline jusqu'au 31 décembre 1994 (mots clés : « farming, cancer, herbicides, pesticides, insecticides, agriculture »). Tout comme pour la méta-analyse de Blair et coll., les études qui rapportaient des résultats pour moins de 3 maladies ont été exclues pour minimiser l'impact du biais de publication. Cette méta-analyse a de plus inclus un aspect méthodologique : le calcul de l'hétérogénéité entre les études. Les 37 études retenues portaient toutes sur des hommes d'origine caucasienne. Elles provenaient d'Amérique du Nord (54%), d'Europe (43%) ou de Nouvelle-Zélande (3%). A partir d'une expertise de leur qualité, 28 des 37 études étaient jugées d'une qualité faible, 8 de bonne qualité pour un des experts et seulement une a été jugée de bonne qualité par les deux experts. Les études ont été jugées de mauvaise qualité pour différentes raisons. Certaines études portaient uniquement sur un croisement de bases de données déjà existantes, avec une analyse

superficielle des données. De plus les facteurs de confusion, hormis l'âge, étaient très peu considérés. Pour 43% des études il n'y avait pas de définition de la qualification d'agriculteur dans l'étude.

Les analyses pour le cancer de la prostate portaient sur une trentaine d'études majoritairement nord-américaines et européennes, la plupart des cohortes historiques ou des études cas-témoins. L'analyse combinée de ces études a montré une augmentation du risque de cancer de la prostate de 7% chez les agriculteurs (RR=1,07[1,02-1,13]). La ré-analyse des données de Blair et coll. montrait une augmentation de 9% du risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs (RR=1,09[1,04-1,15]). Deux types d'analyses stratifiées ont été faites, une selon le schéma d'étude et une selon la zone géographique et le schéma d'étude. Le risque de cancer de la prostate était plus élevé pour les études cas-témoins, surtout pour les études provenant d'Amérique du Nord, alors qu'en Europe les résultats étaient similaires selon les schémas d'études.

Ces deux méta-analyses peuvent être qualifiées de généralistes : elles s'intéressaient au risque de cancer chez les agriculteurs quelle que soit la localisation cancéreuse.

Une autre méta-analyse en 1997 s'est intéressée spécifiquement au risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs (Keller-Byrne et al., 1997). Pour la recherche des articles, cette méta-analyse s'est appuyée sur deux bases de données bibliographiques, *Medical abstract database* et *Cancer abstract database*. La recherche a été ciblée entre 1983 et 1994, et seules les études publiées dans des revues avec comité de lecture ont été incluses. Toutes les études portaient uniquement sur des hommes d'origine caucasienne. Au départ 30 études ont été sélectionnées, et après évaluation 24 ont été retenues. Treize études étaient des études d'incidence, avec un schéma rétrospectif, et 11 études donnaient des résultats sur la mortalité (SMR ou PMR). L'analyse des 24 études a mis en évidence une augmentation de risque de 12% du cancer de la prostate chez les agriculteurs (RR=1,12[1,01-1,24]), sans hétérogénéité statistique. La valeur du risque pour les études d'incidence était de 1,29[1,10-1,51], et pour les études de mortalité elle était de

0,93[0,77-1,11]. L'association positive trouvée par cette méta-analyse est donc en accord avec l'analyse de Blair et coll. en 1992.

Une méta-analyse plus récente s'est intéressée au lien entre agriculture, utilisation de pesticides et cancer de la prostate (Ragin et al., 2013). Cette étude a basé ses recherches bibliographiques sur la base de données *Pubmed* jusqu'en 2012. La recherche incluant les mots clés : « prostate, cancer, agriculture, pesticides et expositions professionnelles » a permis d'identifier plus de 600 articles avant application des critères d'inclusion et d'exclusion suivants : l'article devait être rédigé en anglais, les témoins ne devaient pas être atteint d'un autre cancer que celui de la prostate, et, pour les cohortes les cas et les témoins ne devaient pas être issus d'une cohorte d'agriculteurs ou d'applicateurs de pesticides (parce qu'aucun groupe de personnes « non-exposées » n'était disponible). Cette étude n'a donc inclus que des études cas-témoins, 12 au total dont 10 étaient publiées et 2 non publiées portant sur des hommes non-blancs des Caraïbes. Afin de minimiser l'hétérogénéité entre les études, les études ont été stratifiées selon le type de témoin : avec hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), sans hypertrophie bénigne de la prostate et une dernière catégorie mixte. Deux études ont permis de calculer un méta-risque de 3,83[1,96-7,48], chez les agriculteurs en utilisant les témoins sans hypertrophie bénigne de la prostate. Pour les témoins avec hypertrophie bénigne de la prostate, 5 études ont permis de calculer un méta-risque de 1,38[1,16-1,64]. En revanche pour la dernière catégorie, l'hétérogénéité étant trop élevée, aucun méta-risque n'a été calculé.

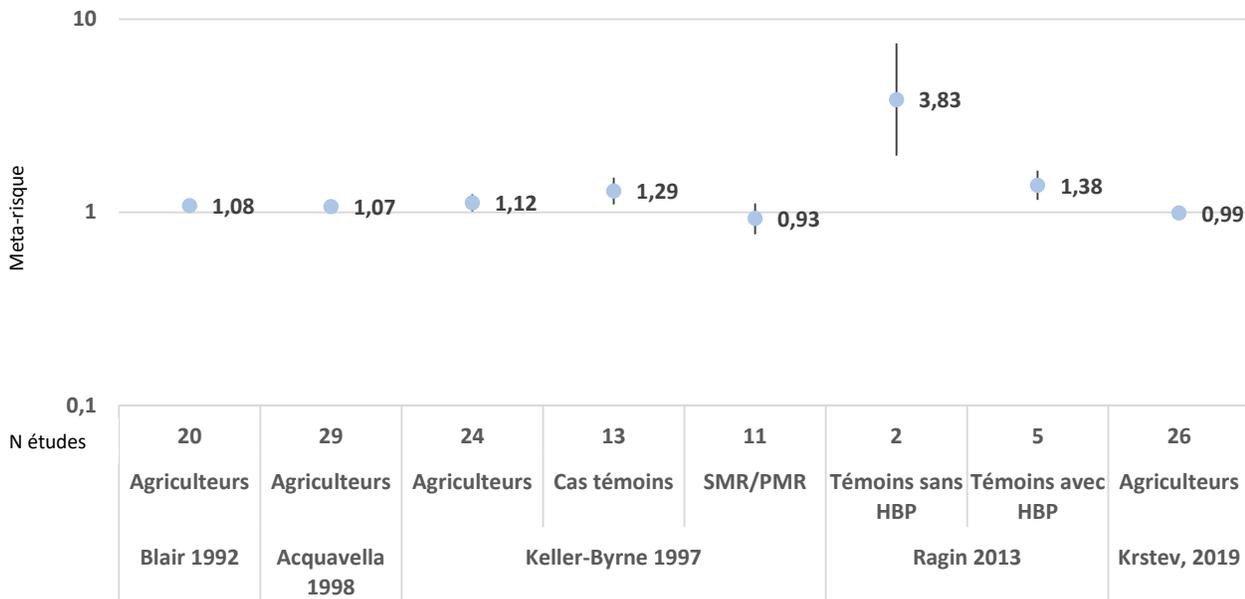


Figure 17 – Résultats des méta-analyses ayant étudié le lien entre agriculture et cancer de la prostate

Les méta-analyses et revues de la littérature publiées entre 1992 et 2003 concluent toutes à une augmentation de risque allant de 8 à 38% (J. Acquavella et al., 1998; Blair A1, 1992; Keller-Byrne et al., 1997; Ragin et al., 2013). Une revue de la littérature, publiée en 2014, prenant en compte 18 articles, rapporte que 5 études de mortalité sur 10 montraient un excès de mortalité, et 5 études d'incidence sur 9 montraient une sur-incidence. Pour les études d'incidence, seulement deux augmentations étaient significatives, et il n'y avait pas d'association inverse significative (Depczynski et al., 2014). Il apparaît dans ces publications que les valeurs de risque sont différentes entre les régions géographiques ; elles ont tendance à être plus élevées pour les études faites aux Etats-Unis que pour les études faites en Europe. Pour la mortalité, les études utilisant des PMR ont des valeurs de risque qui ont tendance à être plus fortes et plus souvent significatives que pour les études utilisant des SMR. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce risque plus élevé en population agricole, par exemple, le régime alimentaire, le contact avec des virus animaux dans les élevages, les poussières, les gaz d'échappements, les mycotoxines et les pesticides (Ndong et al., 2009).

Une méta-analyse plus récente a regardé le lien entre différents facteurs de risque professionnels et le cancer de la prostate, dont le métier d'agriculteur, en incluant 26 études (Krstev & Knutsson, 2019). Elle n'a pas trouvé d'association entre le travail d'agriculteur et le cancer de la prostate (MetaRR=0,99[0,95-1,02]). Ce résultat diffère donc des méta-analyses plus anciennes qui mettaient en avant une augmentation de risque chez les agriculteurs (Figure 17). Cependant, la méta-analyse mettait en évidence une grande hétérogénéité dans les études, et ces différences entre les études peuvent s'expliquer de différentes façons principalement le schéma des études et les différentes régions géographiques, traduisant probablement des différences de pratiques de l'agriculture.

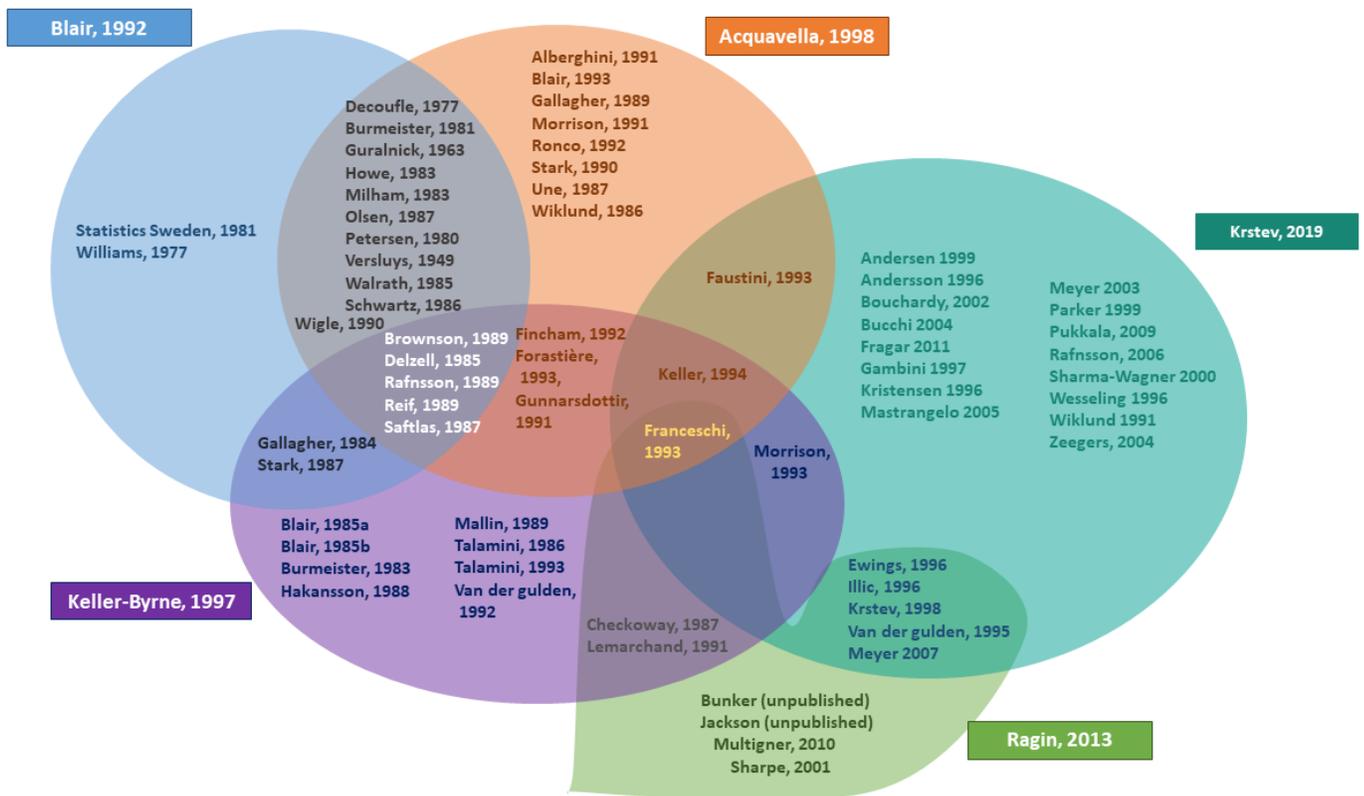


Figure 18 – Croisement des références des 5 méta-analyses sur le cancer de la prostate et agriculture

Tableau 10 – Critères de sélection des articles pour les méta-analyses portant sur le lien entre agriculture et cancer de la prostate

Meta-analyse	Titre	Bases de recherche	Mots-clés	Langage	Période	Critère de qualité ?	Evaluation/sélection des articles	Nombre d'articles avant sélection	Nombre d'articles inclus (cancer prostate)	Critères d'inclusion	Critères D'exclusion	Commentaire	Incidence/mortalité
Blair, 1992	Clues to cancer etiology from studies of farmers	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé	19	Non précisé	Non précisé		Les deux
Acquavella et al., 1998	Cancer among farmers : A Meta-analysis	Medline et Blair et al 1992	farming, cancer, herbicides, pesticides, insecticides et agriculture		jusqu'en 1994	Jugement subjectif des deux reviewer	Un « reviewer » académique et un industriel	Non précisé	30	Non précisé	Non précisé		Les deux
Keller-Byrne et al., 1997	Meta-analyses of prostate cancer and farming	Medical Abstract and Cancer Abstracts databases	Non précisé	Non précisé	1983-1994	Non précisé	Non précisé	Non précisé	24	(1) Journal avec comité de lecture	(1) si article de la même population plus récent existant, exclusion de l'étude plus ancienne (2) non spécifique aux agriculteurs	Que des hommes blancs	Les deux
Ragin et al., 2013	Farming, reported pesticide use, and prostate cancer	Pubmed	(prostate) AND (cancer OR neoplasms OR tumor OR carcinoma OR carcinogenesis) AND (pesticide OR organochlorine OR organophosphate OR carbamate OR pyrethroid OR agriculture OR farm OR farmer OR farming OR occupational exposure)	Anglais	jusqu'en 2012	Non précisé	Non précisé	684	12	(1) en Anglais (2) Calcul d'Odds Ratio (Ors) pour cancer de la prostate et agriculture (3) études avec cancer de la prostate incidents	(1) Etudes avec d'autres types de cancer comme témoins et ceux où les cas et les témoins proviennent de cohorte d'applicateurs de pesticides ou d'agriculteurs	(1) Inclusion uniquement d'études cas-témoins (2) Etudes publiées dans un autre langage : les abstracts en anglais ont été lus pour être sûr de ne pas passer à côté d'une étude à cause de la barrière de la langue	Incidence

Meta-analyse	Titre	Bases de recherche	Mots-clés	Langage	Période	Critère de qualité ?	Evaluation/sélection des articles	Nombre d'articles avant sélection	Nombre d'articles inclus (cancer prostate)	Critères d'inclusion	Critères D'exclusion	Commentaire	Incidence/mortalité
Krstev & Knutsson, 2019	Occupational risk factor for prostate cancer: a Meta-Analysis	Medline, Scopus	prostate cancer, prostatic cancer, farmer, farming, agricultural, agriculture, pesticides, cadmium, chromium, rubber, tire, shiftwork, shift work, nightwork, night work, polycyclic aromatic hydrocarbons, cutting oils, mineral oils, ionizing radiation, flight personnel, pilots, physical activity, and acrylonitrile	Anglais	1966-2015	Non précisé	Abstract relus et chaque article retenu également mais il n'était pas précisé par combien de personnes	Agriculture : 382	Agriculture : 26	(1) En anglais (2) objectif clair : association entre exposition professionnelle et cancer de la prostate (3) étude cohorte ou cas-témoins (4) définition claire de la population d'étude (5) si plusieurs articles de la même population ; inclusion du plus récent (6) mesure de l'exposition appropriée [biologiques, matrice emploi-exposition, experts, auto-questionnaire] (7) comparaison du niveau d'exposition le plus élevé avec la catégorie d'exposition la plus faible (8) nombre de cas exposé ≥5 (9) diagnostic de cancer de la prostate confirmé, pas d'auto-déclaration (10) pour les études de cohorte, les participants ne devaient pas avoir de cancer de la prostate au début de l'étude (11) les témoins des études cas-témoins ne devaient pas avoir d'autre cancer (12) les études devaient rapporter une mesure de risque et son intervalle de confiance (13) ajustement sur l'âge au moins, si plusieurs ajustement celui avec l'âge était gardé, si seulement ajustement multiple ils prenaient le résultat avec ajustement multiple	(1) avec problèmes méthodologiques (2) environnementales et écologiques (3) biologiques mécanistiques, génétiques ou moléculaires (4) études cliniques (5) autre langue que l'Anglais (6) doublons entre les deux sources		

En conclusion, le risque de cancer de la prostate apparaissait globalement légèrement plus élevé chez les agriculteurs. Dans les méta-analyses les plus anciennes, il y avait peu de précisions sur la sélection des études (mots-clés utilisés, critères d'inclusion, critères d'exclusion). Dans les deux études plus récentes les critères étaient plus développés. Ces deux méta-analyses avaient une différence principale, la méta-analyse de Ragin et coll. utilisait uniquement des études cas-témoins, avec des témoins qui n'avaient pas de cancer, la méta-analyse de Krstev et coll. incluait des études de cohorte et des études cas-témoins.

iii. Bilan des données issues des cohortes agricoles

Deux grandes cohortes croisent des données de recensement et de registre, une dans les pays nordiques (NOCCA : Nordic Occupational Cancer) et une au Canada (CanCHEC : Canadian census health and Environment cohort).

- La NOCCA s'appuie sur les données de 5 pays, le Danemark, la Finlande, l'Islande, la Norvège et la Suède. Un article a été publié en 2009 sur emploi et cancer avec un suivi de 15 millions de personnes dans ces 5 pays (E. Pukkala et al., 2009). Les données d'emploi ont été récupérées par les recensements et les données de cancer par les registres, qui sont des registres nationaux dans les pays nordiques. L'emploi d'agriculteur n'était pas associé au cancer de la prostate quel que soit le pays, le risque était calculé sur 41 025 cas observés de cancer de la prostate (SIR=0,99[0,98-1,00]), mais il était plutôt associé à une augmentation de risque en Norvège (SIR=1,04) et à une association inverse au Danemark (SIR=0,89) et en Islande (SIR=0,81).
- L'étude Canadienne a utilisé les données du recensement de 1991, et le suivi des personnes s'est arrêté en 2010. Les cancers étaient suivis grâce à la CCDB (Canadian Cancer Database) qui combine les données de deux sources : le CCR (Canadian Cancer Registry) et le NCIRS (National Cancer Incidence Reporting System). L'emploi recueilli dans le questionnaire était celui occupé une semaine avant le recensement, ou en l'absence d'emploi actuel, l'emploi le plus long occupé

depuis janvier 1990. Une association positive significative a été trouvée entre le cancer de la prostate et le métier d'agriculteur ($HR=1,12[1,06-1,17]$) (Sritharan et al., 2018).

Par ailleurs deux grandes cohortes prospectives en milieu agricole ont analysé le lien entre agriculture et cancer de la prostate : l'Agricultural Health Study (AHS) depuis 1993 aux Etats-Unis et l'étude AGRiculture et CANcer (AGRICAN) depuis 2005 en France.

- Dans l'AHS, l'incidence du cancer de la prostate a fait l'objet de 3 publications, une à 10 ans de suivi, une à 15 ans et une à 20 ans. A 10 ans, les applicateurs privés et commerciaux avaient un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate que la population générale ($SIR=1,14[1,05-1,24]$), mais le risque était plus élevé pour les applicateurs commerciaux ($SIR=1,41$) que pour les applicateurs privés ($SIR=1,13$) (M. C. Alavanja et al., 2005). A 15 ans, les conclusions étaient inchangées ($SIR=1,19[1,14-1,25]$, applicateurs privés ; $SIR=1,28[1,00-1,61]$, applicateurs commerciaux) (Koutros et al., 2010). Après 20 ans de suivi, l'incidence de cancer de la prostate est toujours plus importante dans l'AHS que dans la population générale pour les applicateurs privés ($SIR=1,15[1,11-1,19]$, $n=3\ 169$). Les applicateurs commerciaux n'avaient pas de risque plus important de cancer de la prostate par rapport à la population générale ($SIR=1,02[0,86-1,19]$, $n=149$) (Lerro et al., 2019). La mortalité était également rapportée dans 3 publications. La première montrait une diminution de la mortalité chez les applicateurs privés après 5 ans de suivi (Blair et al., 2005), cette diminution était confirmée avec une durée de suivi plus longue (13 ans) (Waggoner et al., 2011). Après 20 ans de suivi la mortalité par cancer de la prostate n'était pas significativement diminuée ($SMR=0,97[0,86-1,08]$) (Shrestha et al., 2019). Afin de réduire l'effet du travailleur sain, les auteurs ont calculé un SMR relatif (rSMR) pour comparer la cause de mortalité d'une cause spécifique rapportée à toutes les autres causes de décès de la cohorte, réalisé également pour la publication avec 10 ans de suivi. Lorsqu'on regardait ce SMR relatif, la mortalité par cancer de la prostate était plus élevée dans l'AHS ($rSMR=1,41[1,26-1,58]$), ce qui

confirmait ce qui avait été trouvé avec une durée de suivi plus courte (Waggoner et al., 2011). En ce qui concerne les secteurs d'activités particuliers en agriculture, l'étude AHS a trouvé des augmentations de risque non significatives pour l'élevage de bovin (HR=1,10[0,98-1,20]) et de cochons (HR=1,11[0,99-1,20]) (Beane Freeman et al., 2012).

- Dans AGRICAN, après une durée de suivi de 5 ans, l'incidence de cancer de la prostate était plus élevée que dans la population générale (SIR=1,07[1,03-1,11], n=2 032 agriculteurs) et la mortalité était plus faible (SMR=0,78[0,65-0,94]) (Lemarchand et al., 2017). L'étude AGRICAN a produit des résultats selon les types de cultures et d'élevages et a mis en évidence des augmentations de risque de cancer de la prostate pour les hommes impliqués dans les foins, dans l'élevage bovin, notamment le traitement insecticide avec un effet de la durée de l'activité, en arboriculture (>25 ans) et dans la culture de tabac (Lemarchand et al., 2016).

Un consortium de cohortes sur le milieu agricole (AGRICOH) a été créé en 2010, coordonné par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer). L'objectif de ce consortium est de partager et de regrouper les données de différentes cohortes agricoles pour étudier les associations entre des expositions agricoles et des événements de santé. L'intérêt est de pouvoir explorer des associations qui sont difficilement analysées au sein des cohortes par manque d'effectifs (événement de santé/exposition rare). En février 2011, AGRICOH comprenait 22 cohortes provenant de 5 continents, 10 cohortes avaient des données sur l'incidence de cancer (Leon et al., 2011). Une publication récente sur l'incidence des cancers chez les agriculteurs dans AGRICOH a montré une augmentation de risque de cancer de la prostate (MRR=1,06[1,01-1,12], 6 études). Le cancer de la prostate était retrouvé en excès dans AGRICAN et dans l'AHS comme dit précédemment, mais également dans la MESA (Marshfield Epidemiologic Study Area Farm). Il n'y avait pas d'excès de cancer de la prostate dans la CNAP (Cancer in the Norwegian Agricultural Population) ou dans les cohortes Australiennes. Une incidence inverse a été retrouvée dans la KMCC (Korean Multi-Center Cancer).

b. Exposition aux pesticides

Une des hypothèses sur la relation entre pesticides et cancer de la prostate est le phénomène de perturbation endocrinienne. Plusieurs définitions existent pour définir les perturbateurs endocriniens, la plus utilisée est celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle définit la perturbation endocrinienne comme « une substance exogène ou un mélange altérant le système endocrinien et causant des effets néfastes sur la santé d'organismes ou de populations, y compris de leur descendance » (IPCS, 2002). La Commission Européenne (CE) définit les perturbateurs endocriniens comme « des substances chimiques, qui, dans certaines conditions, peuvent altérer le système hormonal chez les humains et les animaux ». Certains cancers sont hormono-dépendants, c'est-à-dire que les hormones jouent un rôle dans la prolifération des cellules cancéreuses, comme le cancer de la prostate, mais également le cancer du sein et de l'ovaire. Les perturbateurs endocriniens agissent en nuisant aux hormones naturelles, grâce à leur capacité à se fixer aux récepteurs estrogène ou androgène par exemple. Les perturbateurs endocriniens peuvent se fixer et activer différents récepteurs hormonaux et imiter les actions des hormones naturelles. Ils peuvent également agir en se fixant sans activer les récepteurs et, dans ce cas, ils bloquent leurs actions.

Le lien entre cancer de la prostate et exposition aux pesticides est au cœur des préoccupations, il fait l'objet de nombreuses études (méta-analyses, revues de littérature) et rapports (expertise collective INSERM). Nous présenterons ici les 6 méta-analyses identifiées sur le risque de cancer de la prostate en lien avec des expositions aux pesticides (Tableau 11), puis les études spécifiques sur les pesticides en général et le cancer de la prostate et nous irons ensuite vers les matières actives spécifiques qui ont été étudiées en lien avec ce cancer.

i. Meta-analyses

L'exposition professionnelle aux pesticides concerne différents domaines, mais du fait de l'importance de leurs expositions, les agriculteurs sont les personnes exposées aux pesticides les plus étudiées dans la littérature. Les agriculteurs sont des professionnels régulièrement exposés aux pesticides, ils peuvent être exposés directement, en tant qu'utilisateurs mais aussi en tant que préparateur, et peuvent également l'être indirectement par le contact avec des cultures traitées ou du matériel. Néanmoins quelques études portent également sur les travailleurs d'usines de production. En effet les applicateurs de pesticides étant exposés à de nombreux pesticides il peut être difficile de mettre en évidence des liens clairs entre une molécule donnée et le risque de cancer de la prostate.

Les deux premières méta-analyses portant sur la relation entre l'utilisation de pesticides et le cancer de la prostate ont été menées au début des années 2000 (G. Van Maele-Fabry 2003 ; Van-Maele Fabry 2004). La première, publiée en 2003, sur le lien entre exposition professionnelle aux pesticides chez les agriculteurs et chez d'autres travailleurs également exposés aux pesticides (Van Maele-Fabry et al., 2003). Les études sélectionnées devaient avoir été publiées entre 1995 et 2001 (identifiées sur *Medline* et *Plotox* avec les mots clés suivants : « prostatic neoplasm (MESH), pesticides (MESH), cancer, farmers, farming, meta-analysis, review, agriculture, epidemiology, mortality and morbidity »). Au total, 22 études ont été incluses dans la méta-analyse sur 43 identifiées, dont 11 étaient des études de cohorte, 4 des études de mortalité, et 7 des études cas-témoins. Huit de ces études ont rapporté une association négative dont 3 significatives et 14 ont rapporté une association positive dont 11 significatives. Le méta-risque global pour les 22 études montrait une augmentation de risque significative de cancer de la prostate pour les personnes exposées aux pesticides (MRR=1,13[1,04-1,22]) identique lorsque l'analyse portait uniquement sur les études de cohorte (MRR=1,13[1,02-1,24]). En revanche, si on retirait les études cas-témoins, le méta-risque était voisin de 1 (MRR=0,98[0,71-1,37]).

La seconde méta-analyse, portant également sur 22 études (7 cas-témoins et 15 cohortes) était focalisée sur les applicateurs de pesticides (Van Maele-Fabry et al., 2004). Neuf des études rapportaient des associations négatives, dont 1 significative, et 13 une association positive dont 7 significatives. La valeur du méta-risque pour les 22 études sélectionnées montrait une augmentation de risque significative de 24% (MRR=1,24[1,06-1,45]). En restreignant aux cohortes, le méta-risque était très comparable (MRR=1,27[1,06-1,52]), en revanche, pour les études cas-témoins, il était plus faible et non significatif (MRR=1,15[0,77-1,72]). On remarque également qu'en stratifiant selon la région géographique, le risque augmentait de 40% pour les études aux Etats-Unis (MRR=1,40[1,09-1,80]), alors qu'il augmentait de 12% pour les études en Europe (MRR=1,12[1,03-1,22]).

Dans la suite de ces deux méta-analyses en agriculture, une méta-analyse a été menée sur les salariés des usines de production en 2006 (Van Maele-Fabry et al., 2006), avec l'idée que ces travailleurs ont une exposition moins variée que les applicateurs de pesticides. La sélection d'articles en anglais, entre 1966 et 2004 dans des revues avec comité de lecture a identifié 16 articles de cohorte historiques dans l'industrie. La méta-analyse a conclu à une augmentation de risque significative de cancer de la prostate pour le travail dans une usine de production quelle que soit la famille chimique concernée (RR combiné=1,28[1,05-1,58]). Il n'y avait pas d'hétérogénéité et aucun biais de publication n'a été détecté. Concernant les analyses par famille chimique (Triazines, nématocide à base d'hydrocarbure halogénés, Phenoxy, non-phenoxy), le risque était augmenté pour toutes, mais significativement uniquement pour les phénoxyherbicides.

Plus récemment, une nouvelle méta-analyse a étudié le lien entre les expositions en agriculture – incluant les expositions aux pesticides - et le cancer de la prostate (Ragin et al., 2013), en sélectionnant toutes les études cas-témoins menées jusqu'en 2012. Douze études ont été identifiées (dont 2 non publiées sur des hommes non caucasiens) et 4 d'entre-elles s'intéressaient spécifiquement à l'exposition aux pesticides : elles ont mis en évidence une association inverse (MOR=0,68[0,49-0,96]). En regardant l'utilisation de

pesticides uniquement en utilisation « loisir » et non en utilisation professionnelle une étude a trouvé une augmentation de risque significative ($MOR=2,50[1,40-4,60]$) (Sharpe et al., 2001).

En 2016, une méta-analyse basée sur une revue systématique de la littérature s'est intéressée au lien entre expositions professionnelles aux pesticides et cancer de la prostate (Lewis-Mikhael et al., 2016) à partir des études publiées entre 1984 et 2014 (identifiées sur Pubmed, Web of Science et Scopus) dont la qualité a été évaluée grâce à l'échelle Newcastle Ottawa Scale (NOS) qui prend en compte huit items et donne une note globale aux études. Les études avec des notes entre 8 et 9 sont jugées de haute qualité, celles entre 6 et 7 sont jugées de qualité moyenne et celles en dessous de 5 sont jugées de mauvaise qualité. Au total 338 articles ont été identifiés, dont 52 articles retenus pour la revue systématique et 25 (21 cas-témoins et 4 cohortes) pour la méta-analyse. Plusieurs de ces études mettaient en évidence des associations positives significatives entre utilisation de pesticides et cancer de la prostate. La méta-analyse trouvait un sur-risque significatif de cancer de la prostate chez les personnes hautement exposées aux pesticides ($MRR=1,33[1,02-1,63]$).

La dernière méta-analyse, publiée en 2019, portait sur les facteurs de risques professionnels du cancer de la prostate suivants : agriculture, pesticides (et plus spécifiquement : organochlorés, organophosphorés, carbamates, triazines), cadmium, chromium, huile de coupe, acrylonitrile, caoutchouc, travail posté, personnel de bord, radiations ionisantes et activité physique (Krstev & Knutsson, 2019). La méta-analyse identifiait sur la période 1966-2015 un total de 72 articles (études de cohorte et cas-témoins) dont 18 pour les pesticides et 17 pour les organochlorés, la plupart déjà inclus dans les précédentes méta-analyses (Figure 19). Une augmentation de risque de cancer de la prostate lié à l'exposition aux pesticides ($MetaRR=1,15[1,01-1,32]$) et aux pesticides organochlorés ($MetaRR=1,08[1,03-1,14]$) a été mise en évidence, des résultats concordants avec les méta-analyses antérieures (Figure 20).

Ainsi, globalement, il y a consensus entre toutes les méta-analyses réalisées sur le lien entre cancer de la prostate et exposition aux pesticides. Les augmentations de risque trouvées vont de 8% à 64% selon les méta-analyses. La méta-analyse la plus récente recoupe globalement les autres méta-analyses, en partie sur la sélection des articles, elle reprend également des articles des autres méta-analyses qui ont été mis à jour, elle trouve une augmentation de risque de 15% pour l'utilisation de pesticides.

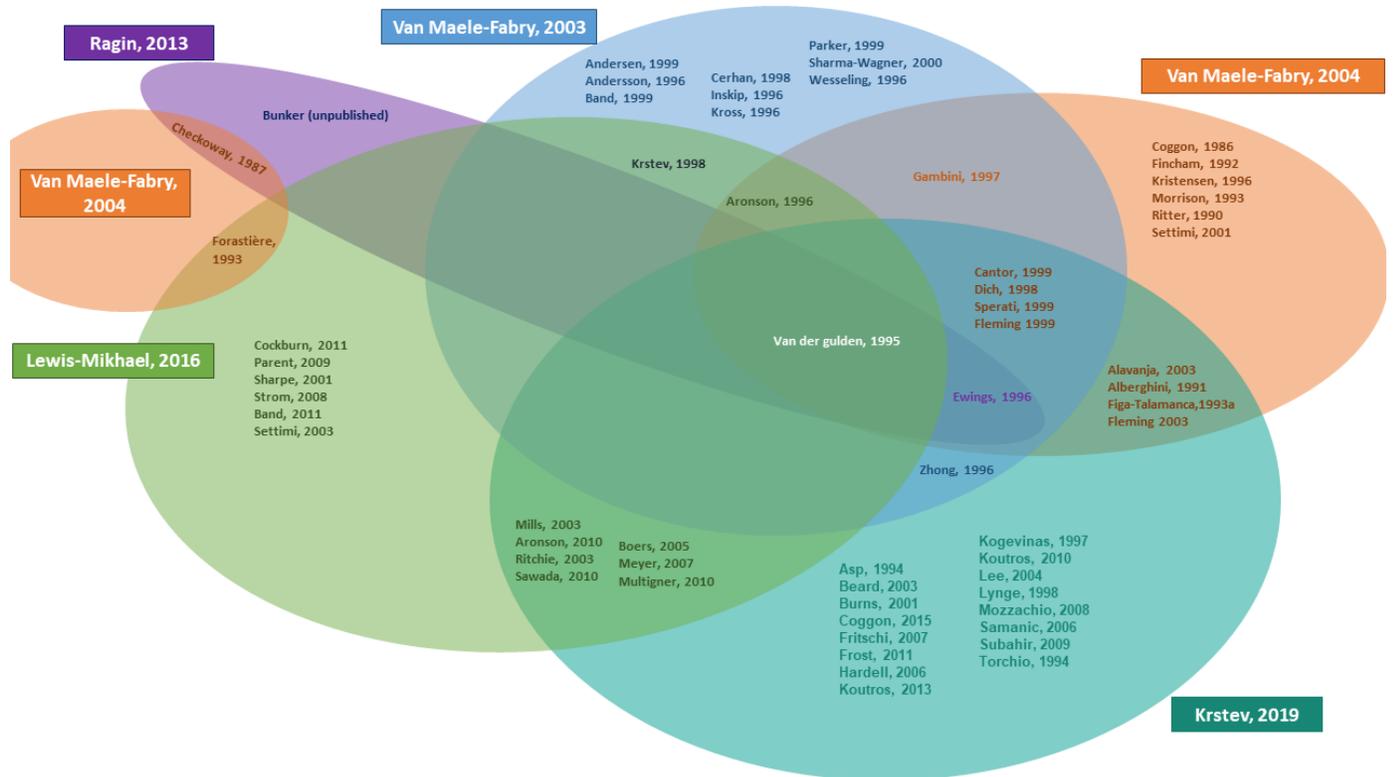


Figure 19 - Croisement des références des 5 méta-analyses sur le lien entre cancer de la prostate et exposition professionnelle aux pesticides

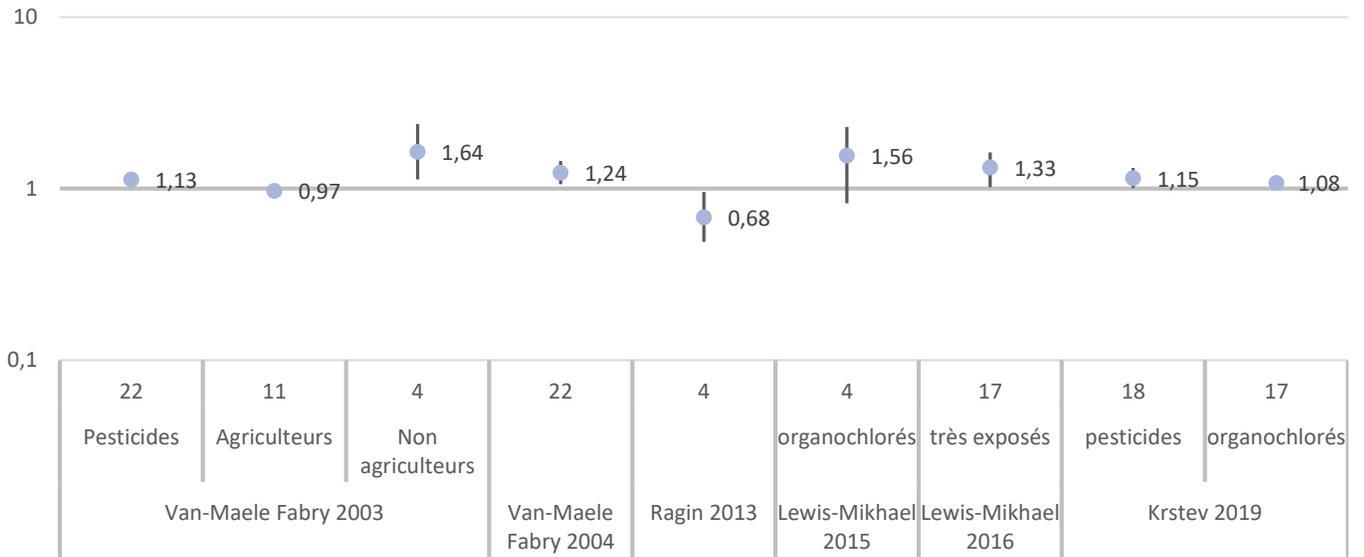


Figure 20 - Résultats des méta-analyses ayant étudié le lien entre pesticides et cancer de la prostate

Tableau 11 - Critères de sélection des articles pour les méta-analyses portant sur le lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate

Meta-analyse	Titre	Bases de recherche	Mots-clés	Langage	Période	Critère de qualité?	Evaluation/sélection des articles	Nombre d'articles avant sélection	Nombre d'articles inclus (cancer prostate)	Critères d'inclusion	Critères D'exclusion	Commentaire	Incidence/mortalité
Van Maele-Fabry, 2003	Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis	Medline et Plotox	prostatic neoplasm (MeSH), occupational exposure (MeSH), cancer, farmers, farming, meta-analysis, review, agriculture, epidemiology, mortality et morbidity	Anglais	1995-2001	Pas d'index formel pour étudier la qualité mais qualité de l'étude évaluée par les deux auteurs	Lecture par les deux auteurs	43	22	(1) dans un journal à comité de lecture (2) en anglais (3) entre 1995 et 2001 (4) sur l'homme (5) études cas-témoins ou cohorte (6) avec RR et IC95% (7) faisant référence à un groupe de professionnels potentiellement exposés aux pesticides (8) Résultats sur le cancer de la prostate	(1) Articles avec des individus inclus dans une autre étude plus large ou plus récente (2) Qui rapporte uniquement des expositions accidentelles (3) Avec moins de 5 cas exposés (4) Qui rapporte des résultats non originels (revues, commentaires...) (5) Sur des groupes de professionnels non inclus dans les groupes sélectionnés		Les deux
Van Maele-Fabry, 2004	Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis	Medline	prostatic neoplasm [medical subject headings (MeSH)], pesticides (MeSH), occupational exposure (MeSH), cancer, applicators, licensed, sprayers, users	Anglais	1966-2003	Non précisé	Lecture par les deux auteurs	31	22	(1) publié dans un journal à comité de lecture (2) en anglais (3) publié entre 1966 et 2003 (4) études cas-témoins ou cohorte (5) avec RR et IC95% (6) faisant référence à un groupe de professionnels potentiellement exposés aux pesticides	(1) Articles avec des individus inclus dans une autre étude plus large ou plus récente (2) Avec uniquement des PMRs (3) Avec moins de 5 cas exposés (4) Qui rapporte des résultats non originels (revues, commentaires...)		Les deux
Ragin, 2013	Farming, reported pesticide use, and prostate cancer	Pubmed	(prostate) AND (cancer OR neoplasms OR tumor OR carcinoma OR carcinogenesis) AND (pesticide OR organochlorine	Anglais	jusqu'en 2012	Non précisé	Non précisé	384	12	(1) en Anglais (2) Calcul d'Odds Ratio (ORs) pour cancer de la prostate et agriculture (3) études avec cancer de la prostate incidents	(1) Etudes avec d'autres types de cancer comme témoins et ceux où les cas et les témoins proviennent de cohorte d'applicateurs de pesticides ou d'agriculteurs ont été exclus de l'analyse	(1) Inclusion uniquement d'études cas-témoins (2) Etudes publiées dans un autre langage: les abstracts en	Incidence

Meta-analyse	Titre	Bases de recherche	Mots-clés	Langage	Période	Critère de qualité?	Evaluation/sélection des articles	Nombre d'articles avant sélection	Nombre d'articles inclus (cancer prostate)	Critères d'inclusion	Critères D'exclusion	Commentaire	Incidence/mortalité
			OR organophosphate OR carbamate OR pyrethroid OR agriculture OR farm OR farmer OR farming OR occupational exposure)									anglais ont été lus pour être sûr de ne pas passer à côté d'une étude à cause de la barrière de la langue	
Lewis-Mikhael, 2015	Organochlorine pesticides and prostate cancer, is there an association?	Pubmed, Web of Science, Scopus	"organochlorine pesticides", "exposure", "DDT", "DDE", "hexachlorocyclobenzene", "lindane", "chlordecone", "dicofol", "dielrin", "endosulfan", "heptachlor", "methoxychlor", "toxaphene", "prostate cancer", "prostatic carcinoma", "incidence", "case-control studies" et "cohort studies"	Anglais, Français et Espagnol	jusqu'en 2015	Application de la NOS (Newcastle Ottawa Scale) classement des études avec un système de points (de 0 à 9), et à la fin 3 catégories faible, moyenne et haute qualité	Les titres et abstract ont été relus par deux investigateurs Les articles jugés pertinents ont été relus par les deux chercheurs	353	10	(1) étude originale (2) cas-témoins ou cohorte (3) mesure d'odds ratio (OR), risque relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) sur l'association entre exposition aux organochlorés et pesticides (4) écrit en Anglais, Français ou Espagnol	(1) exclusion des études in vitro, expérimentales ou mécanistiques (2) études avec uniquement des risques de mortalité (3) exposition aux organochlorés des travailleurs dans les usines de fabrication (4) revues, précédentes méta-analyses		
Lewis-Mikhael, 2016	Occupational exposure to pesticides and prostate cancer	Pubmed, Web of Science, Scopus	"pesticide exposure", "pesticides", "agricultural exposure",	Anglais, Français et Espagnol	1985-2014	Application de la NOS (Newcastle Ottawa Scale)	Les titres et abstracts ont été lus indépendamment par deux des	338	25	(1) étude originale (2) étude cas-témoins ou cohorte (3) étude avec mesure de risque OR ou RR et intervalle de confiance (IC) sur exposition aux pesticides et cancer de la prostate	(1) exclusion des études in vitro, expérimentales ou mécanistiques (2) études avec uniquement des risques de mortalité		

Meta-analyse	Titre	Bases de recherche	Mots-clés	Langage	Période	Critère de qualité?	Evaluation/sélection des articles	Nombre d'articles avant sélection	Nombre d'articles inclus (cancer prostate)	Critères d'inclusion	Critères D'exclusion	Commentaire	Incidence/mortalité
			<p>“pesticides application”, “pesticide applicators”, “farmers”, “farm workers”, “farming”, “agricultural workers”, “prostate cancer”, “prostatic carcinoma”, “prostatic neoplasm”, “incidence”, “case-control studies”, “cohort studies”, “occupational cancer”, “exposure assessment”, “risk factors”</p>			<p>classement des études avec un système de points (de 0 à 9), et à la fin 3 catégories faible, moyenne et haute qualité 3 dimensions principales pour la qualité, sélection de la population d'étude, comparabilité des groupes, mesure de l'exposition et de l'évènement</p>	<p>auteurs Une liste des raisons d'exclusion a été faite pour les articles exclus Les articles retenus ont été lus entièrement par deux chercheurs et une tableau a été complété avec les informations à retenir Les informations retenues ont ensuite été comparées et les désaccords ont été résolus par deux épidémiologistes sénior</p>		<p>(4) écrite en Anglais, Français ou Espagnol</p>	<p>(3) exposition aux organochlorés des travailleurs dans les usines de fabrication (4) revues, précédentes méta-analyses</p>			

Meta-analyse	Titre	Bases de recherche	Mots-clés	Langage	Période	Critère de qualité?	Evaluation/sélection des articles	Nombre d'articles avant sélection	Nombre d'articles inclus (cancer prostate)	Critères d'inclusion	Critères D'exclusion	Commentaire	Incidence/mortalité
Krsteve, 2019	Occupational risk factor for prostate cancer: a Meta-Analysis	Medline, Scopus	prostate cancer, prostatic cancer, farmer, farming, agricultural, agriculture, pesticides, cadmium, chromium, rubber, tire, shiftwork, nightwork, night work, polycyclic aromatic hydrocarbons, cutting oils, mineral oils, ionizing radiation, flight personnel, pilots, physical activity, and acrylonitrile	Anglais	1966-30 juin 2015	Non précisé	Abstract relus et chaque article retenu également mais il n'était pas précisé par combien de personnes	pesticides: 382 Pour organochlorés : 382	pesticides: 18 organochlorés : 17	(1) écrit en anglais (2) objectif clair sur association entre exposition professionnelle et cancer de la prostate (3) étude cohorte ou cas-témoins (4) définition claire de la population d'étude (5) si plusieurs articles de la même population; inclusion du plus récent (6) mesure de l'exposition appropriée [biologiques, matrice emploi-exposition, experts, auto-questionnaire] (7) comparaison du niveau d'exposition le plus élevé avec la catégorie d'exposition la plus faible (8) nombre de cas exposé ≥5 (9) diagnostic de cancer de la prostate confirmé, pas d'auto-questionnaire (10) pour les études de cohorte, les participants ne devaient pas avoir de cancer de la prostate au début de l'étude (11) les témoins des études cas-témoins ne devaient pas avoir d'autre cancer (12) les études devaient rapporter une mesure de risque et son intervalle de confiance (13) ajustement sur l'âge au moins, si plusieurs ajustement celui avec l'âge était gardé, si seulement ajustement multiple ils prenaient le résultat avec ajustement multiple	Exclusion des articles (1) avec problèmes méthodologiques (2) environnementales et écologiques (3) biologiques mécanistiques, génétiques ou moléculaires (4) études cliniques (5) autre langue que l'Anglais (6) doublons entre les deux sources		

ii. Bilan des études sur cancer de la prostate et exposition aux pesticides

Le lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate a fait l'objet de 5 méta-analyses, dont deux principalement focalisées sur le métier d'agriculteur et/ou applicateur de pesticides. Les autres méta-analyses comportaient à la fois des personnes exposées dans le milieu agricole mais également dans d'autres contextes (usines de production, travail du bois, entretien des espaces verts).

Nous avons pu recenser jusqu'en 2021 une quarantaine d'étude sur le lien entre pesticides et cancer de la prostate en milieu agricole. Les répartitions de ces études selon la zone géographique, la période de publication, le schéma d'étude et le type de risque (incidence/mortalité) sont présentées dans le Tableau 12.

Dans plusieurs des méta-analyses portant sur l'exposition aux pesticides, des études étaient incluses en prenant le métier d'agriculteur comme proxy d'une exposition aux pesticides (Andersson et al., 1996; Band et al., 1999; Inskip et al., 1996; Krstev, Baris, Stewart, Hayes, et al., 1998). Nous n'avons pas inclus ces études dans le tableau ci-dessous car elles étaient déjà comptées dans le chapitre précédent sur le lien entre cancer de la prostate et agriculture.

La majorité des études, quel que soit le schéma d'étude, étaient publiées en Europe (47%), le reste des études provenaient d'Amérique du nord (39%) ou d'autres zones (13%). Quelle que soit la zone géographique et la période, les études étaient majoritairement des cohortes historiques (66%) portant particulièrement sur de la mortalité (64% des cohortes historiques). Les études cas-témoins portaient sur cas incidents que ce soit en Europe (75%) ou en Amérique du nord (100%). Les articles étaient majoritairement publiés avant les années 2000 (68%), les 3 études cas-témoins publiées après les années 2000 trouvaient toutes une augmentation de risque de cancer de la prostate, et la majorité des études

ayant trouvé un résultat significatif avant les années 2000 trouvaient plutôt des augmentations de risque également.

Tableau 12 - Bilan des études sur le lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate selon la période de publication et la zone géographique

	<2000	≥2000
	N _{tot} (N _{signif+,-})	N _{tot} (N _{signif+,-})
EUROPE		
Cohortes historiques (N=12)		
Incidence	4 (2+)	1 (0)
Mortalité	5 (0)	2 (0)
Cas-témoins (N=4)		
Incidence	2 (0)	1 (1+)
Mortalité	1 (0)	0 (0)
Cohortes prospectives		
Incidence	1 (1-)	0 (0)
Mortalité	1 (0)	0 (0)
AMERIQUE DU NORD		
Cohortes historiques (N=9)		
Incidence	1 (1+)	0 (0)
Mortalité	7 (4+)	1 (0)
Cas-témoins (N=6)		
Incidence	3 (1-)	3 (2+)
Mortalité	0 (0)	0 (0)
Cohortes prospectives (autre que AHS)		
Incidence	0 (0)	0 (0)
Mortalité	0 (0)	0 (0)
AUTRE ZONE GEOGRAPHIQUE		
Cohortes historiques (N=4)		
Incidence	1 (1-)	2 (0)
Mortalité	0 (0)	1 (0)
Cas-témoins (N=1)		
Incidence	0 (0)	1 (1+)
Mortalité	0 (0)	0 (0)

Une expertise collective publiée par l'INSERM en 2013 sur les pesticides et leurs effets sur la santé, et mise à jour en 2021, incluait l'analyse du lien entre cancer de la prostate et exposition au chlordécone. Elle concluait que la relation causale entre l'exposition au chlordécone et risque de cancer de la prostate est vraisemblable.

c. Matières actives spécifiques

Le lien entre des familles de pesticides ou de matières actives spécifiques et le cancer de la prostate a été assez peu documenté dans la littérature. Dans cette partie nous présenterons une méta-analyse qui s'est focalisée sur les insecticides organochlorés. Ensuite nous détaillerons 4 études cas-témoins (dont 3 incluses dans la méta-analyses) et une étude cohorte, et nous présenterons les résultats de l'étude prospective AHS portant sur le cancer de la prostate et des matières actives spécifiques - dont une des analyses est également incluse dans la méta-analyse.

i. Meta-analyse

Une méta-analyse, s'est intéressée spécifiquement au lien entre pesticides organochlorés et cancer de la prostate (Lewis-Mikhael, 2015). Les pesticides organochlorés ont été utilisés de manière intensive pendant plusieurs décennies à travers le monde dans divers contextes agricoles, à la fois sur les cultures et les élevages. Même s'ils ont été progressivement interdits dans de nombreux pays à compter des années 1970, ils sont encore autorisés dans d'autres. De plus, les pesticides organochlorés sont persistants dans l'environnement et se bio-accumulent, ils sont donc retrouvés même dans des pays dans lesquels leur utilisation est interdite à ce jour. Certains organochlorés ont été classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme cancérogène probable (DDT), cancérogène possible (2-4,D) ou comme cancérogène avéré (lindane). Le DDT et le lindane ont été très utilisés en agriculture, avec un pic d'utilisation dans les années 1950. Dans la méta-analyse de Lewis-Mickael, 353 articles ont été sélectionnés jusqu'en 2015 en interrogeant les bases de données Pubmed, Web of science et Scopus, dont 15 articles ont été. Les critères de sélection des articles sont présentés dans le Tableau 13. Certaines études ont été exclues, 2 qui ne présentaient pas de résultats sur des molécules spécifiques (Cockburn et al., 2011; Fritschi et al., 2007), 2 études de l'AHS les moins récentes (M. Alavanja et al., 2003; Purdue et al., 2007) et une autre qui était la seule à présenter des résultats sur le chlordécone (Multigner et al.,

2010), au total 10 études ont été utilisées pour cette méta-analyse: 9 études cas-témoins et 1 analyse de cohorte provenant de l'Agricultural Health Study. Pour les études en population générale, le risque était calculé pour 5 molécules : le p,p-DDE (MRR=1,02[0,69-1,35]), le DDT (MRR=0,81[0,35-1,26]), l'hexachlorobenzène (MRR=0,88[0,18-1,57]), l'oxychlorane (MRR=0,91[0,46-1,35]) et le transnonachlore (MRR=0,88[0,45-1,31]). Ainsi, le risque de cancer de la prostate n'était pas augmenté globalement en population générale exposée à ces organochlorés (MRR=0,90[0,72-1,08], 5 études). En population professionnelle, le risque était calculé pour 3 molécules, le DDT (MRR=1,30[0,94-1,67], 3 études), l'heptachlore (MRR=1,34[0,48-2,20], 2 études) et le lindane pour lequel le risque était augmenté non significativement (MRR=1,56[0,82-2,29]), sur la base de 3 études.

Tableau 13 - Critères de sélection des articles pour la méta-analyse sur le lien entre exposition aux organochlorés et cancer de la prostate

Auteur, année	Lewis-Mikhael, 2015
Titre	Organochlorine pesticides and prostate cancer, is there an association?
Bases de recherche	Pubmed, Web of Science, Scopus
Mots-clés	"organochlorine pesticides", "exposure", "DDT", "DDE", "hexachlorocyclohexane", "lindane", "chlordecone", "dicofol", "dieldrin", "endosulfan", "heptachlor", "methoxychlor", "toxaphene", "prostate cancer", "prostatic carcinoma", "incidence", "case-control studies" et "cohort studies"
Langage	Anglais, Français et Espagnol
Période	Jusqu'en 2015
Critère de qualité?	Application de la NOS (Newcastle Ottawa Scale) classement des études avec un système de points (de 0 à 9), et à la fin 3 catégories faible, moyenne et haute qualité
Evaluation/sélection des articles	Les titres et abstract ont été relus par deux investigateurs Les articles jugés pertinents ont été relus par les deux chercheurs
Nombre d'articles avant sélection	N=353
Nombre d'articles inclus	N=10
Critères d'inclusion	(1) étude originale (2) cas-témoins ou cohorte (3) mesure d'Odds Ratio (OR), risque relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) sur l'association entre exposition aux organochlorés et pesticides (4) écrit en Anglais, Français ou Espagnol
Critères d'exclusion	(1) exclusion des études in vitro, expérimentales ou mécanistiques (2) études avec uniquement des risques de mortalité (3) exposition aux organochlorés des travailleurs dans les usines de fabrication (4) revues, précédentes méta-analyses

ii. Etudes sur les matières actives spécifiques

Quatre études-cas-témoins apportent des résultats concernant le lien entre le cancer de la prostate et des pesticides spécifiques.

La première est une étude cas-témoins multicentrique italienne (8 hôpitaux) (Settimi et al., 2003). Les cas ont été recrutés entre 1990 et 1992, les témoins de cette étude étaient des cas d'autres cancers. Les participants à l'étude ont rempli un questionnaire sur les données socio démographiques mais également sur les emplois qu'ils ont occupés, et pour les personnes employées en agriculture, un questionnaire sur l'utilisation de pesticides, les équipements de protection et sur les principales cultures sur lesquelles elles avaient travaillé. Un agronome a ensuite évalué l'exposition aux pesticides par rapport aux réponses au questionnaire. L'échantillon était composé de 52% d'agriculteurs, le reste des professions étaient dans les domaines de l'alimentation et du tabac, des produits chimiques, de la construction, du bois etc. Le risque de cancer de la prostate a été estimé pour 7 familles chimiques (carbamates, cuivre et composés sulfurés, organochlorés, dithiocarbamates, nitrophenols, organophosphorés), et pour quelques matières actives spécifiques appartenant à ces familles chimiques (DDT et dicofol associé au Tetradifon (organochlorés), Ziram (Dithiocarbamates), Dithiophosphates et thiophosphates (Organophosphorés)). L'exposition était définie dans les emplois d'au moins une année, et censurée 10 ans avant le diagnostic de cancer. Avec un temps de latence de 10 ans, le risque de cancer de la prostate était augmenté pour une exposition aux organochlorés de façon globale (OR=2,50[1,40-4,20]), mais également pour les deux matières actives spécifiques étudiées : le DDT (OR=2,10[1,20-3,80]) et le Dicofol associé au Tetradifon (OR=2,80[1,50-5,00]). Le risque de cancer de la prostate par rapport à l'exposition aux organochlorés n'était pas différente selon la durée d'exposition (≤ 15 ; > 15 ans). Il n'y avait pas de risque de cancer de la prostate associé aux autres familles chimiques ou molécules particulières.

Une deuxième étude cas-témoins réalisée en Californie était nichée dans une cohorte de salariés agricoles hispaniques (United Farm Workers of America) (Mills & Yang, 2003). Les cas étaient identifiés par le registre de cancer de Californie (CCR) et les témoins étaient des personnes de la cohorte qui n'avaient pas de cancer. Entre 1987 et 1999, 222 cancers de la prostate ont été identifiés et appariés à 1110 témoins. Les données sur les pesticides ont été obtenues grâce à un système de déclaration d'utilisation de pesticides initié en 1970 pour certains pesticides à usage réglementé et depuis 1990 pour tous les pesticides. La quantité annuelle de matière active utilisée a été sommée pour chaque comté entre 1970 et 2000, et cette mesure a été pondérée selon la dangerosité du produit et découpée en quartiles. La mesure d'exposition n'était donc pas individuelle, mais attachée au comté. Une forte exposition à l'heptachlore était associée à un risque plus élevé de cancer de la prostate (OR=2,01[1,12-3,60]) comparé aux personnes les moins exposées, de même qu'une forte exposition au lindane (OR=2,37[1,22-4,61]) ou à la simazine (OR=1,81[0,93-3,53]). Le risque de cancer de la prostate augmentait significativement avec la quantité de produit pour l'heptachlore (p-trend=0,003), le lindane (p-trend=0,003) et la simazine (p-trend=0,03). Une association inverse était également observée pour une exposition au propyzamide (OR=0,54[0,30-0,97]).

Une troisième étude cas-témoins a été réalisée en Colombie Britannique, au sein d'une étude cas-témoins plus vaste en population générale avec 1153 cas et 3999 témoins (Band et al., 2011). Pour cette analyse, un focus a été réalisé uniquement chez les agriculteurs en incluant 113 cas et 316 témoins. Les expositions ont été recueillies par un auto-questionnaire puis croisées avec une matrice emploi-exposition. La matrice emploi-exposition contenait 3 axes, un axe chimique, un axe type d'emploi (région, culture, tâche et titre d'emploi) et un axe pour la période. L'exposition aux pesticides était soit quantitative quand l'information était disponible soit dichotomique (exposé/non exposé). L'exposition a été quantifiée en prenant en compte les tâches de réentrée (récolte, taille) ou d'application (mélange/chargement/application). L'étude a porté sur 290 agents chimiques différents, 180 pesticides (68 insecticides, 39 fongicides et 53

herbicides). L'exposition forte avec une relation dose-réponse à différentes molécules a été associée au cancer de la prostate, certains fongicides (captane, soufre, dichlone, dodine, ferbame, manèbe, sulfure, zirame), certains herbicides (2,4-D, dinoseb, MCPA, simazine) et certains insecticides (3,5-dinitro-cresol, azinphos-methyl, carbaryl, DDT, diazinon, endosulfan, lindane, malathion). Une forte corrélation entre les molécules était observée.

Une quatrième étude cas-témoins en population générale, conduite en Australie, a estimé le risque de cancer de la prostate pour certaines familles chimiques, mais sans détailler les molécules (Fritschi et al., 2007). Les cas de cancers étaient obtenus par les registres entre janvier 2001 et août 2002 et les témoins étaient tirés au sort sur les listes électorales entre août 2001 et octobre 2002. Les participants à l'étude ont rempli un questionnaire sur des données sociodémographiques, habitudes de vie et sur leur histoire professionnelle. Pour 14 professions des détails supplémentaires ont été demandés afin qu'un expert hygiéniste détermine les expositions pour différentes substances, dont les pesticides. Aucune des familles chimiques étudiées (organophosphorés, organochlorés, phenoxy herbicides) n'était associée au cancer de la prostate dans cette étude.

Une cohorte d'éleveurs de moutons réalisant des bains d'insecticides a été créée en Islande à partir des fichiers des services vétérinaires entre 1962 et 1982 (Rafnsson, 2006). Le bain d'insecticides pour les moutons était une pratique obligatoire une fois par an à partir de 1959 en Islande, il était réalisé par l'agriculteur avec du lindane. Dans cette cohorte, 541 cas de cancer de la prostate ont été identifiés et l'incidence de ce cancer apparaissait réduite pour ces éleveurs (SIR=0,92[0,85-1,00]).

iii. Résultats de la cohorte AHS sur les matières actives spécifiques

La cohorte prospective américaine, l'AHS a étudié d'une part l'association entre cancer de la prostate et un ensemble de molécules dans 3 publications distinctes, et d'autre part l'association entre des pesticides

spécifiques et plusieurs cancers – incluant le cancer de la prostate. Les pesticides étudiés étaient présents soit dans le questionnaire d’inclusion (22 pesticides), soit dans l’auto-questionnaire (28 pesticides). Cette cohorte a été décrite dans une partie précédente de la thèse (cf. Contexte - Partie 2). Deux figures résument les résultats des différentes publications sur les pesticides du questionnaire d’inclusion (Figure 21) et ceux de l’auto-questionnaire (Figure 22).

La première publication sur la relation entre exposition à des matières actives spécifiques et l’incidence de cancer de la prostate (n=566 cas incidents) a été publiée en 2003 avec un suivi moyen de 4,3 années (M. Alavanja et al., 2003). Les résultats étaient présentés pour 45 des 50 pesticides présents dans le questionnaire d’inclusion (en excluant 5 pesticides auxquels moins de 5 cas étaient exposés : trichlorfon, zirame, aluminium phosphide, dibromure d’éthylène, disulfure de carbone). Dans cet article, certains pesticides ont été associés au cancer de la prostate (exposés vs non exposés) : carbofuran, permethrine, aldrine, DDT, mais l’association ne persistait pas avec le score cumulé. Certaines molécules de pesticides étaient également associées au cancer de la prostate uniquement en présence d’antécédents familiaux de cancer de la prostate : butylate, carbofuran, coumaphos, dimethylphosphate, fonofos, permethrine (utilisation sur animaux) et phorate.

Une deuxième analyse au sein de l’AHS a été publiée en 2013, en prenant en compte l’agressivité du cancer de la prostate (Koutros et al., 2013). Pour cette analyse, le suivi était poursuivi pendant 7 ans (jusqu’au 31 décembre 2007), ce qui a permis de détecter 1962 cas de cancer de la prostate (+1396 cas), dont 919 agressifs. Les cancers de la prostate agressifs étaient définis comme ayant au moins une de ces caractéristiques : un stade avancé, un grade peu différencié, un score Gleason ≥ 7 ou si le cancer de la prostate était la cause du décès de l’individu. Les données utilisées étaient les données du questionnaire d’inclusion (Phase I) et du premier questionnaire de suivi (Phase II). Sur les 50 pesticides, 48 ont été étudiés (trop peu de cas exposés au trichlorfon et au zirame) et aucun n’a été associé au cancer de la prostate quand on regardait l’exposition cumulée au cours de la vie, en revanche, 4 ont été associés au

cancer agressif de la prostate (fonofos, malathion, terbufos, aldrine). Comme dans l'article précédent, certains pesticides ont été associés au cancer de la prostate, uniquement s'il y avait des antécédents familiaux de cancer de la prostate, notamment le lindane.

Une troisième analyse a été réalisée en 2020, uniquement pour le cancer de la prostate agressif chez les applicateurs privés (Pardo et al., 2020) en considérant le suivi jusqu'à fin 2014 pour la Caroline du Nord et fin 2015 pour l'Iowa, ce qui a permis d'inclure 3169 cancer de la prostate, dont 55% étaient des cancers agressifs. Les données utilisées étaient les données du questionnaire d'inclusion (Phase I – auto-questionnaire), du premier et du deuxième questionnaire de suivi (Phase II et III). Les pesticides étudiés dans cette analyse n'avaient pas été étudiés par les études précédentes (39 pesticides), l'analyse incluait uniquement les pesticides avec plus de 15 cas de cancer de la prostate agressifs. Une analyse portait sur le questionnaire d'inclusion uniquement (20 923 applicateurs privés) et une autre analyse sur les répondants aux deux questionnaires (inclusion + suivi, 18 933 applicateurs privés). Seul le diméthoate a été associé au cancer de la prostate agressive avec les données du questionnaire d'inclusion, pour les exposés par rapport aux non-exposés. Pour les pesticides inclus dans les questionnaires de phase 2 et 3, une association inverse était observée pour une exposition au triclopyr, que ce soit pour les exposés par rapport aux non-exposés ou en prenant le score cumulé d'exposition au cours de la vie, avec une tendance significative inversée pour les personnes exposées plus de 4 ans au triclopyr.

En dehors de ces 3 publications spécifiques au cancer de la prostate, une trentaine d'articles ont été publiés, portant chacun sur une matière active spécifique. Une publication portait sur 7 molécules de la famille des organochlorés (**aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, heptachlore, lindane, toxaphène**) (Purdue et al., 2007). Les résultats portant sur le risque de cancer de la prostate en lien avec les matières actives spécifiques sont présentés dans deux figures, l'une reprenant les 22 pesticides du questionnaire d'inclusion rempli en face à face (Figure 21), l'autre reprenant les 28 pesticides de l'auto-questionnaire rempli à domicile (Figure 22).

Sur les 22 pesticides du questionnaire d'inclusion rempli en face à face, 20 matières actives ont fait l'objet d'une publication avec des résultats sur le cancer de la prostate. Les deux matières actives n'ayant pas fait l'objet d'une publication sont un herbicide (2,4-D) et un insecticide (trichlorfon). Concernant les herbicides, les 9 molécules analysées sont i) l'**alachlore** dans une première publication en 2004 (W. J. Lee, Hoppin, et al., 2004) et une seconde en 2018 (Lerro et al., 2018) qui a différencié les cancers de prostate dans leur ensemble et le cancer de la prostate agressif mais n'a pas trouvé d'association, ii) l'**atrazine** (Rusiecki et al., 2004 ; Freeman et al., 2011), iii) la **cyanazine** (S. M. Lynch et al., 2006), iv) le **dicamba** (Lerro et al., 2020), v) l'**EPTC** (van Bommel et al., 2008), vi) le **glyphosate** (De Roos et al., 2005; Andreotti et al., 2018), vii) l'**imazethypyr** (Koutros et al., 2009), viii) le **métolachlore** (Rusiecki et al., 2006; Silver et al., 2015) ix) la **trifluraline** (Kang et al., 2008) . Il n'a pas été trouvé d'association significative mais une élévation du risque pour la **cyanazine** (RR=1,15[0,83-1,58]) et la **trifluraline** (RR=1,18[0,89-1,57]). L'atrazine, le glyphosate et le métolachlore ont tous fait l'objet de deux publications, mais sans différence de résultat avec du temps de suivi supplémentaire. Sept insecticides ont fait l'objet d'une publication avec des résultats sur le cancer de la prostate : le **carbofuran** (Bonner et al., 2005), le **chlorpyrifos** (W. J. Lee, Blair, et al., 2004), la **permethrine** (Rusiecki et al., 2009) et le **terbufos** (Bonner et al., 2010) n'ont pas été associés au cancer de la prostate, malgré une légère augmentation de risque non significative pour le terbufos (RR=1,36[0,72-2,56]). Le **coumaphos** (Christensen et al., 2010), le **dichlorvos** (Koutros et al., 2008) et le **fonofos** (Mahajan et al., 2006) ont tous les 3 été étudiés à la fois chez tous les applicateurs et uniquement chez ceux qui avaient des antécédents familiaux de cancer de la prostate : le coumaphos (RR=1,65[1,13-2,38]) et le fonofos (RR=1,83[1,12-3,00]) étaient associés au cancer de la prostate chez les applicateurs ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate. Le **captane** (Greenburg et al., 2008) et le **chlorothalonil** (Mozzachio et al., 2008), deux fongicides, et un fumigant, le **methyl bromide** (Barry et al., 2012), ont fait l'objet de publications avec des résultats sur le cancer de la prostate, mais aucun n'a été associé au cancer de la prostate, malgré une augmentation de risque non significative pour une

exposition au methyl bromide pour les applicateurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate (RR=1,42[0,78-2,59]).

Les 28 pesticides de l'auto-questionnaire d'inclusion ont été moins étudiés que les 22 pesticides du questionnaire en face à face. En effet sur 28 pesticides, 15 ont fait l'objet de publications, dont 7 organochlorés présents dans une unique publication. Sur les 8 herbicides, 4 ont été étudiés, l'exposition au **butylate** augmentait le risque de cancer de la prostate (RR=1,47[0,96-2,26]), en particulier chez les applicateurs avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate (RR=2,00[1,07-3,74]) (S. M. Lynch et al., 2009). En revanche, l'exposition à la **metribuzine** (Delancey et al., 2009, p. 200), au **paraquat** (S. K. Park et al., 2009) et à la **pendimethaline** (Hou et al., 2006) n'était pas associée au cancer de la prostate, sans qu'il n'y ait eu d'analyse spécifique chez les hommes avec des antécédents familiaux. Pour les insecticides, 11 sur 13 ont été étudiés, dont 7 organochlorés. Une publication de 2007 s'est focalisée sur l'incidence de cancer en lien avec l'exposition aux organochlorés (Purdue et al., 2007). Dans cette publication, l'exposition aux molécules était analysée uniquement avec le paramètre exposé/non exposé, il n'y avait pas de risque en fonction du score d'exposition. Seul l'exposition au **DDT** a été associée significativement au cancer de la prostate (RR=1,20[1,00-1,40]), mais il y avait un risque plus élevé de cancer de la prostate pour les applicateurs exposés à l'**heptachlore** (RR=1,10[0,90-1,30]) et au **lindane** (RR=1,10[0,90-1,30]). Les autres insecticides ont fait l'objet de publications uniques, l'exposition au **carbaryl** (Mahajan et al., 2007), au **diazinon** (Beane Freeman et al., 2005) et au **malathion** (Bonner et al., 2007) n'étaient pas associées au risque de cancer de la prostate. En revanche, l'exposition au **phorate** augmentait non significativement le risque de cancer de la prostate (RR=1,31[0,72-2,37]), en particulier chez les hommes avec antécédents familiaux de cancer de la prostate (RR=1,91[0,86-4,24]). Aucun des 4 fongicides et 3 fumigants n'a fait l'objet d'une analyse publiée.

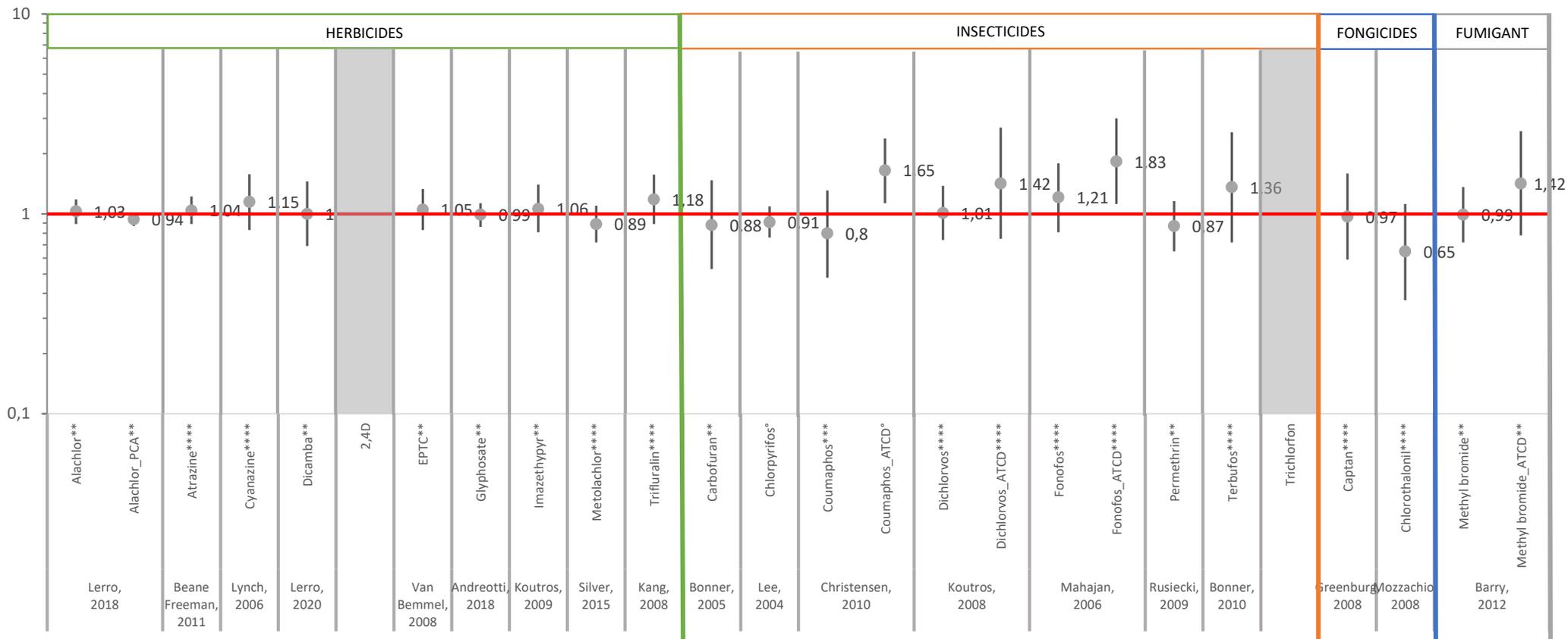


Figure 21 - Cancer de la prostate dans l'AHS (22 molécules du questionnaire en face à face)

*jours d'exposition au cours de la vie, non-exposés versus exposés

**jours d'exposition au cours de la vie, pondéré par l'intensité non-exposés versus exposés

***jours d'exposition au cours de la vie, quartile le moins exposé versus autres quartiles exposés

****jours d'exposition au cours de la vie, pondéré par l'intensité quartile le moins exposé versus autres quartiles exposés

°exposés versus non-exposés

_PCA : cancer de la prostate agressif

_ATCD : antécédents familiaux de cancer de la prostate

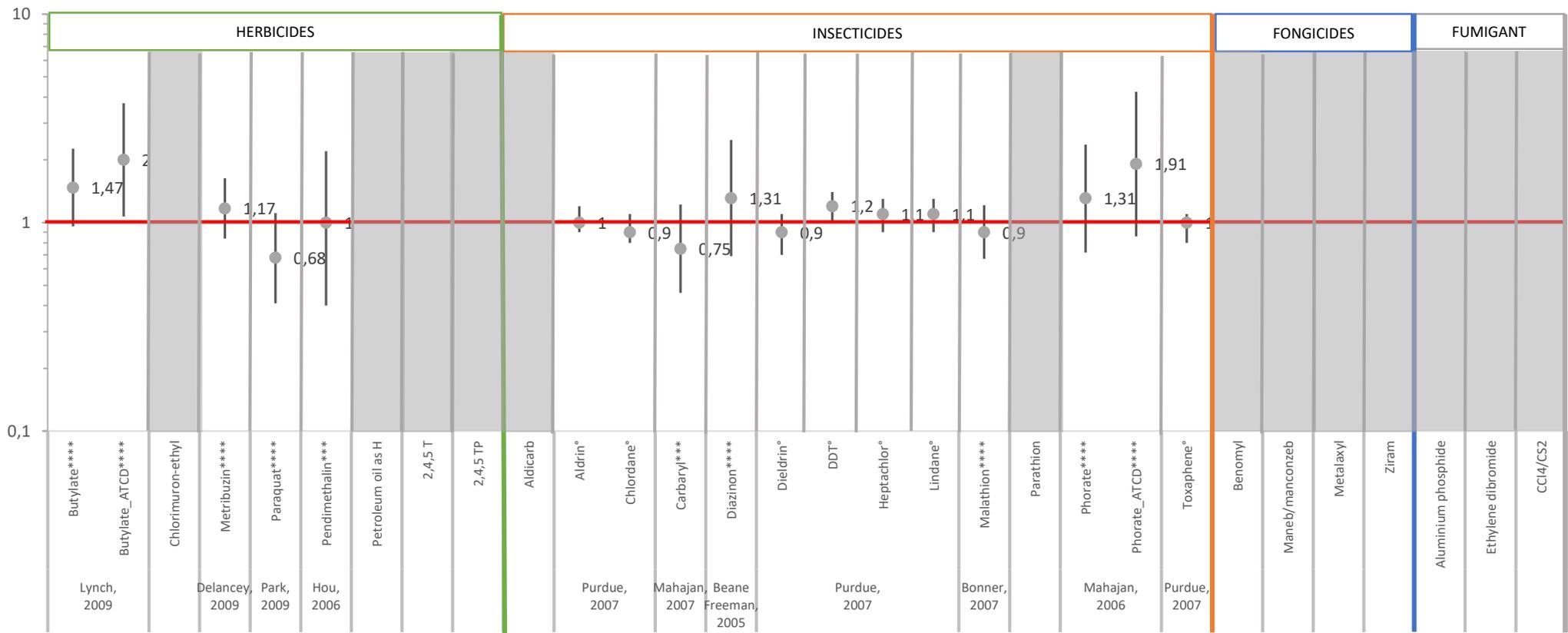


Figure 22 – Cancer de la prostate dans l’AHS (28 molécules de l’auto-questionnaire)

*jours d’exposition au cours de la vie, non-exposés versus exposés

**jours d’exposition au cours de la vie, pondéré par l’intensité non-exposés versus exposés

***jours d’exposition au cours de la vie, quartile le moins exposé versus autres quartiles exposés

****jours d’exposition au cours de la vie, pondéré par l’intensité quartile le moins exposé versus autres quartiles exposés

°exposés versus non-exposés

_PCA : cancer de la prostate agressif

_ATCD : antécédents familiaux de cancer de la prostate

iv. Etudes sur l'exposition aux organochlorés dans la population générale

La dernière expertise collective a conclu à une présomption forte de lien entre cancer de la prostate et l'exposition au chlordécone (insecticide organochloré), et à une présomption faible pour la dieldrine, le bêta hexachlorocyclohexane (β HCH) et le chlordane qui sont 3 autres insecticides organochlorés. Pour le chlordécone, le risque de cancer de la prostate était plus fort chez les hommes avec antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, et également pour les formes agressives de cancer de la prostate. Depuis cette expertise, de nouvelles études en population générales se sont intéressées au lien entre cancer de la prostate et certaines matières actives, dont les organochlorés. Une étude en population générale a été conduite à Singapour, sur 60 cas incidents de cancer de la prostate et 60 témoins hospitaliers pour lesquels on a dosé dans le sang la présence de 8 pesticides organochlorés et de certains PCB (Pi et al., 2016). Cette étude n'a pas conclu à une augmentation de risque de cancer de la prostate lié à la présence des pesticides recherchés, mais le nombre de cas exposés était assez faible ($9 < n < 25$). Une dernière étude cas-cohorte en Corée du sud (Korean Cancer Prevention Study II) s'est intéressée au lien entre 19 pesticides organochlorés (molécules, isomères ou métabolites) et le risque de cancer de la prostate (Lim et al., 2017). Ils ont identifié grâce au registre de cancer 110 cas au sein de la cohorte et ont sélectionné au hasard 256 témoins dans la cohorte qui n'avaient pas de cancer de la prostate. L'exposition a été déterminée de façon directe, c'est-à-dire que des échantillons de sang avaient été prélevés lors de l'inclusion et que les pesticides ont été dosés dans ces échantillons pour cette analyse. Le risque de cancer de la prostate était associé positivement à la présence de trans-nonachlore (métabolite du chlordane) (HR=1,60[0,99-2,58]). Un focus particulier a été fait sur le chlordécone, notamment aux Antilles. Il a été utilisé massivement dans la culture de bananes des années 70 aux années 90. Cet insecticide, comme la plupart des organochlorés est rémanent et persistant, de nombreuses personnes sont donc encore exposées aujourd'hui malgré l'interdiction de les utiliser depuis presque 30 ans. Deux études ont été conduites aux Antilles pour estimer l'impact de l'exposition au chlordécone sur le risque de

cancer de la prostate, une étude cas-témoins et une étude de cohorte. Dans l'expertise collective de 2013, les résultats de l'étude cas-témoins de 2010 (Multigner et al., 2010) ont été utilisés pour conclure à une présomption forte de lien. Depuis, de nouvelles données sont disponibles, sur la même étude cas témoins, Karuprostate, réalisée en Guadeloupe (Emeville et al., 2015). Dans cette étude cas-témoins en population générale, 576 cas et 655 témoins ont été inclus, il a été montré que la présence de DDE (métabolite du DDT) dans le sang était associé à une augmentation de risque significative de cancer de la prostate (OR=1,53[1,02-2,30], p de tendance=0,01). Une augmentation de risque avec la présence de chlordécone dans le sang a également été montrée, avec le dernier quintile d'exposition (OR=1,65[1,09-2,48], p de tendance=0,01). Les conclusions de la dernière expertise collective INSERM reprennent celles de 2013 pour l'exposition au chlordécone, pour lequel une relation causale est désormais vraisemblable. Les conclusions supplémentaires concernaient le DDT, pour lequel les résultats étaient contradictoires en 2013, et le trans-nonachlore, retrouvé dans l'étude en Corée du sud.

Synthèse : Le risque de cancer de la prostate en milieu agricole a fait l'objet de plusieurs méta-analyses, la tendance montre une augmentation de risque de cancer de la prostate en milieu agricole. L'utilisation de pesticides spécifiques en milieu agricole a également fait l'objet de plusieurs études, notamment une méta-analyse sur le risque de cancer de la prostate en lien avec l'utilisation d'insecticides organochlorés, qui a montré une augmentation de risque de l'ordre de 40%. L'Agricultural Health Study a étudié de nombreux pesticides en lien avec le cancer de la prostate, et retrouve des associations positives avec les insecticides organochlorés, certains insecticides organophosphorés et certains herbicides, avec globalement un effet plus marqué pour les hommes avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Partie 5. Cancer de l'ovaire

A. Anatomie, histologie et classification

Les ovaires font partie de l'appareil reproducteur féminin qui est situé dans le petit bassin (ou cavité pelvienne), ils sont reliés à l'utérus par les trompes de Fallope (Figure 23). Ils ont deux fonctions principales : la production des ovules et la production d'hormones pour la régulation de la reproduction et le développement des caractères sexuels.

Chez les femmes en âge de procréer, chaque mois, un des ovaires libère un ovocyte, qui est acheminé vers l'utérus par les trompes de Fallope. Une fois l'ovule libéré, soit il est fécondé par un spermatozoïde - il va alors s'implanter à l'intérieur de l'utérus, une grossesse commence - soit l'ovule n'est pas fécondé - dans ce cas il est expulsé, le taux de progestérone s'effondre et les règles apparaissent.

Les hormones produites par les ovaires (œstrogènes et progestérone) sont à l'origine du développement des seins, de la transformation de la silhouette, de la voix et de l'épaisseur des cheveux au moment de la puberté. Ces hormones sont également responsables du contrôle du cycle menstruel et de la préparation des grandes mammaires à l'allaitement.

Lorsque la femme vieillit, les ovaires produisent de moins en moins d'hormones, les cycles menstruels finissent par s'arrêter, on parle alors de ménopause.

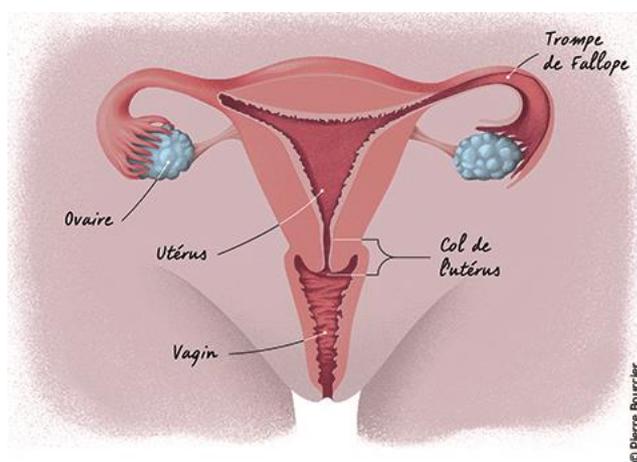


Figure 23 - L'appareil reproducteur féminin

Source : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-ovaires>

On retrouve 3 types de cellules dans les ovaires :

- Les cellules épithéliales (qui forment la couche externe de l'ovaire)
- Les cellules germinales, qui constituent les follicules ovariens (sous les cellules épithéliales, à partir desquels les ovules sont fabriqués)
- Les cellules stromales

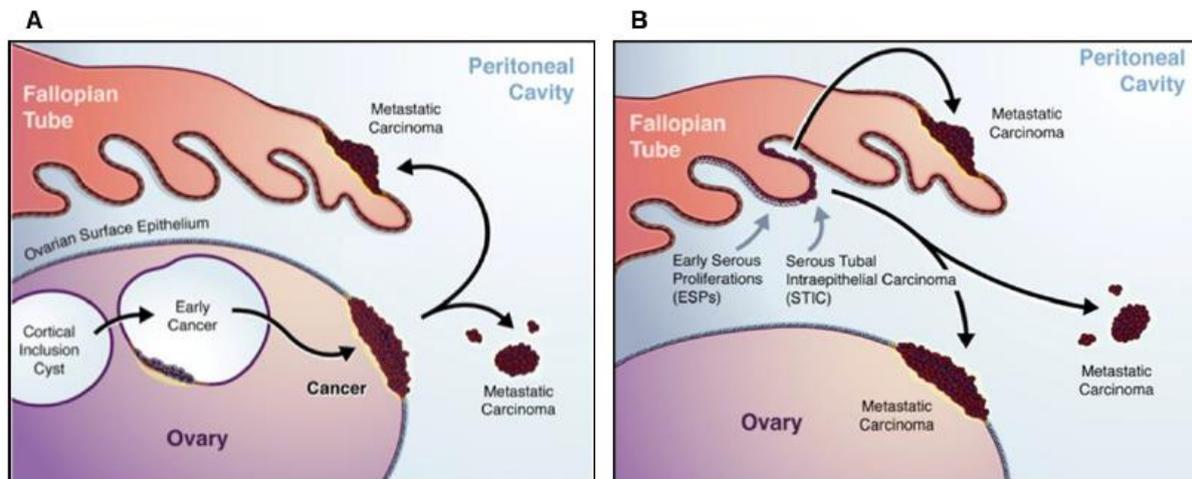


Figure 24 - L'origine des cancers de l'ovaire (Soong et al., 2019)

L'origine des cancers de l'ovaire est encore incertaine, plusieurs théories existent : la première (Figure 2, A) prône l'origine de la carcinogénèse à partir de l'épithélium de surface de l'ovaire ou du développement de kystes ; la seconde (Figure 2, B) prône l'origine de la carcinogénèse à partir des cellules épithéliales des trompes de Fallope (Soong et al., 2019). La majorité de des cancers ovariens se développent au niveau des cellules épithéliales (90%). Il en existe 5 sous-types : séreux de haut grade (70%), qui représentent la majorité des tumeurs épithéliales et qui est la forme la plus agressive, les endométrioïdes (10%), les carcinomes à cellules claires (10%), les mucineux (5%) et les séreux de bas grade (5%). D'autres formes de cancer de l'ovaire sont possibles, si elles se développent à partir des follicules ovariens on les appellera tumeurs germinales malignes (2-3%), si c'est à partir du tissu de soutien qui forme le corps des ovaires on les appellera tumeurs stromales (5-6%) (Brett M. et al., 2017).

Il existe 4 stades de classification des cancers de l'ovaire, définis par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO, créée en 1998) :

- Stade I : tumeur limitée aux ovaires et/ou aux trompes de Fallope
- Stade II : extension pelvienne de la tumeur
- Stade III : dissémination péritonéale et/ou présence de métastases au niveau des ganglions lymphatiques
- Stade IV : présence de métastases à distance

Ensuite, la détermination du grade de la tumeur se fait via une analyse des cellules cancéreuses par biopsie ; deux grades existent :

- Bas grade : tumeurs moins agressives, division cellulaire lente et bien différenciée
- Haut grade : tumeurs agressives, peu différenciées et avec beaucoup de divisions cellulaires

Du fait de la nature en général asymptomatique des cancers de l'ovaire de stades précoces, leur diagnostic se fait la plupart du temps à un stade avancé (FIGO III/IV), ce qui augmente la létalité (Alvarez et al., 2016; Webb & Jordan, 2017). Un diagnostic à un stade précoce s'accompagne d'une survie à 5 ans de 90%, alors qu'en cas de diagnostic tardif – situation la plus fréquente - la survie à 5 ans est de 30%. La survie diffère avec l'âge : plus les femmes sont diagnostiquées jeunes, meilleure est leur survie (Defossez G et al., 2019). Le traitement standard consiste en une chirurgie de cytoréduction suivie d'une chimiothérapie à base de sels de platine. La survie à 5 ans des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III/IV ne dépasse toutefois pas 40 %, notamment en raison de résistances au traitement (43% en 2015, (Trétarre B et al., s. d.)) et a très peu évolué depuis 1995. Néanmoins, dans la dernière décennie, l'introduction de thérapies ciblées contre la PARP (Poly ADP Ribose Polymerase) – un enzyme présent dans le noyau cellulaire - a montré des résultats très encourageants et laisse entrevoir une amélioration de la prise en charge des patientes à court/moyen terme.

B. Epidémiologie descriptive du cancer de l’ovaire

Dans le monde en 2020, on estime à environ 300 000 les nouveaux cas annuels de cancer de l’ovaire. Il s’agit donc d’un cancer peu fréquent : son incidence de 6,6 cas pour 100 000 habitants le place au 8^{ème} rang et sa mortalité au 7^{ème} rang mondial. Les incidences sont plus élevées dans certaines régions du monde comme l’Amérique du nord (8,1/100 000) ou l’Europe (9,0/100 000) (GLOBOCAN, 2020).

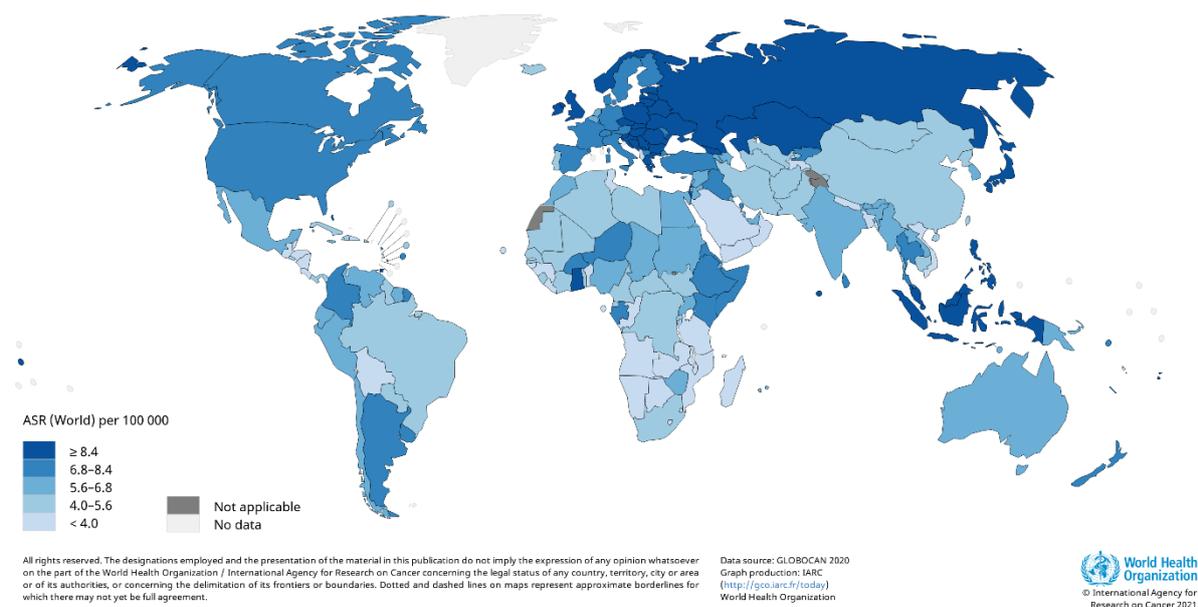


Figure 25 - Taux d'incidence des cancers de l'ovaire dans le monde, standardisés sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

En Europe, le cancer de l’ovaire est classé au 8^{ème} rang des cancers féminins en terme d’incidence (9,0/100 000) (GLOBOCAN 2020). Le pays Européen avec le taux d’incidence le plus élevé est la Lettonie avec 15,1/100 000 femmes, et le pays avec le taux d’incidence le moins élevé est le Portugal avec 5,0/100 000 femmes. La France se trouve dans les pays d’Europe avec les taux d’incidence parmi les plus faibles (6,9/100 000, GLOBOCAN 2020). On peut voir que les pays les plus à l’Ouest de l’Europe ont des taux d’incidence plus faibles, à l’exception de la Grande-Bretagne et l’Irlande, alors que les pays les plus à l’est ont des taux d’incidence les plus élevés - à l’exception de la Suède qui a un taux plus faible (Figure 26).

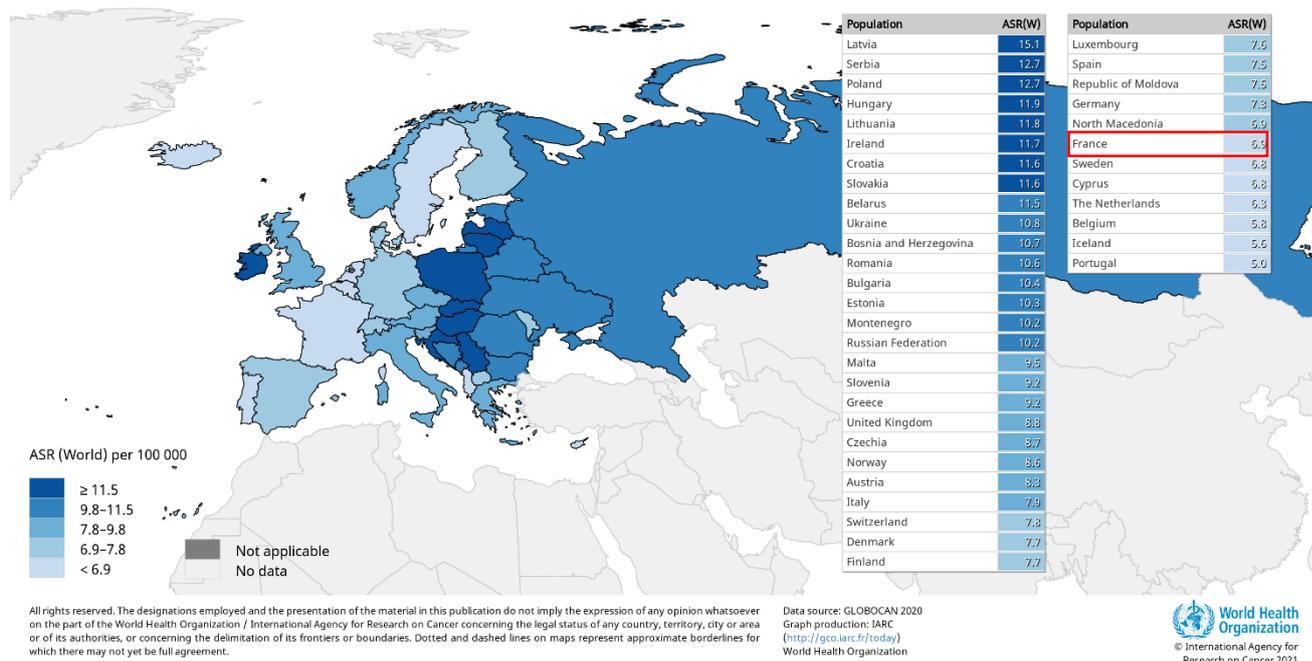


Figure 26 - Taux d'incidence des cancers de l'ovaire en Europe, standardisés sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

Le cancer de l'ovaire occupe la 5^{ème} place chez la femme en terme de mortalité par cancer dans le monde (4,2/100 000). Comme pour l'incidence, la mortalité est différente selon les régions du monde (Figure 27). Les taux de mortalité les plus élevés se trouvent en Europe (4,9/100 000) et les taux les plus faibles en Amérique latine (3,6/100 000).

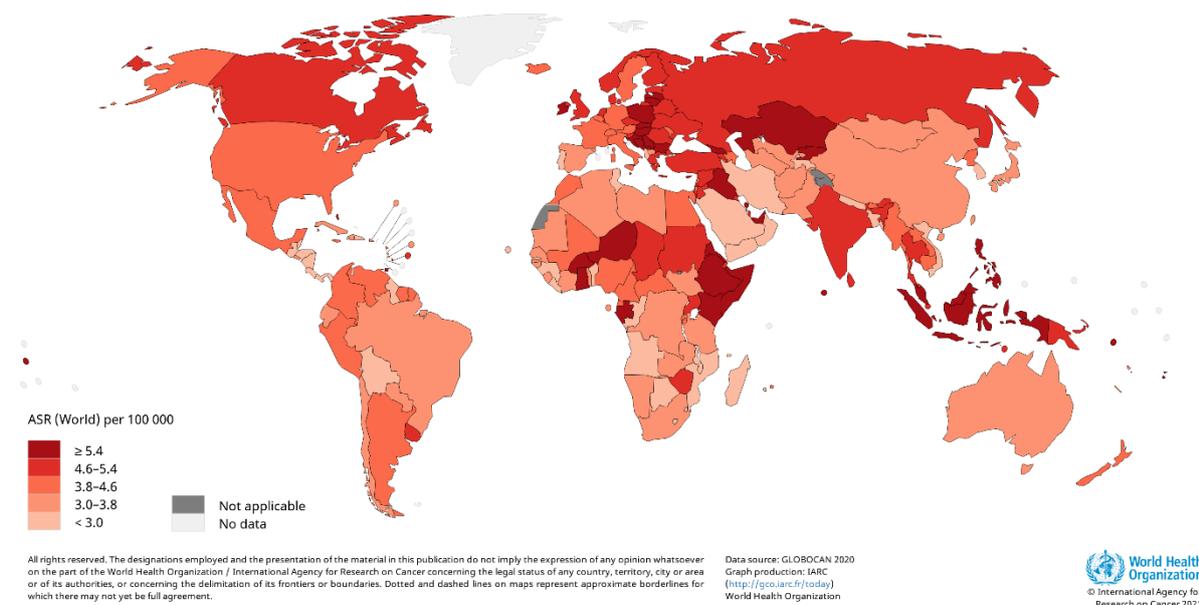


Figure 27 - Taux de mortalité par cancer de l'ovaire dans le monde standardisés sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

En Europe, le cancer de l’ovaire se trouve en 5^{ème} place en ce qui concerne la mortalité par cancer (4,9/100 000). Le pays Européen avec le taux de mortalité le plus faible est le Portugal (2,8/100 000) et les deux pays avec le taux de mortalité le plus élevé sont la Lituanie et la Pologne (7,2/100 000) (Figure 28).

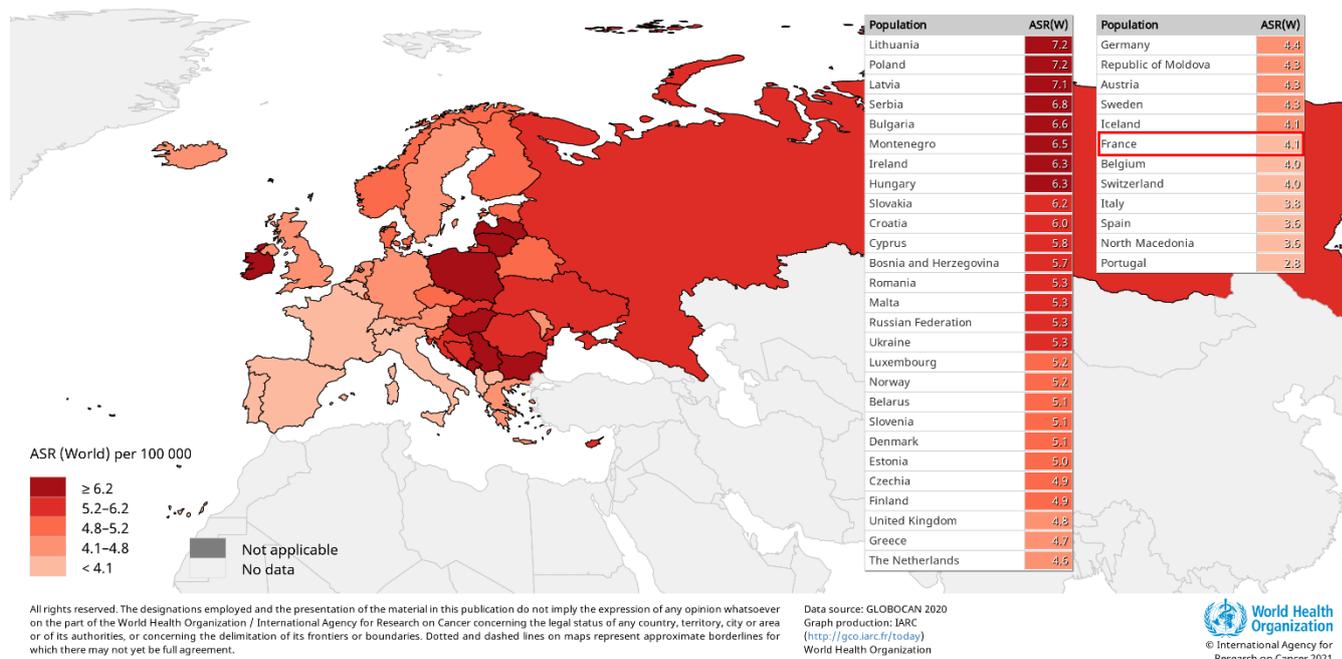


Figure 28 - Taux de mortalité par cancer de l’ovaire en Europe standardisés sur l’âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

En France, on estime à environ 5 000 nouveaux cas de cancer de l’ovaire et des annexes utérines en 2018. Le taux d’incidence standardisé sur la population mondiale était de 7,5 cas pour 100 000 femmes-années (Defossez G et al., 2019), il est donc plus bas que le taux d’incidence Européen. Chez les femmes, le cancer de l’ovaire est la première cause de décès par cancer gynécologique, et la 4^{ème} cause de décès par cancer en 2018. L’âge médian au diagnostic était de 68 ans et le taux d’incidence varie selon l’âge, avec une augmentation des taux spécifiques d’incidence à partir de 30 ans et un pic aux alentours de 75 ans (Figure 29).

On observe une diminution du taux d’incidence entre 1990 et 2018 : en effet il est passé de 9,9 pour 100 000 à 7,5 pour 100 000, soit une moyenne de -1,0% par an sur la période 1990-2018 et -1,1% par an sur la période 2010-2018. Lorsqu’on considère les tendances selon l’âge, la baisse du taux

d'incidence ne concerne que les femmes les plus jeunes (-2,4% par an chez les femmes de 40 ans, -2,6% par an chez les femmes de 50 ans et -1,2 chez les femmes de 60 ans), il est stable chez les femmes de 70 ans et augmente chez celles de 80 ans (+1,0% par ans). Le risque de cancer de l'ovaire entre 0 et 74 ans diminue selon la cohorte de naissance, il est de 1,3% pour la cohorte 1920 et 1,1% pour la cohorte 1950. Le taux de mortalité diminue également, il est passé de 6,0 pour 100 000 en 1990 à 3,9 pour 100 000 en 2018 soit une diminution moyenne de -1,5% par an sur la période 1990-2018 et -1,7% par an sur la période 2010-2018. Cette tendance à la diminution est observée pour tous les âges, même si la diminution est d'autant plus importante que les femmes sont plus jeunes.

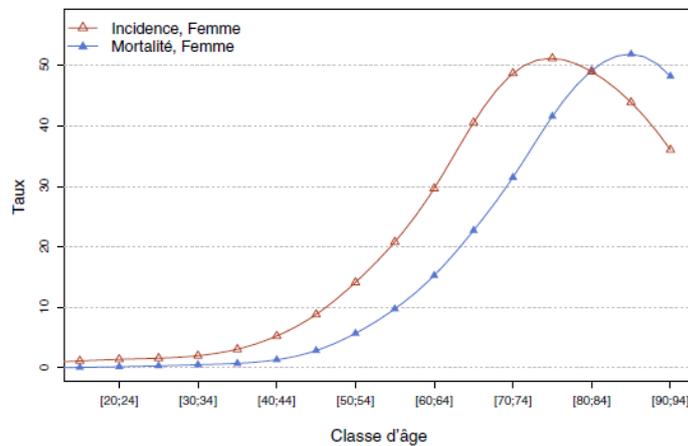


Figure 29 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de l'ovaire par classe d'âge en France en 2018

Source : Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Sante publique France, 2019. 372 p. Page 227.

C. Déterminants du cancer de l'ovaire

L'étiologie du cancer de l'ovaire a été peu étudiée dans la littérature, celle du cancer de l'ovaire épithélial est plus connue que celle des cancers de l'ovaire non-épithéliaux (tumeurs germinales ou stromales). Plusieurs déterminants ont été identifiés comme influençant le risque de cancer de l'ovaire : parmi eux, des facteurs de risque individuels, comportementaux et professionnels.

Tableau 14 - Liste des agents cancérigènes avec indications suffisantes et avec indications limitées chez l'Homme pour le cancer de l'ovaire (CIRC, IARC)

Agents cancérigènes avec indications suffisantes	Agents cancérigènes avec indications limitées
<ul style="list-style-type: none"> • Amiante (toute forme) • Thérapie oestrogénique pour la ménopause • Tabagisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Talc (utilisation périnéale) • Rayons X et gamma

I. Déterminants non professionnels

1. Déterminants avérés

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé agent cancérigène avec indications suffisantes pour le cancer de l'ovaire 3 déterminants : l'exposition à l'amiante, la thérapie oestrogénique pour la ménopause et le tabagisme. Ces différents facteurs seront présentés dans cette partie.

Le vieillissement

Comme pour la plupart des cancers, l'âge est un facteur de risque avéré du cancer de l'ovaire. L'incidence de ce cancer augmente fortement à partir de 40 ans et atteint un pic aux alentours de 75 ans, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans (Defossez G et al., 2019).

Le tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque avéré pour les tumeurs mucineuses de l'ovaire (CIRC/IARC, 2012). Il y aurait un risque 1,5 fois plus élevé de tumeurs mucineuses de l'ovaire chez les fumeuses. Cependant, ces tumeurs sont un sous-type très rare de cancer de l'ovaire. Le tabagisme ne semble pas être un facteur de risque pour le cancer de l'ovaire de type séreux (MRR=1,05[0,94-1,17]), qui est le sous-type de cancer de l'ovaire le plus fréquent. Il pourrait même être protecteur pour les tumeurs à cellules claires et endométrioïdes de l'ovaire (MRR=0,77[0,65-0,93] ; MRR=0,81[0,73-0,91]). L'association entre tabagisme et tumeurs mucineuses pourrait s'expliquer par la similarité de ce type de tumeur avec les cancers du col de l'utérus et le cancer colorectal, qui sont deux cancers liés au

tabagisme. L'effet inverse du tabagisme pour les tumeurs endométrioïdes et à cellules claires pourrait s'expliquer par l'effet anti-œstrogène du tabac, comme pour le cancer de l'endomètre qui partage des similitudes biologiques avec ces deux cancers (Santucci et al., 2019).

Antécédents familiaux et risques génétiques

Les facteurs génétiques sont des facteurs de risque individuels avérés, en effet ils sont impliqués dans la survenue de cancers de l'ovaire dont 1/5^{ème} sont dus à des mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs (Momenimovahed et al., 2019). Une mutation des gènes *BRIP1* et *RAD51* serait modérément associée au développement de cancer de l'ovaire (Webb & Jordan, 2017). Si une femme a des antécédents familiaux connus, elle a 3 à 7 fois plus de risque de développer précocement la maladie. Il existe pour le cancer de l'ovaire des facteurs de prédisposition génétique, dont une partie est héréditaire (5 à 10%). Ce facteur héréditaire dépend pour 65% à 85% de mutations liées aux gènes *BRCA1* (Breast Cancer 1) et *BRCA2* (Breast Cancer 2), les cancers associés sont majoritairement des tumeurs séreuses de haut grade. La présence de mutations liées au syndrome de Lynch serait responsable de 10 à 15% des cancers de l'ovaire héréditaires. La majorité des cancers associés au syndrome de Lynch sont des cancers de l'ovaire de sous-type endométrioïde ou à cellules claires et plutôt de stades précoces (Stades I/II). Ce serait dû à des mutations des gènes *MHL1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* (Momenimovahed et al., 2019; Webb & Jordan, 2017).

Les facteurs hormonaux

Le cancer de l'ovaire est un cancer hormono-dépendant. Le Centre International de la Recherche contre le Cancer (CIRC) a classé comme cancérogène avéré pour le cancer de l'ovaire le traitement oestrogénique de la ménopause (IARC, Vol. 100A, 2008). Une puberté précoce est associée à un risque plus élevé de cancer de l'ovaire, de même que la ménopause tardive et la nulliparité (Schüler et al., 2013). L'augmentation du risque de cancer de l'ovaire avec une puberté précoce ou une ménopause tardive pourrait s'expliquer par un plus grand nombre de cycles au cours de la vie. Au contraire, la prise de contraceptifs oraux (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer,

2008), la multiparité et l'allaitement apparaissent comme des facteurs protecteurs de cancer de l'ovaire (McGuire et al., 2016).

2. Déterminants suspectés

En plus des déterminants avérés, certains sont suspectés d'avoir une influence sur le développement du cancer de l'ovaire. Le CIRC a classé certains déterminants comme « suspectés » car les données disponibles sont encore insuffisantes pour conclure avec certitude à l'existence d'un lien avec le cancer de l'ovaire (Tableau 14). C'est le cas de l'utilisation du talc sur la zone périnéale, et également l'exposition aux rayons X et gamma.

Utilisation de talc

L'utilisation de talc sur la zone périnéale est, selon le CIRC, un facteur de risque de cancer de l'ovaire avec preuve limitée chez l'homme. En effet, 3 méta-analyses ont trouvé une association positive entre l'utilisation de talc et le cancer de l'ovaire (Berge et al., 2018; Penninkilampi & Eslick, 2018; Taher et al., 2020), la plus récente suggère une légère augmentation de risque de développer un cancer de l'ovaire après utilisation de talc sur la zone périnéale, une association positive qui semble être plutôt pour les cancers de l'ovaire de type séreux et mise en évidence seulement dans les études cas-témoins (Berge et al., 2018). D'autres preuves sont encore nécessaires pour déterminer de façon plus sûre le lien entre cancer de l'ovaire et utilisation de talc.

Mesures anthropométriques

Certains facteurs anthropométriques sont suspectés pour le cancer de l'ovaire, comme l'IMC, le poids et la taille. Une grande taille, un poids élevé et l'obésité (mesurée par l'IMC) ont été retrouvés dans certaines études comme des facteurs de risque de cancer de l'ovaire. Une revue de la littérature, basé sur 15 études, a trouvé un effet différent de l'obésité selon les sous-type : le risque serait modérément augmenté pour les cancers de l'ovaire séreux de bas grade et les cancers de l'ovaire endométrioïdes, mais le risque ne serait pas augmenté pour les cancers séreux de haut-grades, qui sont les plus

fréquents (C. M. Olsen et al., 2013). Une revue de la littérature et méta-analyse s'est intéressée à l'association entre IMC et incidence de cancer, le risque de cancer de l'ovaire était plus élevé pour un IMC plus élevé chez les femmes pré-ménopausées (RR=1,10[1,05-1,16], n=9 études, pour une augmentation de 5kg/m²) alors qu'il n'y avait pas d'association avec l'IMC chez les femmes avec un cancer de l'ovaire après la ménopause (RR=1,01[0,98-1,05], 10 études) (J. Wang et al., 2016). Deux études se sont également intéressées à l'influence de la taille des femmes sur le risque de cancer de l'ovaire. Plus une femme est grande, plus son risque de développer un cancer de l'ovaire est élevé. Ce risque reflèterait en réalité des influences génétiques, environnementales ou encore nutritionnelles (Australian Ovarian Cancer Study Group et al., 2018; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2012).

Activité physique

Quatre méta-analyses se sont intéressées à l'activité physique et au cancer de l'ovaire, elles tendent plutôt à observer un effet protecteur de l'activité physique sur le cancer de l'ovaire (J. Lee, 2019, p. 20; C. M. Olsen et al., 2007; Zhong et al., 2014; Zhou, 2014). Mais si certaines études semblent montrer un effet protecteur (R. Cannioto et al., 2016; R. A. Cannioto & Moysich, 2015; Hannan et al., 2004),

Synthèse : L'étiologie du cancer de l'ovaire a été peu étudié dans la littérature, il existe plusieurs sous-type de cancer de l'ovaire, le cancer de l'ovaire épithélial est le plus courant, c'est également le plus étudié. Il existe 4 déterminants faisant consensus dans la littérature scientifique pour le cancer de l'ovaire : le vieillissement, le tabagisme pour les tumeurs de l'ovaire de type mucineuses, les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et du sein et les facteurs hormonaux comme la prise de contraceptifs oraux ou la thérapie oestrogénique de la ménopause. Certains déterminants sont également suspectés comme l'utilisation du talc, l'IMC, la taille ou l'activité physique.

d'autres tendent à montrer un effet délétère (Grundy et al., 2020). Pour le moment les données restent insuffisantes pour conclure à un effet.

II. Déterminants professionnels

1. Déterminants professionnels avérés

Depuis 2009, l'exposition à l'amiante est identifiée comme un facteur de risque avéré du cancer de l'ovaire (IARC Vol. 100C, 2009). Les principales voies d'exposition à l'amiante sont par inhalation ou par ingestion. Les femmes, peuvent également être exposées de manière « para-professionnelle », par le biais d'un membre du foyer travaillant au contact de l'amiante : lavage des vêtements de travail, contact avec des fibres d'amiante dans les cheveux ou sur la peau du travailleur. Il y a peu d'études sur l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de cancer de l'ovaire, la plupart des travailleurs étudiés étant des hommes. Le groupe de travail du CIRC a conclu à une association entre le cancer de l'ovaire et l'exposition à l'amiante sur la base de 5 cohortes trouvant une augmentation de mortalité, et 3 autres études trouvant une sur-incidence et une surmortalité de cancer de l'ovaire. Les résultats de ces études épidémiologiques sont par ailleurs soutenus par des études sur la plausibilité biologique du lien. Une étude a également trouvé un lien entre cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante par le biais du conjoint (Heller et al., 1996) et 3 études ont trouvé des associations avec une exposition environnementale à l'amiante (Ferrante et al., 2007; Reid et al., 2008, 2009). En France, l'usage d'amiante est interdit depuis 1997 (INVS, 2010) et il n'existe pas, à ce jour de tableau de maladie professionnelle pour le cancer de l'ovaire et l'exposition à l'amiante.

Si certains facteurs de risque sont maintenant bien connus et avérés, certains sont encore suspectés comme l'activité physique ou d'autres facteurs de risque professionnels.

2. Déterminants professionnels suspectés

Si l'exposition à l'amiante est le seul facteur de risque professionnel avéré pour le cancer de l'ovaire, d'autres facteurs de risque professionnels sont également suspectés. Plusieurs études ont porté sur

différents métiers (enseignantes, employées administratives, infirmières, religieuses, esthéticiennes, coiffeuses) et dans différents domaines (recherche biomédicale, coiffure, esthétique, imprimerie) mais les résultats restent discordants. De plus les analyses de ces études ne prennent pas toujours en compte les facteurs de risque individuels avérés, peuvent avoir un nombre de cas limité et/ou manquer de précision sur les tâches effectuées durant la profession ce qui rend les résultats de ces études parfois peu robustes.

En 1998, une revue de la littérature a été publiée sur le lien entre facteurs de risque professionnels et environnementaux et cancer de l'ovaire (Shen et al., 1998). Elle prenait en compte les articles publiés entre 1970 et 1997, identifiés dans *MEDLINE*. Après exclusion des études écologiques, 48 études ont été retenues, dont 12 études cas-témoins (témoins en population ou hospitaliers,) 15 études de cohorte, 11 études de croisement de bases de recensement et 10 études de mortalité (PMR). Au total, 20 études rapportaient des résultats sur la mortalité, et 28 sur de l'incidence. Certaines limites méthodologiques étaient mises en avant : par exemple, aucune des études de mortalité, de cohorte ou de croisement de bases n'a ajusté sur les facteurs de confusion potentiels (prise de contraceptifs oraux, âge à la ménopause). Une autre limite est la façon de récupérer l'information sur la catégorie professionnelle. Certaines études se sont basées sur l'intitulé de l'emploi, d'autres sur le recensement ou sur l'information portée sur le certificat de décès, ce qui peut conduire à des erreurs de classement. Dans cette revue, plusieurs emplois ont été étudiés spécifiquement : infirmières, enseignantes, coiffeuses, personnels de ménage, travailleuses des industries du plastique, de la téléphonie, pharmaceutique, les travailleuses en général et l'agriculture. Des excès de risque ont été mis en évidence pour les scientifiques, les travailleuses de l'industrie du caoutchouc, des imprimeries, du textile. Certaines études rapportaient un excès de risque ou de mortalité chez les agricultrices.

Certains facteurs de risque environnementaux ont été également étudiés comme l'exposition aux pesticides, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, polychlorobiphényles et solvants mais aucune étude n'a conclu à une augmentation de risque de cancer de l'ovaire (INSERM, 2008).

Synthèse : L'exposition à l'amiante est le seul facteur de risque professionnel avéré pour le cancer de l'ovaire. D'autres secteurs professionnels sont également suspectés comme le domaine médical, la coiffure, l'esthétique et l'imprimerie. Cependant, les études qui ont été conduites sont peu nombreuses et présentent des limites méthodologiques, comme le faible nombre de cas, l'absence d'ajustement ou de prise en compte de facteurs sociodémographiques, ou des biais de mesure sur la profession exercée.

III. Déterminants en milieu agricole

1. Activités agricoles

Les agricultrices, que ce soit pendant leurs activités agricoles ou par celles de membres de la famille, peuvent être exposées à différents déterminants du risque de cancer comme les pesticides, solvants, peintures, poussières, fumées, virus, soleil...

La revue de la littérature sur le lien entre facteurs de risque professionnels et cancer de l'ovaire portait notamment sur les agricultrices (Shen et al., 1998). Les résultats de ces études étaient discordants : en effet une étude a trouvé une baisse de risque de cancer de l'ovaire pour les éleveuses de bétail (Pukkala, 1995), alors que d'autres études n'ont pas trouvé de lien entre agriculture et cancer de l'ovaire (Folsom et al., 1996; Ronco et al., 1992; Wiklund & Dich, 1994). Des excès de risque ont été mis en évidence pour des travailleurs agricoles en Finlande (SIR=1,30[0,90-1,20]) (Pukkala et al., 1995) et chez des éleveurs de volaille en Norvège (SIR=1,52[1,07-2,17]) (Kristensen, Andersen, Irgens, Laake, et al., 1996). Des excès de mortalité ont également été observés dans une étude au Canada (SMR=11,20[1,40-40,50]) (Aronson & Howe, 1994) et au Royaume-Uni (PCMR=1.20[1.00-1.50]) (Inskip

et al., 1996). Ainsi, il n'était pas possible de conclure sur le lien entre exposition professionnelle agricole et risque de cancer de l'ovaire : les études étaient peu nombreuses et peu robustes.

Depuis cette revue, les articles publiés provenaient principalement des cohortes rétrospectives et une étude cas-témoins. Une étude Finlandaise, basée sur les données de recensement et de registre de cancer a retrouvé une diminution de risque de cancer de l'ovaire lié au travail d'agricultrice (SIR=0,89 [0,79-0,98], n=347) (Pukkala et al., 1997). Ce résultat a été confirmé par une étude plus récente dans les pays nordiques : la NOCCA (Nordic Occupational Cancer Study), qui trouvait également une association inverse entre le travail d'agricultrice et le cancer de l'ovaire (SIR=0,93 [0,88-0,97], n=1 593) (Pukkala et al., 2009). Cette relation inverse entre cancer de l'ovaire et agriculture a également été mise en évidence dans une autre cohorte rétrospective aux USA (SIR=0,48 [0,24-0,88], n=11) (Y. Wang et al., 2002). Une étude de cohorte rétrospective Suédoise, observait un excès de risque non significatif de cancer de l'ovaire chez les travailleuses agricoles (RR=1,19 [0,90-1,60]) (Shields et al., 2002). Une étude cas-témoins au Canada s'est intéressée aux expositions professionnelles en lien avec le cancer de l'ovaire, à partir d'expositions relevées par auto-questionnaires et de données des registres de cancers. Aucune association n'a été retrouvée entre cancer de l'ovaire et le fait de travailler dans les élevages (OR=1,14 [0,28-5,67], n=7) ou dans les cultures (OR=1,45 [0,47-5,50], n=11) (Le et al., 2014). Une étude de cohorte rétrospective plus récente, conduite également au Canada, n'a pas mis en évidence d'association entre le métier d'agricultrice et le risque de cancer de l'ovaire (HR=0,99 [0,79-1,23]) (Kachuri et al., 2017).

L'Agricultural Health Study, large cohorte agricole prospective, a publié 3 articles sur l'incidence des cancers au sein de la cohorte. Après 10 ans de suivi, les applicatrices de pesticides avaient 3 fois plus de risque de cancer de l'ovaire que la population générale (SIR=2,97[1,28-5,85]) (M. C. Alavanja et al., 2005); après 20 ans de suivi, le risque est toujours plus élevé que dans la population générale mais non significatif (SIR=1,80[0,90-3,22]) (Lerro et al., 2019). Les applicatrices privées ont donc un risque de cancer de l'ovaire plus élevé que la population générale mais qui semble s'atténuer avec le temps

de suivi. Après 10 ans de suivi, les épouses d'applicateurs avaient un risque significativement diminué de cancer de l'ovaire (SIR=0,55[0,38-0,78]) (M. C. Alavanja et al., 2005), cette relation inverse s'atténue et n'est plus significative après 20 ans de suivi (SIR=0,87[0,72-1,04]) (Lerro et al., 2019).

Très peu de littérature existe sur le lien entre cancer de l'ovaire et agriculture, les études existantes avaient souvent très peu de cas exposés et n'allaient pas dans le détail des tâches effectuées par les femmes durant leur métier. En revanche plusieurs études ont porté sur le lien entre exposition aux pesticides et cancer de l'ovaire, notamment sur les herbicides triazines.

2. Exposition aux pesticides

Les premiers signaux sur un lien possible entre les herbicides **triazines** et le cancer de l'ovaire datent des années 1980. Une revue de la littérature a été conduite en 1997 et elle a été mise à jour en 2011 (Sathiakumar et al., 2011). Elle portait sur l'utilisation d'herbicides triazine et la survenue de cancers, les articles ont été recherchés sur les bases de données bibliographiques *MEDLINE*, *Dissertation Abstracts* et *Conference Papers Index*. Pour chaque étude, la validité et l'exhaustivité de l'inclusion des sujets, la mesure de l'exposition et de la maladie, la pertinence des analyses statistiques et l'ajustement sur différents facteurs de confusion potentiels ont été évalués. En première intention ont été analysées les études portant sur des travailleurs en industrie de fabrication de pesticides, en seconde intention celles portant sur des agriculteurs utilisant des pesticides et en dernière intention les études écologiques avec des expositions environnementales. Pour le cancer de l'ovaire, seules 3 études sur l'utilisation en milieu agricole ont été identifiées, toutes cas-témoins (deux Italiennes et une aux USA). La première étude Italienne (Donna et al., 1984), mesurait l'exposition aux herbicides en considérant comme exposées, toutes les femmes ayant travaillé dans la culture du maïs, et a montré un risque significativement augmenté de cancer de l'ovaire lié à l'utilisation d'herbicides (OR=4,38[1,90-16,07], n=10), mais le nombre de cas exposés était faible. Les chercheurs ont également mentionné que la famille d'herbicides la plus rapportée dans cette population était celle des herbicides triazines. De ce fait, une seconde étude cas-témoins a été conduite en Italie sur la

période 1980-1985 pour explorer le rôle des triazines, en incluant 65 cas et 126 témoins appariés sur l'âge (Donna et al., 1989). Les données sur l'utilisation des triazines ont été obtenues par questionnaire en face à face : avoir travaillé dans la culture de maïs a été considéré comme un indicateur de l'exposition aux triazines. Les résultats obtenus indiquaient un risque plus élevé de cancer de l'ovaire chez les femmes exposées aux herbicides triazines (OR=2,70[1,00-6,90], n=7), toujours avec un nombre de cas exposés limité. De plus pour deux des cas exposés, l'exposition avait eu lieu très peu de temps avant le diagnostic du cancer de l'ovaire, ce qui rendait le lien étiologiquement improbable. La dernière étude cas-témoins, réalisée plus récemment aux USA a de nouveau analysé la relation entre exposition professionnelle agricole aux herbicides triazines et risque de cancer de l'ovaire (Young et al., 2005), à partir de 256 cas et 1 122 témoins appariés sur l'âge et l'origine ethnique. L'exposition aux triazines a été estimée en oui/non et par une variable continue d'exposition cumulée, établie à l'aide d'une matrice emploi-exposition, en intégrant une pondération selon le type de culture dans lequel les femmes ont travaillé et leur comté de résidence. Les emplois ont été classés en différentes catégories et un poids leur a été attribué, allant de 0,01 pour le transport de pesticides à 1 pour la préparation des mélanges de pesticides. Les pondérations sur le type de culture se sont basées sur la base de données « National Pesticide Use Database », qui renseigne les quantités de matière active utilisée pour l'ensemble des herbicides triazines et séparément pour chaque substance. Une augmentation de risque non significative a été observée pour l'utilisation de triazines en général (OR=1,34 [0,77-2,30], n=20), et la force des associations variait pour chacune des 3 molécules étudiées (**atrazine** (OR=0,76 [0,16-3,55], n=2 ; **simazine** (OR=1,35 [0,77-2,39]) ; **cyanazine** (OR=1,90 [0,65-5,56], n=5)). Cette étude a inclus des cas confirmés par histopathologie, une population avec diverses origines ethniques, le nombre de cas exposés était plus élevé et la mesure de l'exposition était plus précise.

D'autres pesticides, n'appartenant pas à la famille des triazines ont été étudiés en lien avec le cancer de l'ovaire, notamment dans l'AHS où les conjointes d'applicateurs de pesticides appliquant elles-mêmes des pesticides ont donné lieu à deux analyses. La première portait sur les insecticides

organophosphorés, auxquels 23 femmes avec un cancer des ovaires avaient été exposées. Le risque pour l'ensemble des **organophosphorés** était supérieur à 1 mais non significatif (RR=1,46 [0,78-2,71]). En considérant des organophosphorés spécifique, il n'était pas observé d'élévation de risque pour le **malathion** (RR=0,89 [0,48-1,67], n=16) mais une augmentation significative était mise en évidence pour une exposition au **diazinon** (RR=1,87 [1,02-3,43], n=13) (Lerro et al., 2015a). La seconde analyse portait sur l'utilisation d'insecticides **organochlorés**, auxquels 9 femmes avec un cancer des ovaires avaient été exposées (RR=0,65 [0,30-1,61]), dont 7 au **chlordane** (RR=1,05 [0,40-2,89]) et 5 au **DDT** (RR=0,77 [0,20-2,46]). Ainsi il n'était pas mis en avant de risque de cancer de l'ovaire pour l'exposition aux insecticides organochlorés dans cette étude (Louis et al., 2017).

Le risque de cancer de l'ovaire en population agricole a donc été très peu étudié, et les études menées sont encore contradictoires. En outre, la majorité des études en milieu agricole n'analysent pas les effets sur les différents sous-types de cancer de l'ovaire, alors que pour certains facteurs de risque (comme le tabagisme), les effets sont différents d'un sous-type à un autre.

Synthèse : L'étiologie du cancer de l'ovaire a été très peu étudiée à ce jour, notamment par rapport aux expositions professionnelles. Ainsi, le nombre d'études sur les femmes en milieu professionnel est assez faible, surtout en milieu agricole. Il n'y a pas de consensus sur une association entre le risque de cancer de l'ovaire et le métier d'agricultrice. Il existe en revanche des signaux d'augmentation du risque de cancer de l'ovaire en lien avec l'utilisation de pesticides spécifiques, en particulier les herbicides triazines.

Partie 6. Cancer du Sein

A. Anatomie, histologie et classification

Les seins, composés d'une glande mammaire, de fibres de soutien et de graisses sont situés au-dessus des muscles pectoraux, et sont accompagnés de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Chaque glande mammaire comporte 15 à 20 lobes constitués de lobules et reliés à des canaux qui se rendent au mamelon. La fonction biologique du sein est de produire du lait pour nourrir un nouveau-né. Le rôle des lobules est de produire le lait maternel et le rôle des canaux est de l'acheminer jusqu'au mamelon. Les glandes mammaires fonctionnent sous l'influence d'hormones : les œstrogènes et la progestérone, ces deux hormones étant en grande partie produites par les ovaires. Les œstrogènes permettent le développement des seins au moment de la puberté et également un assouplissement des tissus et une augmentation du volume sanguin pendant la grossesse. La progestérone a un rôle dans la différenciation des cellules, pour préparer l'utérus à une grossesse.

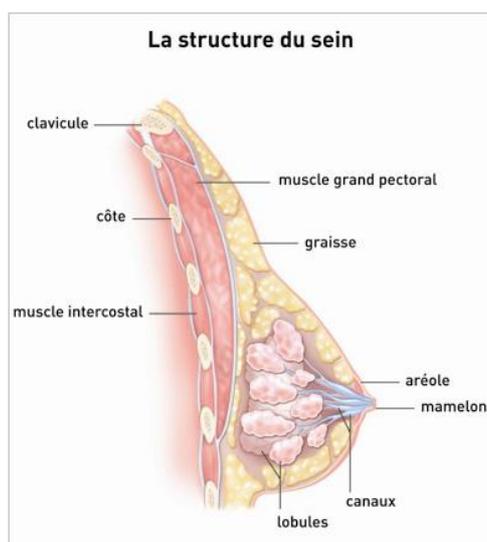


Figure 30 - La structure du sein (Source : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>)

La glande mammaire se développe tout au long de la vie sous l'effet des hormones. Jusqu'à la puberté, elle ne subit pas de croissance particulière, ce n'est que sous l'influence des hormones sécrétées par les ovaires qui vont augmenter de manière cyclique après la puberté que la glande mammaire se développe. Ce développement reste cependant limité à la mise en place des canaux galactophores notamment. Ce n'est que pendant la grossesse qu'on va assister à une prolifération importante de

cellules épithéliales, en particulier dans le dernier trimestre de la grossesse. Pendant la lactation la prolactine notamment va permettre la sécrétion du lait, et lors du sevrage, la glande mammaire va s'atrophier et le tissu adipeux remplacera les cellules épithéliales qui s'étaient développées.

Il existe différentes formes de cancer du sein, certaines évoluent lentement et d'autres sont « agressives » et progressent très rapidement vers des formes plus sévères. Le cancer du sein peut rester localisé, ou se propager vers d'autres organes, et devenir ainsi métastatique. Le cancer du sein met souvent plusieurs mois voire plusieurs années à se développer.

Il existe plusieurs types de cancers du sein classés selon les cellules à partir desquelles il se développe. Les cancers du sein sont pour 95% des cas des adénocarcinomes, qui se développent au niveau de la glande mammaire, soit à partir des cellules des canaux de la glande mammaire ou des cellules des lobules. On peut distinguer les cancers *in situ* et les cancers infiltrant. Les cancers *in situ* sont les cancers dont les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, au contraire les cancers infiltrants sont ceux qui se sont étendus aux tissus entourant les canaux et les lobules.

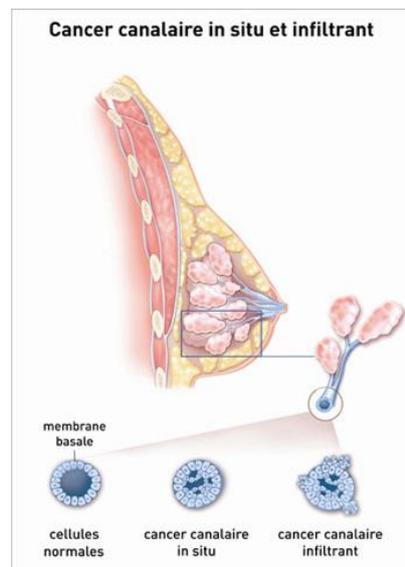


Figure 31 - Cancer canalaire in situ et infiltrant (Source : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>)

Les cancers du sein peuvent être classés selon leurs caractéristiques moléculaires. Ainsi, ils peuvent être caractérisés par la présence ou l'absence à leur surface de : récepteurs aux œstrogènes (ER), récepteurs à la progestérone (PR) et au récepteur *HER2*, une protéine naturellement présente dans l'organisme qui peut parfois se « sur exprimer » à la surface des cellules (Sorlie et al., 2003). Les œstrogènes et la progestérone sont deux hormones qui peuvent stimuler la croissance et la prolifération tumorale, le récepteur *HER2*, est une protéine codant pour le récepteur à un facteur de croissance. On compte 3 grands type de cancer du sein (Sorlie et al., 2003):

- Type luminal
 - Tumeurs Luminales A : elles expriment fortement les récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone), mais n'ont pas d'expression HER2 (HER2-)
 - Tumeurs Luminales B : elles expriment de façon moins importante les récepteurs hormonaux mais peuvent sur-exprimer le HER2 (HER2+), ce sont généralement des tumeurs qui prolifèrent plus
- Type HER2 : elles sur-expriment le HER2 mais pas les récepteurs hormonaux (ER- et/ou PR- et HER2+)
- Type basal : ces tumeurs ne présentent ni les récepteurs hormonaux, ni le HER2 (ER-, PR- et HER2)
- Type dit « normal »

Les déterminants (facteurs de risque/facteurs protecteurs), la prise en charge thérapeutique et les pronostics de ces sous-types de tumeurs sont différents.

B. Epidémiologie du cancer du sein

Dans le monde

Chez les femmes dans le monde, environ 9 millions de cancers ont été diagnostiqués en 2020 ; parmi eux environ 2 millions étaient des cancers du sein. Le cancer du sein est le 1^{er} en termes d'incidence chez les femmes (Figure 32). L'incidence du cancer du sein varie selon les régions du monde : elle est la plus élevée en Amérique du nord, en Europe, en Australie, en Argentine et au Japon, en revanche elle est plus faible notamment en Amérique centrale, en Afrique et en Asie (Figure 33).

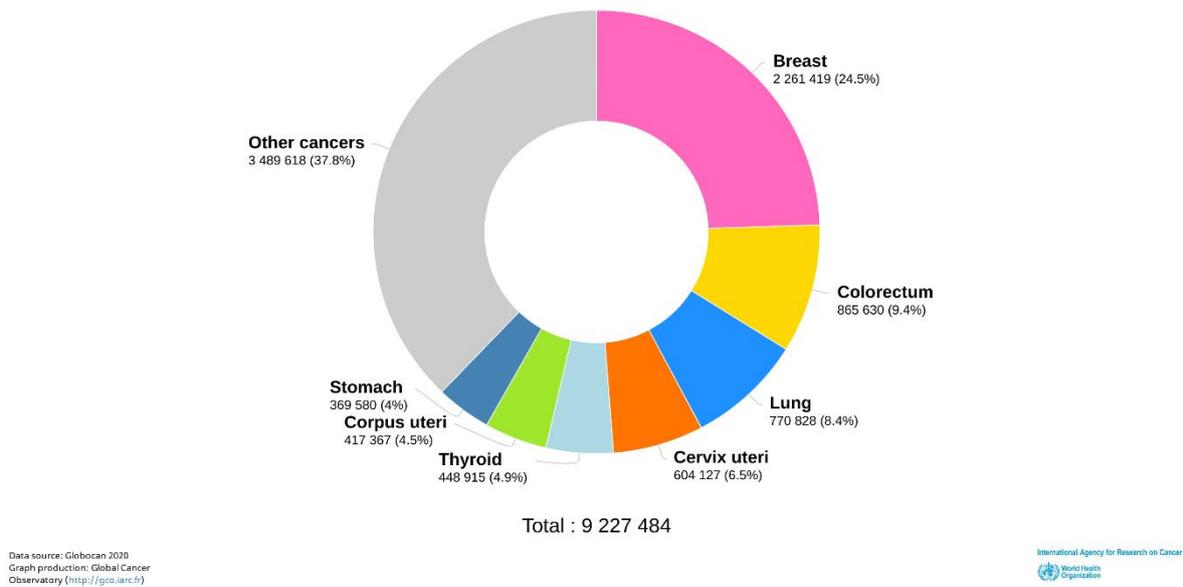


Figure 32 - Nombre de nouveaux cas de cancer et répartition par type de cancer chez les femmes dans le monde en 2020 (GLOBOCAN 2020)

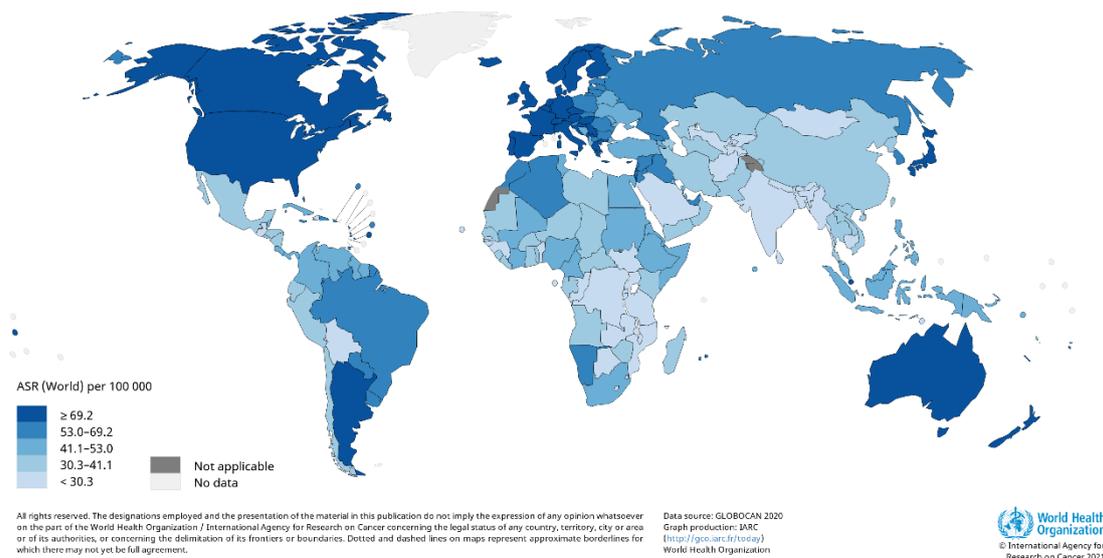


Figure 33 - Taux d'incidence des cancers du sein dans le monde, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

Le cancer du sein est aussi la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez les femmes, avec des taux variables selon les régions du monde. Les mortalités les plus élevées sont observées en Afrique notamment, et les moins élevées en Asie, en Amérique centrale et Amérique du Nord (Figure 34).

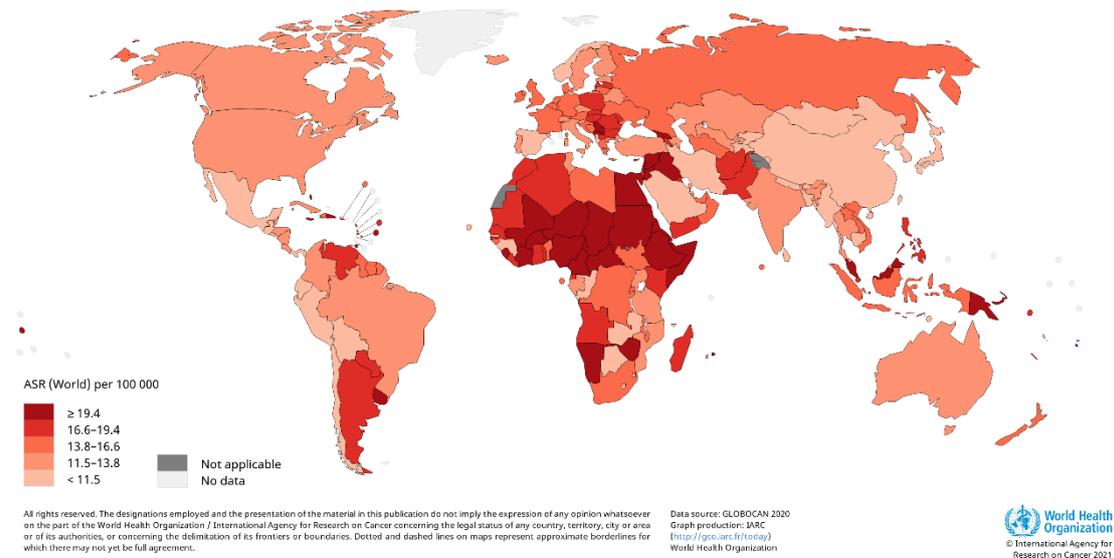


Figure 34 - Taux de mortalité par cancer du sein dans le monde, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

En Europe

En Europe, le cancer du sein est 1^{er} en termes d'incidence chez les femmes avec plus de 500 000 nouveaux cas en 2020. On retrouve les incidences les plus élevées notamment en Belgique, aux Pays-Bas, au Luxembourg et en France, et les incidences les moins élevées plutôt en Europe de l'est (Figure 35).

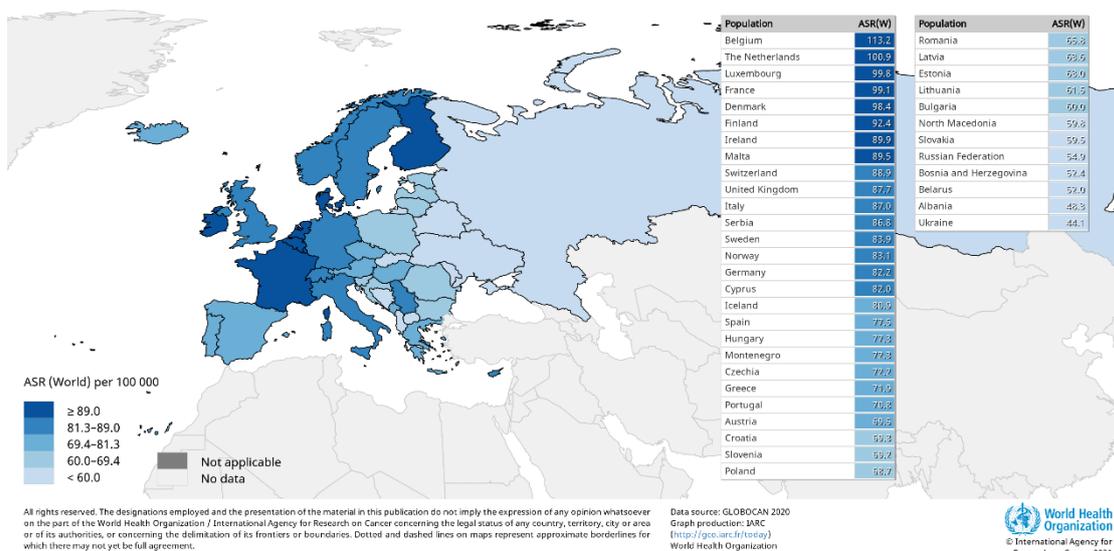


Figure 35 - Taux d'incidence des cancers du sein en Europe, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

En Europe, le cancer du sein est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer juste devant le cancer du poumon. On retrouve des disparités en termes de taux de mortalité selon les régions d'Europe, elle est plus élevée en Europe de l'est et on retrouve les taux de mortalité les plus bas en Europe du Nord (Figure 36).

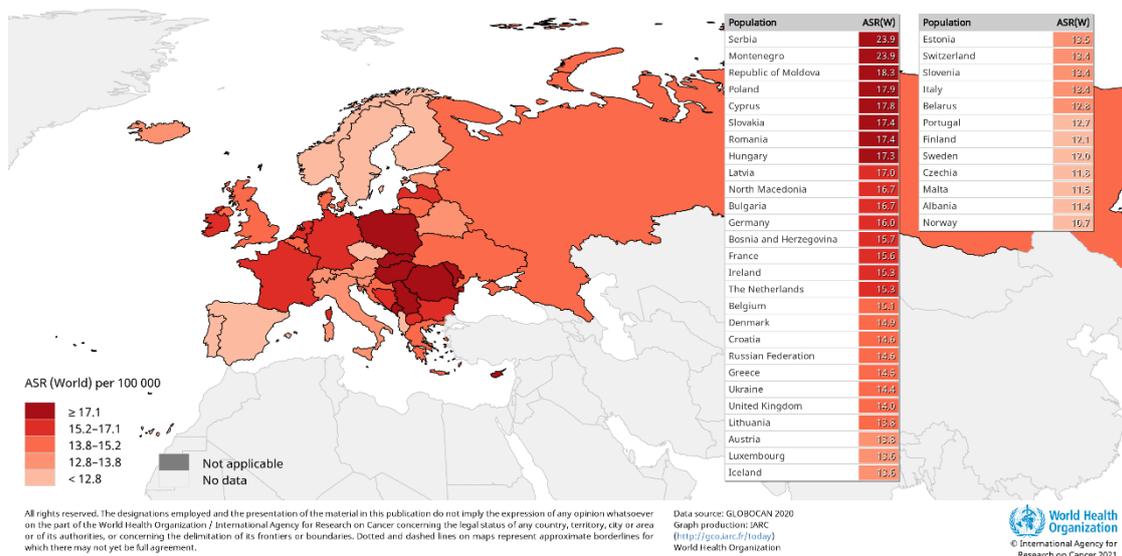


Figure 36 - Taux de mortalité des cancers du sein en Europe, standardisé sur l'âge en 2020 (GLOBOCAN 2020)

En France

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à environ 58 000, c'est le cancer le plus fréquent chez la femme et aussi le 1^{er} en terme de mortalité par cancer chez la femme. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 99,9 pour 100 000 et le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale est de 14,0 pour 100 000. Le nombre de nouveaux cas annuels du cancer du sein est en constante augmentation et a doublé entre 1990 et 2018. Chez les femmes les plus jeunes (40 ans) et chez les plus âgées (plus de 80 ans), l'incidence a augmenté en continu sur toute la période (1990-2018). Chez les femmes d'âge intermédiaire (50-70 ans), qui sont les femmes de la population cible du dépistage, le taux d'incidence a augmenté jusqu'en 2005, puis a baissé, avant une stabilisation voire une légère augmentation sur la fin de la période. La mortalité suit une évolution inverse puisqu'elle est en diminution depuis 1990, en moyenne de -1,3% entre 1990 et 2018. La diminution de la mortalité est plus forte chez les femmes âgées de 60 ans et moins (entre -1,6 et -1,9),

que chez les femmes plus âgées (entre -0,8 et -0,4). La diminution du taux de mortalité la plus nette est observée chez les femmes de 50 et 60 ans. Le taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes augmente avec l'âge, passant de 127,8 pour 100 000 à 40 ans à 342,5 pour 100 000 à 80 ans. On peut observer deux pic d'incidence, un autour de 50 ans, et un autre autour de 70 ans (Defossez G et al., 2019).

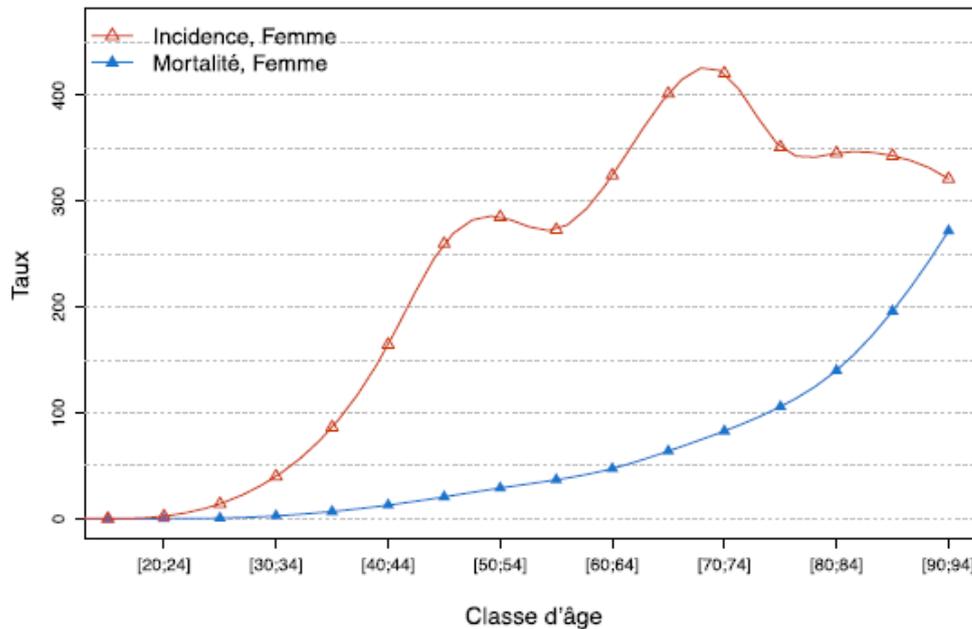


Figure 37 - Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France métropolitaine en 2018 (Defossez G et al., 2019)

Le dépistage organisé du cancer du sein a été initié en France par la Direction Générale de la Santé en 1994 sur la base de recommandations européennes et généralisé en 2004 à tous les départements français. En France, toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées au dépistage tous les deux ans par courrier, avec une relance à 6 mois en cas de non-participation. Le dépistage comprend un entretien individuel interrogeant sur d'éventuels symptômes ou facteurs de risques. En effet, les femmes avec des risques particuliers de cancer du sein (antécédents personnels de cancer du sein, prédispositions génétiques) ne sont pas éligibles au dépistage organisé, elles sont suivies plus souvent et en dehors du programme (dépistage individuel). Cet entretien est suivi d'un examen clinique

(palpation et examen du sein pour détecter d'éventuelles masses, rougeur ou douleur) et d'une mammographie. Au cours de l'année 2020, plus de 2 millions de femmes ont effectué une mammographie dans le cadre du dépistage organisé, soit un taux de participation de 42,8% (Santé Publique France, 2020). Cependant la participation au dépistage n'est pas homogène en fonction des classes d'âges, lieux de résidence et statut socio-économique. Une étude a été conduite sur le dépistage dans 13 départements français afin de décrire la participation au dépistage organisé et d'approcher également la participation à la détection par mammographie individuelle en 2010-2011 (Ouédraogo et al., 2015). La population d'étude était celle des femmes de 51 à 74 ans invitées au dépistage organisé du cancer du sein entre janvier 2010 et décembre 2011 – la durée de 2 ans permettant de prendre en compte la périodicité recommandée pour les mammographies dans le cadre du dépistage organisé. Cette étude a mis en évidence une participation au dépistage organisé plus faible pour les classes d'âge extrêmes : la participation était de l'ordre de 49-50% chez les femmes entre 51 et 55 ans et entre 70 et 74 ans alors qu'elle atteignait 55% chez les femmes de 55 à 59 ans. La participation des femmes vivant en milieu rural était plus faible (50,2%) qu'en zone urbaine (53,2%) ou périurbaine (54,3%). La participation des femmes affiliées à la MSA était également plus faible (51,9%) que la participation des femmes affiliées au régime général (53,4%).

C. Déterminants du cancer du sein

Le Tableau 15 résume les facteurs qui ont été associés au risque de cancer du sein par le Centre International de Recherche contre le Cancer.

Tableau 15 - Liste des agents cancérigènes avec indications suffisantes ou limitées pour le cancer du sein (CIRC, IARC) (Vol 1 à 130)

Agents cancérigènes avec indications suffisantes pour le cancer du sein	Agents cancérigènes avec indications limitées pour le cancer du sein
<ul style="list-style-type: none"> • Boissons alcoolisées • Contraception oestroprogestative • Diéthylstilbestrol • Rayons X ou rayons gamma • Traitement oestroprogestatif de la ménopause 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieldrine • Digoxine • Oxyde d'éthylène • Polychlorobiphényles • Tabagisme • Traitement oestrogénique de la ménopause • Travail de nuit posté

La majorité des cancers du sein sont hormono-dépendant, leur initiation et leur progression dépendent de l'action de différentes hormones, particulièrement les œstrogènes (Russo, 1998).

Dans cette partie seront développées les différentes expositions non professionnelles, professionnelles et agricoles qui ont été étudiées dans la littérature en lien avec le cancer du sein.

I. Déterminants non professionnels

Dans les monographies du CIRC concernant les agents cancérigènes (volumes 1 à 130), 5 agents ont été classés cancérigènes avec indications suffisantes, et 7 avec indications limitées (Tableau 15). Parmi les agents classés avec indications suffisantes on retrouve les boissons alcoolisées, la contraception oestroprogestative, les rayons X ou gamma ou encore le traitement oestroprogestatif de la ménopause. L'oxyde d'éthylène, les polychlorobiphényles (PCB), le tabagisme et le traitement oestrogénique de la ménopause ont été classés cancérigènes avérés par le CIRC mais les preuves étaient limitées pour le cancer du sein. Pour les autres agents, comme la dieldrine, la digoxine (traitement utilisé dans l'insuffisance cardiaque pour son effet inotrope) et le travail posté ont été classés avec des preuves limitées chez l'homme et chez l'animal.

Sexe

Les femmes ont plus de risque de développer un cancer du sein que les hommes. En effet, si le cancer du sein est le premier cancer en terme d'incidence chez les femmes, il ne concerne que 1% des cancers diagnostiqués chez les hommes. Et 99% des cancers du sein sont des cancers diagnostiqués chez les femmes. L'étiologie du cancer du sein chez l'homme est différente de celui de la femme. Certains facteurs de risques ont été mis en évidence, comme la présence d'un syndrome de Klinefelter, la prise d'un traitement oestrogénique pour le cancer de la prostate, l'obésité ou la consommation d'alcool. Mais le cancer du sein chez l'homme est encore très peu étudié et mal connu (Gucalp et al., 2019). Dans les parties suivantes nous développerons les facteurs de risques du cancer du sein uniquement chez la femme.

Âge

Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge, avec une augmentation marquée à partir de 30 ans, et deux pics d'incidence : un autour de 50 ans, et un autre autour de 70 ans (Figure 37). Dans les dernières années, un 3^{ème} pic semble se dessiner. Ces différents pics suggèrent qu'il y aurait différents types de cancers du sein, les uns touchant plutôt les femmes jeunes et les autres plutôt les femmes plus âgées, mais interrogent aussi sur des différences de dépistage selon les classes d'âges.

Le risque de cancer du sein est fortement lié aux hormones et principalement aux œstrogènes, toute modification de l'intensité ou de la durée d'exposition aux œstrogènes est donc susceptible de modifier le risque de cancer du sein. Les facteurs hormonaux endogènes et exogènes seront développés dans les deux parties suivantes.

Facteurs hormonaux endogènes

L'apparition précoce des premières règles est associée à une augmentation de risque de cancer du sein, de l'ordre de 5% par année de précocité (RR=1,05[1,04-1,06], p-trend<0,001). De la même manière le risque de cancer du sein augmente pour les femmes ayant une ménopause tardive, de l'ordre de 3% par année supplémentaire (RR=1,03[1,02-1,03]) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012). Ces deux facteurs traduisent un même déterminant : le nombre de cycles menstruels au long de la vie de la femme, dont l'augmentation serait associé à un risque de cancer du sein (Chavez-MacGregor, 2005; Clavel-Chapelon, 2002).

Facteurs hormonaux exogènes

La prise de contraception oestroprogestative et le traitement oestroprogestatif de la ménopause ont été classés agents cancérigènes avérés par le CIRC (Tableau 15). Le traitement oestrogénique de la ménopause, a été pour sa part classé comme agent cancérigène avec indications limitées (International Agency for Research on Cancer, 2012a).

La prise de contraceptifs oraux combinés (œstrogène + progestérone) augmente le risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes en cours de traitement (RR=1,24[1,15-1,33]). Ce risque diminue après l'arrêt du traitement, et 10 ans après l'arrêt du traitement, le risque redevient le même que pour les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996). Les autres types de contraception comme l'implant contraceptif ou les injections ont été très peu étudiés et il n'existe pas de consensus sur leur effet par rapport au risque de cancer du sein.

La prise d'un traitement substitutif de la ménopause augmente le risque de cancer du sein (RR=1,14), ce risque augmente avec la durée du traitement (RR_{≥15ans}=1,58 ; p-trend=0,003). Après 5 ans d'arrêt de traitement le risque redevient le même que pour une femme n'ayant jamais pris de traitement substitutif de la ménopause (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).

Facteurs liés à la reproduction

Lors de la grossesse une différenciation mammaire se produit : le tissu mammaire évolue pour permettre l'allaitement. Ce mécanisme explique l'effet protecteur de l'allaitement sur le cancer du sein et cet effet protecteur augmente avec la durée d'allaitement. La parité est également un facteur protecteur pour le cancer du sein, et plus le nombre d'enfant est élevé, plus l'effet protecteur est fort (Ewertz et al., 1990). Cependant, le risque de cancer du sein est plus élevé juste après la naissance d'un enfant à cause d'un pic d'œstrogène qui intervient à ce moment-là. Le fait d'avoir eu une grossesse multiple (Kim et al., 2012) ou une interruption volontaire ou médicale de grossesse n'aurait pas d'effet sur la survenue de cancer du sein (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer et al., 2004).

En plus de la parité, l'âge à la première grossesse semble avoir son importance dans le risque de développer un cancer du sein. Plus l'âge à la première grossesse est élevé, plus le risque de développer un cancer du sein est important (Ewertz et al., 1990).

L'allaitement joue également un rôle dans le risque de développer un cancer du sein : une femme qui allaite aura un risque réduit et plus l'allaitement est long, plus le risque diminue (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). L'allaitement diminue l'exposition aux œstrogènes, ce qui pourrait expliquer cet effet protecteur.

Statut socioéconomique et niveau d'éducation

Le statut socio-économique et le niveau d'études sont intimement liés - effet, la définition du statut socio-économique peut intégrer le niveau d'études. Une étude française sur le statut socio-économique et l'incidence de cancer, basée sur les données des registres de cancer a montré un risque plus faible de cancer pour les statuts socio-économiques les plus faibles (RR=0,93 [0,89-0,96]) (Bryere et al., 2018). Cependant, les femmes avec les statuts socio-économiques les plus élevés ont plus de risque de développer un cancer du sein (Mihor et al., 2020). Ceci peut être en grande partie expliqué par des facteurs liés aux habitudes de vies et à la vie reproductive des femmes. Les femmes avec les statuts socioéconomiques les plus élevés ont notamment des enfants plus tardivement. Une autre explication pourrait être la participation au dépistage : les femmes ayant un statut socioéconomique élevé ont en effet plus tendance à participer au dépistage, ce qui pourrait conduire à un sur-diagnostic chez cette catégorie de femmes. Une étude sur la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) a montré un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes avec un niveau d'études élevé (HR=1,19[1,08-1,31]), mais cette augmentation de risque n'était plus statistiquement significative pour les femmes n'ayant jamais eu d'enfant (HR=1,10[0,86-1,38]) contrairement aux femmes ayant eu des enfants (HR=1,20[1,08-1,33]) (Menvielle et al., 2011).

Habitudes de vies

Le tabagisme, cancérogène avéré, a été classé comme cancérogène avec indications limitées pour le cancer du sein par le CIRC (IARC, 100E 2012). Une méta-analyse de 2011 a montré un risque plus élevé de développer un cancer du sein chez les femmes qui ont fumé avant leur grossesse (RR=1,10[1,07-1,14]). Le risque n'était pas significatif chez les femmes ayant fumé uniquement avant leur première

grossesse ou chez les femmes ayant fumé uniquement après leur première grossesse. Cette méta-analyse ne permet pas de conclure à une plus forte vulnérabilité au tabac avant la première grossesse (DeRoo et al., 2011). Une autre méta-analyse plus récente a montré une association positive entre le tabagisme actif et le cancer du sein ($RR=1,12[1,08-1,16]$), particulièrement chez les femmes ayant commencé à fumer avant la naissance de leur premier enfant ($RR=1,21[1,14-1,28]$) (Gaudet et al., 2013). La durée de tabagisme a également son importance : plus la durée de tabagisme augmente plus le risque augmente (Dossus et al., 2014; Gaudet et al., 2013). Une étude de cohorte Canadienne a analysé le risque de cancer du sein en lien avec le tabagisme actif. Le risque était plus élevé chez les fumeuses actuelles, il était également plus élevé chez les femmes fumant plus de 40 cigarettes par jour ($HR=1,21 [1,04-1,40]$) avec une tendance significative (p -tendance $<0,001$), et pendant plus de 40 ans ($HR=1,57 [1,29-1,92]$) avec une tendance significative (p -tendance $<0,001$) et pour un nombre de paquet-année fumé supérieur à 40 ($HR=1,19 [1,06-1,33]$) avec une tendance significative (p -tendance $<0,001$) (Catsburg et al., 2015). Le tabagisme actif est donc associé à une augmentation de risque de cancer du sein. Concernant le tabagisme passif une méta-analyse de 2015 a montré que les femmes exposées à un tabagisme passif avaient un risque augmenté de cancer du sein ($SRR=1,20[1,07-1,33]$) (Macacu et al., 2015).

La consommation de boissons alcoolisées a été classée cancérogène avéré pour le cancer du sein par le CIRC (IARC, 100E, 2012). Une méta-analyse récente sur des cohortes a montré qu'une consommation d'alcool même très faible ($<0,5_{\text{verre}/j}$) est associée à une augmentation de risque de cancer du sein ($RR=1,04[1,01-1,07]$), le risque augmentant avec le niveau de consommation d'alcool ($RR_{\leq 1_{\text{verre}/j}}=1,09[1,06-1,12]$; $RR_{1-2_{\text{verres}/j}}=1,13[1,11-1,15]$) (Choi et al., 2018). La consommation d'alcool, particulièrement chez les femmes ménopausées augmenterait le risque de cancer du sein ($SRR=1,21[1,13-1,31]$), le risque serait également plus élevé chez les femmes présentant des tumeurs ER+/PR+ ($SRR=1,47[1,26-1,71]$), c'est-à-dire des tumeurs à récepteurs œstrogène et progestérone positifs (Sun et al., 2020). La consommation d'alcool augmente la concentration sérique en œstrogène, même à des niveaux de concentration faibles.

La pratique d'une activité physique a été associée à une diminution du risque de cancer du sein, elle est en général mesurée dans les études en MET (Metabolic Equivalent of Tasks) qui est une mesure statistique de l'intensité physique : 1 MET correspond à l'énergie d'une personne assise sur une chaise au repos. Plus on pratique une activité physique, plus la diminution du risque est importante (600-3999_{MET min/sem} : 0,97[0,94-1,02] ; 4000-7999_{3999MET min/sem} : 0,95[0,91-0,99] ; ≥ 8000 _{3999MET min/sem} : 0,88[0,83-0,92]) (Kyu et al., 2016). Une méta-analyse a conclu qu'une activité physique à faible intensité réduisait le risque de cancer du sein (RR=0,79[0,72-0,86]), la réduction était plus importante pour une activité à haute intensité (RR=0,73[0,65-0,81]). La diminution de risque était la même quel que soit le statut ménopausique des femmes. L'activité physique pourrait influencer le risque de cancer du sein par l'augmentation d'hormones dans le sang, ou encore par la réduction de l'hyperinsulinémie (Hardefeldt et al., 2018). Cette réduction de risque en lien avec l'exercice physique a été confirmée par une méta-analyse plus récente, le résultat ne changeant pas selon le statut ménopausique (Chen et al., 2019).

Mesures anthropométriques

Une méta-analyse et revue de la littérature a été publiée en 2008 sur l'association entre IMC et incidence de cancer, basée sur des études prospectives (Renehan et al., 2008). Cette méta-analyse montrait une augmentation de risque de cancer du sein après ménopause (RR=1,12[1,08-1,16], n=31 études), mais une diminution de risque pour le cancer du sein avant ménopause (RR=0,92 [0,88-0,97], n=20 études). Une revue systématique et méta-analyse plus récente, publiée en 2016 a été conduite sur l'association entre IMC et cancer, incluant 61 jeux de données pour le cancer du sein (24 avec données avant ménopause et 37 après ménopause) (Wang, 2016). Globalement, le risque de cancer du sein était associé à l'augmentation de l'IMC (pour une élévation de 5kg/m²) (RR=1,07 [1,05-1,09]). Le risque était renforcé chez les femmes avec un cancer du sein après la ménopause (RR=1,11 [1,08-1,14]), et il était diminué pour le cancer du sein avant la ménopause (RR=0,99 [0,97-1,01]). Une étude de cohorte en Espagne sur plus de 3 millions de personnes a étudié l'association entre IMC, tour de

taille et le risque de 26 cancers (Recalde et al., 2021). Pour le cancer du sein, le risque après la ménopause était plus élevé pour un IMC plus élevé (HR=1,07 [1,05-1,08], n=18 995) alors qu'il n'y avait pas d'association avec le cancer du sein avant la ménopause (HR=0,93 [0,84-1,02], n=651). Concernant le tour de taille, il n'y avait pas de données pour le cancer du sein avant la ménopause, alors que le risque de cancer du sein après la ménopause était plus élevé pour un tour de taille plus élevé (HR=1,06[1,01-1,12]), n=2 618). Lors de la ménopause, les ovaires stoppent la production d'œstrogènes et l'aromatisation des androgènes stockés dans les tissus adipeux représente une importante source d'œstrogènes circulants. L'effet de l'IMC sur le risque du cancer du sein après la ménopause pourrait s'expliquer par le fait qu'un IMC plus élevé entraîne une plus forte production de ces hormones (Key et al., 2003). Inversement, chez les femmes non ménopausées, l'obésité peut entraîner des cycles irréguliers et anovulatoires, ce qui diminuerait l'exposition cumulée aux œstrogènes (Carmichael & Bates, 2004).

Autres facteurs

Maladies bénignes du sein : Il existe différents types de maladies bénignes du sein : i) des maladies non prolifératives (fibroadénomes, mastite, kystes...), qui n'augmentent pas le risque de cancer du sein, ii) des maladies prolifératives comme les hyperplasies, qui augmentent le risque de cancer du sein (MRR=1,76[1,58-1,95]), ou encore les antécédents d'hyperplasies atypiques qui augmentent de façon plus importante le risque de cancer du sein (MRR=3,93[3,24-4,76]) (Dyrstad et al., 2015; Tice et al., 2013).

Antécédents familiaux et prédispositions génétiques : Une analyse poolée de 52 études a montré un lien entre le fait d'avoir une personne apparentée au 1^{er} degré ayant eu un cancer du sein et le fait de développer soi-même un cancer du sein (RR=1,80 [1,69-1,91]). Le risque augmente avec le nombre d'apparentés touchés par un cancer du sein : il est de 2,93 [2,36-3,64] lorsque 2 apparentés sont touchés et de 3,90 [2,03-7,49] pour un nombre d'apparentés de 3 ou plus. Le risque de développer un cancer du sein est plus élevé pour les moins de 50 ans ou si l'apparenté a développé un cancer du sein

avant 50 ans. La valeur du risque ne change pas selon que l'apparenté soit la mère ou la sœur (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001). On considère généralement que le cancer du sein héréditaire est causé par des mutations BRCA1/2 (Wooster & Weber, 2003).

Les habitudes de vie, la vie reproductive et les prédispositions génétiques n'expliquent, au maximum, que la moitié des cas de cancer du sein chez la femme (Rockhill et al., 1998; Tamimi et al., 2016). Une étude de cohorte sur des femmes infirmières aux Etats-Unis a étudié la part de risque attribuable en fonction de différents déterminants, les facteurs non modifiables (âge aux premières règles, IMC à 18 ans, taille, parité/âge à la première naissance, antécédents de maladie bénigne du sein, antécédents familiaux de cancer du sein, âge à la ménopause) expliquaient à eux seuls 55% des cas de cancer du sein, une part un peu plus importante pour les cancers du sein ER- (57%) et plus faible des cancers du sein ER+ (54,6%). Les facteurs de risque non modifiables (allaitement, changement de poids depuis l'âge de 18 ans, utilisation d'une thérapie hormonale pour la ménopause, consommation d'alcool et activité physique), expliquaient également une part non nulle des cancers du sein (34,6%), plus forte pour les cancers ER+(39,7%) et plus faible pour les cancers ER- (27,9%). C'est pourquoi des déterminants environnementaux ou professionnels pourraient également influencer le risque de développer un cancer du sein.

II. Exposition aux pesticides et cancer du sein en population générale

L'exposition aux pesticides peut intervenir lors de journées de traitement sur les cultures ou sur les animaux ou dans d'autres usages professionnels, mais elle peut également intervenir dans un contexte environnemental. Ainsi, les femmes peuvent être exposées par le biais de résidus dans l'alimentation, par le fait d'habiter près de zones traitées ou par des utilisations de pesticides dans le domicile. Elles peuvent également avoir des expositions « para-professionnelles » en lien avec un conjoint ou un autre membre du foyer utilisant professionnellement des pesticides et qui, en revenant au domicile contamine potentiellement la maison. Les premières études concernant le risque de cancer du sein par rapport à des expositions environnementales ont été initiées dans le début des années 1990, avec

une attention particulière portée aux insecticides organochlorés, en particulier sur le DDT et son métabolite, le DDE (Wolff et al., 1993).

Une revue de la littérature en 2002 avait conclu à l'insuffisance de preuve pour conclure à une association entre cancer du sein et exposition aux organochlorés (dans le sang ou tissus adipeux), sur la base des études épidémiologiques disponibles (Calle et al., 2002). Une seconde revue de littérature était arrivée à la même conclusion (López-Cervantes et al., 2004). Dans une revue de littérature datant de 2013 Alavanja et coll. ont conclu à une absence de preuve d'un lien entre cancer du sein et exposition aux organochlorés (M. C. R. Alavanja et al., 2013). Dans les études identifiées, la mesure de l'exposition aux organochlorés reposait sur la concentration dans le sang ou dans des tissus gras. Deux méta-analyses ont étudié le risque de cancer du sein par rapport à une exposition au DDE. Dans la première méta-analyse portant sur 35 études jusqu'en août 2012, le risque combiné ne montrait pas d'excès de risque significatif (MOR=1,03 [0,95-1,12]) (J.-H. Park et al., 2014). Dans la seconde méta-analyse basée sur 46 études jusqu'en 2013, il n'y avait pas non plus d'excès de risque (MOR=1,05 [0,93-1,18] (DDE), MOR=1,02 [0,92-1,13] (DDT)). De nouvelles études cas-témoins ont également été conduites depuis sur ce sujet, mais sans qu'un consensus apparaisse quant à l'effet sur le risque de cancer du sein. D'autres molécules et familles chimiques ont été étudiées, mais elles sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir tirer des conclusions claires sur le lien avec le cancer du sein.

Une étude a mis en évidence le rôle possible de périodes d'exposition critique, à un âge plus jeune que l'âge adulte (Cohn et al., 2019).

Synthèse : Le cancer du sein est un des cancers les plus fréquents chez la femme, mais ses facteurs de risques sont encore peu connus. De nombreux déterminants sont étudiés pour le cancer du sein, certains sont avérés comme l'âge, les antécédents familiaux de cancer du sein, le fait d'être une femme, la prise de contraceptifs oraux, l'utilisation d'un traitement hormonal pour la ménopause, la parité, l'âge aux premières règles, l'âge à la ménopause, l'allaitement, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'IMC. La part de risque attribuable des facteurs non modifiable est estimée à 50% et la part des facteurs modifiables liés aux habitudes de vie à environ 30%. D'autres déterminants, notamment environnementaux ou professionnels pourraient donc également jouer un rôle dans le cancer du sein. L'exposition aux pesticides dans le cadre non-professionnel a été suspectée et particulièrement étudiée, sans que les études menées aient permis à ce jour d'établir une conclusion sur le lien entre l'exposition aux pesticides – notamment aux organochlorés – et le risque de cancer du sein.

III. Déterminants professionnels

Les expositions professionnelles chez les femmes ont, de manière générale, été peu étudiées dans la littérature (Blair et al., 1999). La majorité des études épidémiologiques menées en milieu professionnel incluent uniquement des hommes (50%), contre seulement 9% qui incluent uniquement des femmes, les 41% restant incluent à la fois des hommes et des femmes. Depuis quelques années, les études en milieu professionnel tendent à inclure plus fréquemment des femmes (Hohenadel et al., 2015). Une revue de la littérature épidémiologique publiée sur le lien entre profession et cancer du sein chez la femme entre 2002 et 2017 a synthétisé les données pour des professions spécifiques (C. L. Engel et al., 2018). Parmi les professions les plus étudiées on retrouve le métier d'enseignant, longtemps considéré comme associée à un risque de cancer du sein plus élevé, mais pour lequel les

études des dernières années ne supportent pas clairement cette conclusion. Une autre profession d'intérêt est celle des hôtesses de l'air, avec un consensus en faveur d'une augmentation de risque de cancer du sein (de 37 à 50%). Les professions médicales ont également été beaucoup étudiées, en particulier le métier d'infirmière, fréquemment associé au cancer du sein dans les études les plus anciennes, mais avec des élévations de risque moins marquées – et souvent non significatives – dans les études les plus récentes. D'autres secteurs ont également été étudiés : usines de production, commerce, métiers de la coiffure et professions scientifiques non médicales. Il semblerait que le risque de cancer du sein soit plus élevé chez les femmes travaillant dans l'usinage de métaux ou dans des usines agroalimentaires, les résultats sont plus contrastés dans les usines de manufacture, d'impression et production de papier ou de textile. Toute les études faites dans le domaine du commerce ont rapporté un risque de cancer du sein plus élevé. Pour les professions scientifiques, il est difficile de conclure car très peu d'études existent sur le sujet en dehors du domaine médical. Pour les professions liées à la coiffure ou à l'esthétique, les études tendent vers une légère augmentation de risque de cancer du sein, mais certaines ne retrouvent pas de risque. Des expositions professionnelles ont été étudiées pour tenter de comprendre ces risques différents en fonction des professions. Pour les personnels soignant et les hôtesses de l'air, l'augmentation de risque de cancer du sein pourrait être expliquée par le travail posté ou de nuit, qui perturberait le cycle circadien, classé cancérigène par le CIRC (Tableau 15). L'augmentation de risque de cancer du sein observé chez les enseignantes pourrait être liée à leur catégorie socio-professionnelle, qui est marquée notamment par une maternité plus tardive (Menvielle et al., 2006). Une autre profession a été étudiée, le métier d'agricultrice, nous développerons cet aspect dans la partie suivante.

Synthèse : Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, cependant, peu d'études existent sur les risques professionnels en lien avec le cancer du sein. Des études ont été conduites sur les risques professionnels pour le cancer du sein. Certaines professions ont été évoquées comme plus à risque de cancer du sein comme le métier d'hôtesses de l'air, d'enseignante, d'infirmière, travail en usine de production, travail dans le commerce, coiffeuse ou encore le métier d'agricultrice.

IV. Déterminants agricoles

1. Agriculture

Le cancer du sein chez la femme a fait l'objet de beaucoup moins de publications en milieu agricole que le cancer de la prostate chez l'homme. Une seule méta-analyse ancienne a été réalisée sur le risque de cancer en milieu agricole, en incluant le cancer du sein (Blair et al., 1992). Dans cette méta-analyse, il n'y avait pas d'association entre le cancer du sein et le métier d'agricultrice (MRR=1,02 [0,87-1,18]), ce résultat était basé sur deux cohortes rétrospectives. Une revue de la littérature plus récente a été publiée sur le risque professionnel de cancer du sein, à partir d'articles publiés entre 2002 et 2017, comportant des résultats sur les expositions agricoles (C. L. Engel et al., 2018).

Dans cette revue de la littérature, trois études cas-témoins ont été prises en compte. La première, conduite aux Etats-Unis incluait 128 cas de cancer du sein chez des agricultrices. Elle n'a pas mis en évidence d'association entre le cancer du sein et le travail sur des cultures d'agrumes, de vignes, de fraises ou de légumes, mais augmentation de risque était observée pour les agricultrices cultivant des champignons (OR=6,02 [2,01-18,00]), à partir d'un petit nombre de cas exposés (n=7). La seconde étude cas-témoins, conduite au Canada sur 1 005 cas de cancer du sein dont 42 chez des agricultrices,

a pris en compte la présence du récepteur (ER) et mis en évidence une élévation significative du risque pour les cancers ER- (OR=1,71 [1,12-2,62]), et une augmentation de risque non significative pour les cancers ER+/PR+ (OR=1,32 [0,94-1,85]) et ER+/PR- (OR=1,35 [0,73-2,49]). La dernière étude cas-témoins conduite en Chine à partir de 1 458 cas de cancer du sein dont 262 chez des agricultrices a trouvé un risque de cancer du sein significativement plus élevé pour les femmes ayant été agricultrices pendant plus de 10 ans (OR=2,08 [1,15-3,74]).

Le lien entre l'emploi d'agricultrice et le risque de décès par cancer du sein a fait l'objet de 9 publications, toutes des cohortes historiques. La moitié de ces études avaient été conduites aux Etats-Unis (4/9), et la majorité ne trouvaient pas de différence de risque de décès chez les femmes agricultrices (5/9). Parmi ces 9 études, seulement 2 concernaient uniquement des femmes (Firth et al., 2007; Nanni et al., 2005), les 7 autres provenaient de populations composées d'hommes et de femmes (Blair et al., 1993; Colt et al., 2001; Inskip et al., 1996; Levi et al., 1999; Ronco et al., 1992; Rubin et al., 1993; Stubbs et al., 1984). Trois études, incluant entre 5 et 236 cas de cancers chez des agricultrices ont stratifié sur l'origine ethnique des femmes, et une seule a trouvé une différence selon les origines ethniques : à savoir une association inverse chez les femmes non-blanches et une absence d'association chez les femmes blanches (Blair et al., 1993).

Nous avons recensé 36 publications étudiant le lien entre incidence du cancer du sein et travail en milieu agricole, dont la moitié correspondait à des cohortes historiques (18/36), et l'autre moitié à des études cas-témoins. La majorité des cohortes historiques se basaient sur des données de recensement ou de registre pour recueillir l'information de l'emploi, le plus souvent le simple intitulé de l'emploi, sans précision sur les tâches effectuées. Parmi ces 18 cohortes historiques, 14 ont trouvé un risque diminué de cancer du sein en lien avec l'agriculture (Wiklund, 1983; Kato et al., 1990; Ronco et al., 1992; Wiklund & Dich, 1994; E. Pukkala & Notkola, 1997; Pollán & Gustavsson, 1999; Andersen et al., 1999; Laakkonen & Pukkala, 2008; Mills & Shah, 2014; Kachuri et al., 2017; Katuwal et al., 2018; Kaneko et al., 2019). Trois autres publications n'ont pas trouvé de différence de risque de cancer du

sein chez les agricultrices (J. H. Olsen & Jensen, 1987; Kristensen, Andersen, Irgens, Bye, et al., 1996; Mills & Kwong, 2001). La dernière publication a montré un risque de cancer du sein plus élevé pour les femmes exposées aux poussières animales (Weiderpass et al., 1999). Pour la majorité des études de cohorte historiques, il n'y avait pas d'ajustement sur les facteurs de risques avérés ou suspectés du cancer du sein, la plupart recueillait l'information sur l'emploi par le biais des certificats de décès, de registre ou de recensement, sans information complémentaire sur les habitudes de vie ou des caractéristiques socio démographiques.

Tableau 16 - Cohortes historiques ayant étudié le lien entre agriculture, pesticides et cancer du sein

Auteur, année (Pays)	Mortalité/ incidence	Population d'étude	Nombre de cas exposés	Expositions			
				Profession	Activités/tâches	Pesticides	Molécules
(Wiklund, 1983) (Suède)	Incidence	Population générale	n=444	-	NA*	NA	NA
(Stubbs., 1984) (USA, Californie)	Mortalité	Population professionnelle (agricole)	NA	Exploitante : + Salariée : -	NA	NA	NA
(Olsen, 1987) (Danemark)	Incidence	Population générale	n=152	=	NA	NA	NA
(Levi, 1988) (Suisse)	Mortalité	Population générale	n=23	=	NA	NA	NA
(Kato, 1990) (Japon)	Incidence	Population générale	n=103	-	NA	NA	NA
(Ronco, 1992) (Danemark,Italie)	Mortalité	Population générale	n=24	-	NA	NA	NA
(Ronco, 1992) (Danemark,Italie)	Incidence	Population générale	n=66	-	NA	NA	NA
(Blair, 1993) (USA)	Mortalité	Population professionnelle (agricole)	Blanc : n=71 Non-blanc : n=30	Blanc : = Non-blanc : -	NA	NA	NA
(Rubin, 1993) (USA)	Mortalité	Population générale	Blanc : n=124 Non-blanc : n=73	-	NA	NA	NA
(Wiklund, 1994) (Suède)	Incidence	Population professionnelle (agricole)	n=1 159	-	NA	NA	NA
(Inskip, 1996) (Grande-Bretagne)	Mortalité	Population professionnelle (agricole)	n=194	-	NA	NA	NA
(Kristensen, 1996) (Norvège)	Incidence	Population professionnelle (agricole)	n=598	=	NA	NA	NA
(Pukkala, 1997) (Finlande)	Incidence	Population professionnelle (agricole)	n=1 474	-	NA	NA	NA
(Andersen, 1999) (Pays scandinaves)	Incidence	Population générale	n=2 587	-	NA	NA	NA
(Pollán, 1999) (Suède)	Incidence	Population générale	n=1 264	-	NA	NA	NA
(Weiderpass, 1999) (Finlande)	Incidence	Population générale	NA	NA	NA	NA	Fongicides : = Herbicides : = Insecticides : =
(Colt, 2001) (USA)	Mortalité	Population professionnelle (agricole)	n=112	-	NA	NA	NA

(Mills, 2001) (USA, Californie)	Incidence	Population professionnelle (agricole)	n=62	=	NA	NA	NA
(Nanni, 2005) (Italie)	Mortalité	Population professionnelle (agricole)	n=236	-	NA	NA	NA
(Firth, 2007) (Pays-Bas)	Mortalité	Population générale	n=60	=	NA	NA	NA
(Laakkonen, 2008) (Finlande)	Incidence	Population professionnelle (agricole)	n=1 530	-	-	NA	NA
(Pukkala, 2009) (Pays scandinaves)	Incidence	Population générale	n=6 453	-	NA	NA	NA
(Mills, 2014) (USA, Californie)	Incidence	Population professionnelle (agricole)	n=348	-	NA	NA	NA
(Kachuri, 2017) (Canada)	Incidence	Population générale	n=700	-	NA	NA	NA
(Katuwal, 2018) (Pays scandinaves)	Incidence	Population générale	n=6 445	-	NA	NA	NA
(Sritharan, 2018) (Canada)	Incidence	Population générale	n=149	-	NA	NA	NA
(Kaneko, 2019) (Japon)	Incidence	Population générale	n=153	-	NA	NA	NA
(Petralia, 1998) (Chine)	Incidence	Population générale	n=7	=	NA	NA	NA
(Fleming, 1999) (USA, Floride)	Mortalité	Population professionnelle (applicateurs pesticides)	n=4	NA	NA	=	NA
(Fleming, 1999b) (USA, Floride)	Incidence	Population professionnelle (applicateurs pesticides)	n=26	NA	NA	-	NA
(Fleming, 2003) (USA)	Mortalité	Population professionnelle (applicateurs pesticides)	n=2	NA	NA	=	NA
(Frost et al., 2011) (Grande-Bretagne)	Mortalité	Population professionnelle (applicateurs pesticides)	n=6	NA	NA	=	NA
	Incidence	Population professionnelle (applicateurs pesticides)	n=22	NA	NA	=	NA

*NA : information non disponible

Nous avons recensé 18 études cas-témoins étudiant le risque de cancer du sein chez les agricultrices, dont la majorité des études a été conduite en Amérique du Nord (7/18) et en Europe (5/18). Toutes les études cas-témoins recueillaient l'information par le biais d'un questionnaire, administré en face à face, par téléphone ou par auto-questionnaire. Parmi les 18 études cas-témoins recensées, 5 n'ont pas fait d'ajustement autre que l'âge, 4 ont trouvé un risque plus élevé de cancer du sein chez les agricultrices (Petralia et al., 1998; Brophy et al., 2006; Ji et al., 2008; Salerno et al., 2016), une a stratifié en fonction du statut ménopausique, mais ne trouvait pas de différence de risque (Band et al., 2000). Les autres études cas-témoins ont ajusté sur plusieurs facteurs de risque avérés ou suspectés, les facteurs d'ajustement les plus utilisés étaient l'IMC, les antécédents familiaux de cancer du sein, l'âge aux premières règles, la parité, l'âge à la première naissance, un historique d'allaitement et le cas échéant sa durée, le niveau d'étude, le tabagisme et la consommation d'alcool. Certaines études ajustaient également sur le statut ménopausique, d'autres stratifiaient leurs analyses sur ce facteur. Neuf de ces études ne trouvaient pas de différence de risque de cancer du sein chez les agricultrices (Franceschi et al., 1993; Coogan et al., 1996; Brophy et al., 2002; Gardner et al., 2002; Zheng et al., 2002; Teitelbaum et al., 2003; Shaham et al., 2006; Peplonska et al., 2007; Ekpanyaskul et al., 2010). Une étude a montré un risque diminué de cancer du sein (Villeneuve et al., 2011) et deux ont trouvé un risque plus élevé de cancer du sein chez les agricultrices (Brophy et al., 2012; Khalis et al., 2019). Deux études ont stratifié sur le statut ménopausique, la première conduite en Italie a retrouvé un risque moins élevé de déclarer un cancer du sein chez les femmes après la ménopause (Settimi et al., 1999), l'autre étude conduite en Chine a trouvé un risque plus élevé après ménopause (Gardner et al., 2002).

Tableau 17 - Etudes cas-témoins étudiant le lien entre agriculture, pesticides et cancer du sein

Auteur, année (Pays)	Type de témoins	Nombre de cas exposés	Ajustement ¹			Stratification		Mesure exposition	Expositions			
			Habitudes de vie	Facteurs reproductifs	Autres	M ²	R ³		Agriculture	Activités/tâches	Pesticides	Molécules
(Franceschi, 1993) (Italie)	Hospitaliers	n=26	Conso Alcool, Tabagisme	Non	Âge	Non	Non	Questionnaire en face à face	=	NA	NA	NA
(Coogan, 1996) (USA)	Population générale	n=94	IMC, Maladie bénigne sein, Conso Alcool	Ménopause, Âge R, Parité, Âge N, Allaitement	Âge, Localisation, ATCD, Niveau d'éducation	Non	Non	Questionnaire téléphonique	=	NA	NA	NA
(Settimi, 1999) (Italie)	Autres cancers	n=259	Pre : Conso Alcool Post : Conso Alcool, IMC	Pre : CO, Parité Post : Âge R, Âge M, HRT, Âge N	ATCD	x	Non	Questionnaire face à face	Pre : = Post : -	Blé (-), vigne (=), légumes (=), arboriculture (=)	NA	NA
(Band, 2000) (Canada)	Population générale	n=15	Pre : Tabagisme, Durée Tabagisme, Paquet-Année Post : IMC, Conso Alcool	Pre: Biopsie Sein Post : Parité, Biopsie Sein	ATCD	x	Non	Auto-questionnaire	+	NA	NA	NA
(Brophy, 2002) (Canada)	Autres cancers	n=536	Non	Non	Âge, Niveau d'éducation	Non	Non	Auto-questionnaire	=	NA	NA	NA
(Gardner, 2002) (Chine)	Population générale	n=262	IMC, Activité Physique	Parité, Âge N, Ménopause, Âge M	Âge, Niveau d'éducation, ATCD	x	Non	Questionnaire face à face	=	NA	NA	NA
(Zheng, 2002) (USA, Connecticut)	Population générale	n=5	IMC, Conso graisses	Allaitement, Âge R, Âge N	Âge, ATCD, Revenus, Localisation	Non	Non	Questionnaire face à face	=	NA	NA	NA
(Teitelbaum, 2003) (USA)	Population générale	n=18	IMC	Ménopause, Âge N, Âge R, Allaitement	Âge, Localisation, Niveau d'éducation, Ethnie, Statut Marital	Non	Non	Questionnaire face à face	=	NA	NA	NA
(Brophy, 2006) (Canada)	Population générale	n=154	Non	Non	Non	Non	Non	Questionnaire face à face	+	NA	NA	NA
(Shaham, 2006) (Israël)	Population générale	n=10	Non	Non	Âge, Ethnie	Non	Non	Questionnaire face à face	=	NA	NA	NA

(Peplonska, 2007) (Pologne)	Population générale	n=24	IMC	Âge R, Ménopause, Âge M	Âge, ATCD, Niveau d'éducation, Dépistage, Localisation	Non	Non	Questionnaire face à face	=	NA	NA	NA
(Ekpanyaskul, 2010) (Thaïlande)	Hospitaliers	n=178	IMC, Activité physique, Tabagisme	CO	Âge, ATCD	Non	Non	Questionnaire face à face	=	NA	NA	NA
(Villeneuve, 2011) (France)	Population générale	n=148	IMC	Âge R, Âge N, Allaitement, HRT	Âge, Localisation, ATCD	Non	Non	Questionnaire face à face	-	NA	NA	NA
(Brophy, 2012) (Canada)	Population générale	n=42	IMC, Tabagisme	Âge R, Ménopause, Âge M, Âge N, Allaitement	Âge	x	x	Questionnaire téléphonique	+	Maïs (=), Serres (=)	NA	NA
(Salerno., 2016) (Italie)	Population générale	n=25	Non	Non	Non	Non	Non	Sécurité sociale	+	NA	NA	NA
(Khalis, 2019) (Maroc)	Hospitaliers	n=111	Non	Naissance, CO, Allaitement, Âge N	Localisation, ATCD, Revenus	Non	Non	Questionnaire en face à face	+	NA	NA	NA
(Duell, 2000) (USA, Caroline du Nord)	Population générale	n=102	IMC, Durée Tabagisme, Conso Alcool	Âge R, Parité, Allaitement, OC	Âge, Ethnie, Niveau d'éducation, ATCD	Non	Non	Questionnaire téléphonique	=	Coton (=), Tabac (+), Maïs (=), Réentrée (+), bovin viande (=)	=	NA
(Mills, 2005) (USA, Californie)	Population pro	n=33	Non	Non	Non	Non	Non	Histoire professionnelle croisée avec base d'utilisation de pesticides	NA	Citron (=), Vigne (=), Horticulture (=), Champignon (+), Fraises (=), Légumes (=)	=	NA
(El-Zaemey, 2014) (Australie)	Population générale	n=21	Non	Non	Non	Non	Non	Auto- questionnaire	NA	NA	=	NA

(Mills, 2019) (USA, Californie)	Population générale	n=19	Non	Âge N, Naissance	Âge, ATCD, EPI	Non	Non	Questionnaire téléphonique + matrice emploi-exposition	NA	NA	+	Endosulfan (+), Captan (+), Dicofol (=), Malathion (+), Mancozeb (=), Maneb (+), Methyl bromide (=), Methyl parathion (=), 1,3-dichloropropene (+), Parathion (+), Propargite (=), Simazine (+), Triflurin (=), 2,4-D (=), Toxaphene (=), Chlordane (=), Aldrine (+), Dieldrine (=), Lindane (=)
------------------------------------	---------------------	------	-----	------------------	----------------	-----	-----	--	----	----	---	--

¹Ajustements : IMC (indice de masse corporelle), ATCD (antécédents familiaux de cancer du sein), Age R (âge premières règles), Age N (âge à la première naissance, Age M (âge ménopause), CO (contraceptifs oraux), HRT (hormone thérapie), EPI (port d'équipements de protections individuelle) ; ²M : statut ménopausique ; ³R : récepteurs hormonaux

Deux grandes cohortes croisant des données de recensement et des données de registre ont étudié le risque de cancer du sein chez les agricultrices par rapport à la population générale, une dans les pays nordiques (NOCCA) et une au Canada (CanCHEC). Dans la NOCCA, qui a suivi 15 millions de personnes dans les pays Nordiques et récupéré des données sur les emplois grâce aux recensements, l'emploi d'agricultrice était associé à une diminution du risque de cancer du sein (SIR=0,78 [0,76-0,80], n=6 453), un résultat cohérent dans les 5 pays constituant la cohorte (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède) (E. Pukkala et al., 2009). La cohorte Canadienne a également croisé des données de recensement et des données de registres, et mis en évidence un risque de cancer du sein diminué chez les femmes agricultrices (SIR=0,59 [0,50-0,69], n=149) (Sritharan et al., 2018).

De la même manière, par comparaison avec la population générale, les deux cohortes prospectives agricoles AHS et AGRICAN ont mis en évidence un risque de cancer du sein plus faible chez les agricultrices. Dans l'AHS, ce résultat concernait les femmes applicatrices de pesticides (SIR=0,86 [0,66-1,10], n=63) alors que le risque était plus élevé chez les conjointes d'applicateurs de pesticides (SIR=1,05 [0,99-1,11], n=1 389) (Lerro et al., 2019). Dans AGRICAN le risque de cancer du sein était également diminué chez les femmes agricultrices (SIR=0,89 [0,84-0,95], n=1 086), aussi bien pour les exploitantes que pour les salariées, de manière plus marquée chez les utilisatrices de pesticides sur cultures (SIR=0,70 [0,57-0,84]), et de façon non significative pour les autres utilisations de pesticides (Lemarchand et al., 2017). Enfin, le consortium de cohortes agricoles AGRICOH, a analysé l'incidence des cancers en milieu agricole et a conclu à une diminution de risque de cancer du sein chez les femmes agricultrices, à partir des résultats de 4 cohortes incluant les cohortes des USA (AHS), française (AGRICAN), norvégienne (CNAP : Cancer in the Norwegian Agricultural Population) et coréenne (KMCC : Korean Multi-Center Cancer) (SIR=0,79 [0,71-0,88]) (Togawa et al., 2021).

2. Activités et tâches agricoles

Certaines études ont également exploré le risque de cancer du sein chez les agricultrices en fonction des tâches réalisées.

Quatre des 27 cohortes historiques ont analysé le risque de cancer du sein en fonction des secteurs de production. Le nombre de cohortes historiques ayant étudié l'effet des tâches est faible car la majorité n'avait que l'intitulé de l'emploi comme information concernant l'exposition. Deux études réalisées dans les années 1990 ont trouvé un risque de cancer du sein plus élevé pour les femmes impliquées dans la culture de céréales (SIR=1,20 [0,50-2,70]) (Petralia et al., 1998), un résultat également trouvé dans une autre étude en Norvège (SIR=1,20 [1,00-1,40]) (Kristensen et al., 2000), et pour les femmes avec une forte exposition aux poussières animales (SIR=1,39 [0,87-2,21]) (Weiderpass et al., 1999). Une étude en Finlande a montré un risque diminué de cancer du sein pour les femmes impliquées en élevage laitier (SIR=0,48 [0,24-0,85], n=11), aucun lien n'a été trouvé pour les autres secteurs étudiés mais les effectifs étaient très réduits (cultures (n=9), bovins (n=1), cochons (n=3), volailles (n=2), autres (n=2)) (Laakkonen & Pukkala, 2008).

Sept des 18 études cas-témoins ont analysé l'effet de tâches agricoles sur le risque de cancer du sein chez les femmes. Une étude conduite en Italie a regardé l'effet de travailler sur des cultures de blé, d'arbres fruitiers et en viticulture, en stratifiant les résultats sur le statut ménopausique des femmes (Settimi et al., 1999). Le risque de cancer du sein était diminué pour les femmes ménopausées impliquées dans la culture de blé (OR=0,40 [0,20-0,90], n=22), en revanche les femmes non ménopausées avaient un risque plus élevé de cancer du sein (OR=1,50 [0,40-5,20], n=8). Chez les agricultrices travaillant en arboriculture, le risque de cancer du sein était plus élevé chez les femmes ménopausées (OR=1,40 [0,40-5,40], n=10), alors qu'il était plutôt diminué chez les femmes non ménopausées (OR=0,70 [0,30-1,50], n=6). Chez les femmes travaillant en viticulture, le risque était plutôt diminué chez les femmes ménopausées (OR=0,60 [0,30-1,30], n=23) et non modifié chez les femmes non ménopausées (OR=1,00 [0,30-3,50], n=8). Une étude cas-témoins menée en Caroline du Nord a montré une diminution de risque de cancer du sein pour les femmes en contact avec les animaux (OR=0,80 [0,60-1,00]) et également pour celles travaillant dans les cultures de coton (OR=0,70 [0,50-1,00]) (Duell et al., 2000). Une étude cas-témoins conduite au Canada a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein pour les femmes impliquées dans les

élevages, en particulier pour l'élevage de volailles mais avec des effectifs limités (OR=6,13 [0,95-39,8], n=4) (Band et al., 2000). Cette étude montre également une augmentation de risque pour celles impliquées en arboriculture (OR=2,94 [0,90-9,60], n=6), ou dans le maraîchage (OR=7,33 [1,16-46,2], n=5) et une diminution de risque en horticulture (OR=0,59 [0,54-1,46], n=5). Une étude sur le risque de cancer du sein chez des agricultrices hispaniques en Californie observe une augmentation de risque pour les femmes impliquées en viticulture (OR=1,22 [0,84-1,79], n=62) et dans la culture de champignons (OR=6,02 [2,01-18,00], n=6), il n'y avait pas de différence de risque pour les autres cultures étudiées (agrumes, horticulture, légumes, fraises) (Mills & Yang, 2005). Une étude polonaise sur le risque de cancer du sein en lien avec la profession n'a trouvé aucune association significative entre le cancer du sein et le fait de travailler dans des élevages (OR=0,70 [0,30-1,40], n=12) ou dans des cultures (OR=0,80 [0,50-1,20], n=39) (Peplonska et al., 2007). Une étude cas-témoins en Chine a trouvé une augmentation de risque de cancer du sein chez les femmes travaillant dans les cultures (OR=1.20 [0.90-1.60], 73cas), et plus principalement dans les cultures de coton (OR=3.20 [1.10-8.80], 4 cas) (Ji et al., 2008). L'étude la plus récente, conduite au Canada, observe une augmentation de risque de cancer du sein chez les femmes impliquées dans les cultures (OR=1.25 [0.63-2.47], 37cas) ou dans les élevages (OR=2.01 [0.43-9.28], 5cas) (Brophy et al., 2012).

3. Utilisation de pesticides

Parmi les nuisances pouvant avoir une influence sur le risque de cancer du sein chez les agricultrices, figure l'exposition aux pesticides. L'exposition environnementale a été beaucoup plus étudiée que l'exposition professionnelle aux pesticides en lien avec le cancer du sein. Peu d'études ont porté sur le lien entre mortalité par cancer du sein et utilisation de pesticides chez les femmes (4 cohortes historiques et 1 étude cas-témoins). La première est une étude cas-témoins menée aux USA, les données ont été récupérées grâce aux certificats de décès, les femmes décédées d'un cancer du sein avaient été comparées aux femmes décédées d'un autre cancer (Cantor et al., 1995). Afin d'obtenir les estimations des expositions aux pesticides pour chaque femme, une matrice emploi-exposition a

été développée spécialement pour cette étude à partir de l'expertise d'un hygiéniste, de la littérature scientifique et de deux bases de données, cette matrice a permis d'estimer le niveau d'exposition et la probabilité à 31 substances. Des risques de mortalité diminués ont été observés chez les femmes blanches exposées aux insecticides avec le plus haut niveau d'exposition (OR=0,78), ainsi que chez les femmes noires exposées (OR=0,50). La seconde étude était une cohorte historique, conduite également aux USA, et portant sur l'exposition à l'arséniate de plomb, un pesticide utilisé notamment en arboriculture (Tollestrup et al., 1995). Les individus étaient classés en 3 catégories : les consommateurs (non exposés), les arboriculteurs qui préparaient et appliquaient le produit (exposés) et les sujets n'ayant pas utilisé le produit ou exposés peu fréquemment (faiblement exposés). Les causes de décès ont été obtenues grâce aux certificats de décès. Un risque plus élevé de mortalité par cancer du sein a été observé chez les femmes exposées (HR=2,38 [0,62-9,00]) mais pas chez les femmes faiblement exposées (HR=0,75 [0,08-7,25]), par rapport aux non exposées. Les 3 autres cohortes historiques sont des études chez les agriculteurs, principalement composées d'hommes, et de quelques femmes agricultrices. Elles n'ont pas montré de lien entre mortalité par cancer du sein et utilisation de pesticides, mais avec un nombre de femmes exposées compris entre 2 et 6 (Fleming et al., 1999a, 2003; Frost et al., 2011).

En dehors des analyses conduites dans l'AHS, le lien entre cancer du sein et exposition professionnelle aux pesticides a été exploré dans 10 études : 4 cohortes historiques, 2 cohortes prospectives et 4 études cas-témoins. La majorité des études ont uniquement considéré l'usage des pesticides de manière globale, deux études (Weiderpass et al., 1999; Duell et al., 2000) ont pris en compte les grands groupes (herbicide, insecticide, fongicide) et une seule (Mills et al., 2019) a pu aborder des molécules particulières. Parmi les 4 cohortes historiques, deux se sont appuyées sur des bases de données de personnes ayant un permis pour l'utilisation de pesticides, composées aussi bien d'hommes que de femmes. L'une d'elles a trouvé un risque de cancer du sein diminué (SIR=0,61 [0,40-0,90], n=26 cas) chez les femmes utilisant des pesticides (Fleming et al., 1999a), l'autre n'a pas trouvé de différence de risque (SIR=0,78 [0,51-1,18] n=22 cas) (Frost et al., 2011). Les deux autres cohortes historiques ont

utilisé des matrices emploi-exposition pour estimer l'exposition aux pesticides, l'une n'a pas trouvé de différence de risque de cancer du sein pour les femmes exposées (Petralia et al., 1998), l'autre n'a pas observé de différence de risque pour l'exposition aux herbicides (SIR=0,93 [0,80-1,07]) ou aux insecticides (SIR=0,90 [0,78-1,02]) mais une diminution pour l'exposition aux fongicides (0,72 [0,49-1,05]) (Weiderpass et al., 1999).

La majorité des études cas-témoins portant sur le lien entre exposition professionnelle aux pesticides et cancer du sein se basaient sur des données issues de questionnaire. Deux d'entre elles n'ont pas distingué de famille chimique ou de molécule. L'une d'entre elles, aux USA, montrait un risque légèrement augmenté (OR=1,41 [0,66-3,02], n=33) (Mills & Yang, 2005) et l'autre en Australie un risque légèrement diminué (OR=0,77 [0,45-1,32], n= 21) (El-Zaemey et al., 2014). Une autre étude cas-témoins, conduite aux USA, a exploré l'exposition aux pesticides lors des traitements mais aussi l'exposition indirecte, définie comme le travail dans les champs pendant le traitement ou dans les 24h suivant le traitement (Duell et al., 2000). L'utilisation de pesticides sur les cultures ne changeait pas le risque de cancer du sein en comparaison aux femmes non agricultrices (OR=0,90 [0,50-1,60], n=36 cas), alors que le risque de cancer du sein apparaissait plus élevé si on prenait comme référence les agricultrices n'ayant pas utilisé de pesticide sur cultures ou élevages, (OR=1,30 [0,80-2,30], n=36). Les femmes déclarant avoir utilisé des pesticides sans porter de gants ou d'autres équipements de protection pour l'application avaient un risque de cancer du sein plus élevé (OR=2,00 [1,00-4,30], n=22) comparé à celles portant des gants. Le risque de cancer du sein était légèrement supérieur à 1 mais non significatif pour l'utilisation d'herbicides (OR=1,50 [0,60-4,00], nombre de cas non précisé), de pesticides sur coton (OR=1,50 [0,40-5,70], nombre de cas non précisé) ou sur maïs (OR=2,20 [0,30-14,7], n=4 cas). En revanche, le risque de cancer du sein était augmenté pour une utilisation de pesticides sur tabac (OR=1,60 [0,90-2,90], nombre de cas non précisé) et pour une exposition aux pesticides pendant les tâches de réentrée (femmes ayant travaillé dans les champs moins de 24h après l'application de pesticides) avec comme référence les agricultrices n'ayant pas travaillé dans les champs dans ce délai (OR=1,80 [1,10-2,80], n=102). En revanche, il n'y avait pas d'association positive

avec l'application de pesticides sur animaux, légumes ou pommes de terres (résultats non présentés dans l'article). Enfin, l'étude cas-témoins la plus récente, conduite aux USA, a étudié le risque de cancer du sein chez les femmes en lien avec l'exposition à 19 substances actives (Mills et al., 2019). Cette étude incluait des femmes d'origine hispanique vivant en Californie, et estimait les expositions à l'aide d'une matrice emploi-exposition construite dans le cadre de l'étude, en prenant en compte les informations du questionnaire, croisées avec les données du « Department of Pesticide Regulation », une base de donnée répertoriant l'utilisation de pesticides en Californie depuis 1970. Ils ont également étudié l'impact de l'utilisation d'équipements de protection individuelle pendant les tâches de travail (chapeau/casquette, gants, t-shirt manches longues, masque, lunettes). Le fait que la famille vive sur une ferme au moment de la naissance des femmes montrait un risque légèrement diminué de cancer du sein (OR=0,63 [0,35-1,14], n=32 cas). L'utilisation d'équipements de protection individuelle tendait à diminuer le risque de cancer du sein (OR=0,34 [0,09-1,08]) pour un ou 2 équipements, (OR=0,20 [0,05-0,85]) pour 3 équipements, avec une tendance significative en fonction du nombre d'équipements (p-tendance=0,016). Aucun des pesticides étudiés (insecticides - organochlorés, organophosphorés, carbamates, fongicides – dithiocarbamates, herbicides – triazines, phenoxyherbicides, fumigant), n'était associée significativement au risque de cancer, cependant des tendances à des élévations de risque ont été observées pour neuf molécules (endosulfan, captane, malathion, maneb, 1,3-dichloropropene, parathion, simazine, chlordane, aldrine).

Deux cohortes prospectives ont également exploré le risque de cancer du sein par rapport à l'exposition aux pesticides. La première, conduite aux USA, est la cohorte prospective « Sister Study », qui a interrogé des femmes dont la sœur était atteinte d'un cancer du sein afin de recueillir leur histoire professionnelle et de déduire la durée et la fréquence d'exposition à une dizaine de substances. Une augmentation non significative de cancer du sein était observée chez ces femmes (HR=1,30 [0,90-2,0], n=26 cas), après ajustement sur l'ethnie, le niveau d'étude, le revenu, la parité et l'âge au premier enfant. Dans une analyse stratifiée sur le statut ménopausique, le risque était plus élevé chez les femmes non ménopausées (HR=1,50 [0,80-2,70], n=12 cas) que chez les femmes

ménopausées (HR=0,90 [0,60-1,50], n=18 cas). La seconde étude de cohorte prospective, la « Malmö Diet and Cancer Study », conduite en Suède entre 1991 et 1996, a recueilli chez les participantes des données sur les habitudes de vie, la vie reproductive et l'histoire professionnelle. L'exposition aux agents chimiques a été estimée grâce aux matrices emploi-exposition scandinaves de la NOCCA et FINJEM, adaptées aux conditions de travail Suédoises. Il n'était pas observé d'augmentation du risque de cancer du sein pour les femmes exposées aux pesticides que ce soit pour le modèle le moins ajusté (âge uniquement) (HR=1,08 [0,58-2,02]) ou le plus ajusté (âge, parité, âge à la première grossesse à terme, nombre de mois d'allaitement par enfant, utilisation de traitements hormonaux substitutifs, activité physique, consommation d'alcool, taille et IMC) (HR=1,17 [0,62-2,18]). Une exposition professionnelle aux pesticides de plus de 10 ans augmentait le risque de manière non significative (HR=1,34 [0,64-2,83]), sans tendance significative (p-tendance=0,52).

La cohorte prospective AHS a également produit des résultats sur le risque de cancer du sein en lien avec l'exposition à certains pesticides, soit chez les femmes d'agriculteurs qui n'utilisaient pas elles-mêmes de pesticides, soit chez les femmes d'agriculteurs appliquant des pesticides (résultats décrits ci-dessous) (Figure 38) .

Une première analyse a montré que les conjointes utilisant des organochlorés présentaient une diminution de risque (HR=0,50 [0,30-0,80], n=19 cas) de manière globale, et spécifiquement pour une exposition au DDT (HR=0,50 [0,30-0,90], n=10 cas) (L. S. Engel et al., 2005). Une augmentation du risque était observée chez les femmes exposées au Chlorpyrifos (HR=1,40 [0,90-2,40], n=13 cas). On observait des risques différents selon le statut ménopausique des femmes : le risque de cancer du sein était plutôt diminué chez les femmes ménopausées en lien avec l'utilisation de deux insecticides organochlorés le Chlordane (HR=0,50 [0,20-1,00], n=8 cas) et le DDT (HR=0,50 [0,20-0,90], n=8 cas) et d'un herbicide triazine, l'atrazine (HR=0,40 [0,20-1,00], n=4 cas). Au contraire, chez les femmes avant ménopause, le risque de cancer du sein était augmenté pour une exposition à 3 insecticides organophosphorés : le chlorpyriphos (HR=2,20 [1,00-4,90], n=7 cas), le dichlorvos (HR=2,30 [1,00-

5,30], n=6 cas) et le terbufos (HR=2,60 (1,10-5,90], n=6 cas). Les risques de cancer du sein chez les épouses d'agriculteurs qui n'utilisaient pas de pesticides avaient tendance à être globalement plus élevés que pour les femmes utilisatrices.

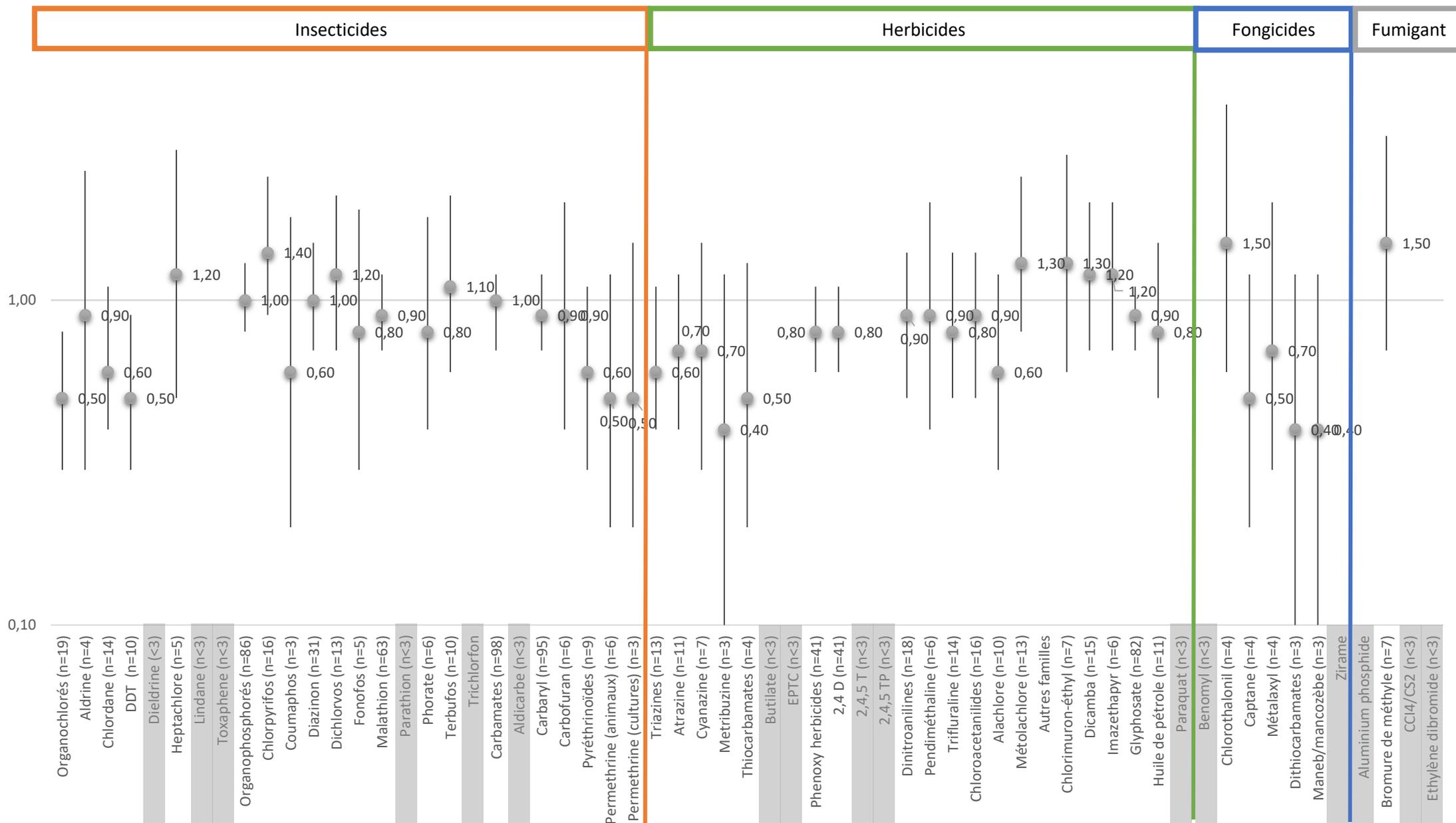


Figure 38 - Risque de cancer du sein en lien avec l'utilisation de pesticides par les femmes d'agriculteurs (Engel, 2005)

Une analyse ultérieure chez les épouses d'applicateurs de pesticides (Lerro et al., 2015b) a montré des élévations du risque de cancer du sein chez les utilisatrices d'insecticides organophosphorés, en particulier chez les femmes ménopausées (Tableau 18). Le risque de cancer du sein était également augmenté pour 6 molécules d'organophosphorés, notamment après la ménopause : chlorpyrifos, diazinon, dichlorvos, malathion, terbufos.

Tableau 18 - Résumé des risques de cancer du sein chez les femmes d'applicateurs de pesticides qui utilisent des insecticides organophosphorés (Lerro, 2015)

Molécule	Total		Avant ménopause		Après ménopause	
	N*	HR [IC95%]	N	HR [IC95%]	N	HR [IC95%]
Organophosphorés	296	1,20 [1,00-1,43]	105	1,02 [0,77-1,36]	174	1,27 [1,00-1,62]
Chlorpyrifos	50	1,41 [1,00-1,99]	20	1,36 [0,79-2,34]	27	1,53 [0,96-2,44]
Coumaphos	18	1,30 [0,81-2,08]	6	1,29 [0,57-2,90]	12	1,36 [0,77-2,43]
Diazinon	118	1,14 [0,93-1,38]	44	1,01 [0,73-1,40]	65	1,11 [0,85-1,45]
Dichlorvos	33	1,19 [0,84-1,70]	11	1,07 [0,58-1,97]	22	1,24 [0,80-1,92]
Fonofos	17	0,65 [0,36-1,15]	5	0,56 [0,20-1,56]	8	0,52 [0,23-1,20]
Malathion	223	1,05 [0,88-1,26]	80	1,04 [0,78-1,38]	132	1,03 [0,81-1,30]
Parathion	14	1,26 [0,74-2,15]	4	0,93 [0,35-2,50]	9	1,46 [0,75-2,83]
Phorate	22	0,88 [0,54-1,42]	11	1,44 [0,73-2,84]	10	0,64 [0,31-1,29]
Terbufos	37	1,52 [0,97-2,36]	13	1,25 [0,61-2,54]	19	1,73 [0,93-3,21]

*N : nombre de cas exposés ; **p<0,20** ; **p<0,05**

Deux analyses plus récentes ont étudié le lien entre les cancers des conjointes d'agriculteurs et l'exposition aux insecticides organochlorés (Louis et al., 2017) ou l'utilisation d'insecticides par les conjointes (L. S. Engel et al., 2017). Le risque de cancer du sein avait tendance à être diminué chez les femmes exposées aux organochlorés (HR=0,89 [0,72-1,09]). Cependant, après stratification sur la présence de récepteurs hormonaux, le risque de cancer du sein était augmenté chez les utilisatrices de DDT avec un cancer du sein ER-PR- (Louis et al., 2017). Le second article sur le risque de cancer du sein par rapport à l'utilisation d'insecticides a confirmé une augmentation de risque en lien avec l'utilisation d'insecticides organophosphorés, notamment le chlorpyrifos, le coumaphos, le diazinon et le terbufos (L. S. Engel et al., 2017). Un dernier article a été publié sur le risque de cancer du sein en lien avec l'utilisation d'herbicides : le risque était diminué avec l'exposition à la métribuzine - un herbicide triazine (HR=0,60 [0,30-1,00]), au butylate - un herbicide thiocarbamate (HR=0,30 [0,20-0,80]) et au glyphosate (HR=0,90 [0,80-1,00]).

Synthèse : Le cancer du sein chez la femme a été très peu étudié en milieu professionnel, et encore moins en milieu agricole. Quelques études existent sur le sujet et suggèrent plutôt une diminution de risque de cancer du sein chez les femmes agricultrices. Certaines études cas-témoins montrent cependant des augmentations de risque en lien avec certaines activités et tâches agricoles comme la culture de champignon, l'arboriculture et la viticulture. Le lien entre cancer du sein et exposition professionnelle aux pesticides a été très peu étudiée, et peu de familles chimiques ont été ciblées. Seule l'Agricultural Health Study a produit des résultats sur certaines familles chimiques et substances actives spécifiques, et a montré des augmentations de risque de cancer du sein notamment pour l'exposition à des insecticides organophosphorés comme le coumaphos, le dichlorvos ou encore le terbufos.

Partie 7. Les mesures de l'exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques

La mesure de l'exposition est une notion clé dans les études épidémiologiques, en effet son rôle est crucial pour la validité et la robustesse des résultats. Une revue systématique de la littérature a été publiée en 2020 sur les méthodes de mesure de l'exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques en milieu professionnel (Ohlander et al., 2020). Cette revue s'est intéressée aux articles publiés entre 1993 et 2017 sur la mesure de l'exposition professionnelle aux pesticides en lien avec un évènement de santé. Au total, 1 271 articles ont été inclus dans cette revue systématique. Globalement, le nombre de publications sur ce sujet a augmenté au fil des années, passant de 152 articles publiés entre 1993 et 1997 à 332 articles publiés entre 2013 et 2017. Les articles concernaient des études provenant de 97 pays différents, les USA étant les plus représentés (407 articles), et d'autres pays étant fréquemment concernés : Canada, Mexique, Brésil, Inde, Chine, Suède, Danemark, Royaume-Uni, France, Italie, Allemagne et Pays-Bas. Très peu d'études ont été retrouvées dans les pays Africains ou d'autres zones. Ainsi, la majorité des articles trouvés provenaient de pays riches (54,7% entre 2013 et 2017), malgré récemment une légère augmentation d'articles provenant des pays pauvres (aucune entre 1993-1997 ; 2,6% entre 2013-2017), la représentation de ces pays est encore très faible comparé aux pays riches. Plusieurs méthodes de mesure de l'exposition existent, les mesures d'exposition directes et les mesures indirectes.

A. Mesures directes des expositions

Les mesures directes sont des mesures des pesticides ou de leurs métabolites dans différentes matrices biologiques (sang, urines, peau, cheveux etc.) ou dans l'environnement. Ce sont des mesures qui, en pratique, sont assez compliquées à mettre en place pour plusieurs raisons, d'abord certains pesticides ont une demi-vie courte, ce qui suppose que la mesure doit avoir lieu très peu de temps après l'exposition pour pouvoir mesurer leur présence. De plus, pour des études avec un grand nombre de participant, c'est une méthode coûteuse et qui demande des personnes qualifiées pour récolter et analyser les échantillons, et ce ne sont pas les mesures les plus pertinentes lorsque l'on s'intéresse à des effets de santé avec une longue latence. Les insecticides organochlorés sont un cas

particulier, en effet ce sont des pesticides persistants, qui peuvent être retrouvés longtemps après les expositions, il existe également des modélisations pharmacocinétiques qui tentent de quantifier ces expositions. Ces caractéristiques particulières expliquent sans doute le grand nombre d'analyses menées sur cette famille chimique de pesticides.

Certaines mesures directes d'exposition consistent à poser des patchs, sur la peau ou sur les vêtements de travail des applicateurs de pesticides ou des personnes travaillant dans des champs traités, et de quantifier les expositions des personnes à travers ce qui est récolté sur ces patchs. Il peut également y avoir des mesures d'exposition aux pesticides par la récolte de l'eau de lavage des mains, après une application de pesticides.

Des mesures directes d'exposition pourraient également être faites dans les milieux, par exemple, la mesure de quantité de pesticides retrouvée dans l'air ou dans l'eau. Ces mesures sont très peu utilisées pour reconstituer des expositions individuelles, elles nécessiteraient des mesures répétées dans les environnements et des budgets considérables.

B. Mesures indirectes de l'exposition

Parmi les études identifiées dans la revue de Ohlander et coll., 82% utilisaient des méthodes indirectes pour estimer l'exposition aux pesticides, dont la plupart par un questionnaire (auto-questionnaire ou interview) ou par l'intitulé de l'emploi. Les méthodes de mesure de l'exposition de façon indirecte comprennent : l'intitulé de l'emploi, le jugement par un expert, l'auto-déclaration des expositions (auto-questionnaire ou interview), l'auto-déclaration de l'histoire professionnelle, les données de registre (dans certains pays, l'information de l'emploi occupé se trouve dans les registres), les matrices emploi-exposition, culture-exposition ou tâche-exposition, l'utilisation de modèles mathématiques, des index, scores, l'utilisation de systèmes d'information géographiques. La mesure indirecte de l'exposition peut mener à des biais, qui peuvent être différents selon la méthode utilisée.

I. Calendriers professionnels

La mesure de l'exposition aux pesticides par l'intitulé de l'emploi peut entraîner des biais de classement, en effet, dans certaines études, le métier d'agriculteur est utilisé comme un proxy de l'exposition aux pesticides, mais tous les agriculteurs n'utilisent pas de pesticides ou ne sont pas exposés aux pesticides, certains seront donc classés comme exposés aux pesticides à tort. Une étude a été conduite en Australie pour évaluer si l'intitulé de l'emploi d'agriculteur était un bon proxy pour estimer l'exposition aux pesticides dans le cadre d'une étude épidémiologique sur les cancers professionnels (MacFarlane et al., 2009). Cette étude s'est basée sur une population d'étude cas-témoins sur le cancer de la prostate et l'hypertrophie bénigne de la prostate, ils ont comparé l'évaluation de l'exposition aux pesticides par un expert s'appuyant sur des questionnaires spécifiques à un emploi (un questionnaire spécifique pour chaque emploi occupé) à l'évaluation uniquement grâce à l'intitulé de l'emploi : 78% des agriculteurs n'étaient en réalité pas exposés aux pesticides lorsqu'ils répondaient à un questionnaire spécifique sur leur emploi.

De plus, si certaines études récupèrent un calendrier professionnel complet, permettant de retracer l'histoire professionnelle de la personne, d'autres ne récoltent qu'un emploi à un instant T. Lorsque l'histoire professionnelle complète est disponible, il est possible d'estimer depuis combien de temps la personne est exposée, alors que si un seul emploi est disponible, il est impossible de savoir si cet emploi est occupé depuis longtemps, et s'il y a eu beaucoup d'autres emplois avant et qu'elle était leur nature.

II. Questionnaires sur les pesticides spécifiques

D'autres études ont utilisé un système d'auto-questionnaire avec une liste de molécules utilisées, les répondants devaient cocher s'ils avaient utilisé la molécule en question, c'est le cas de la cohorte AHS (Alavanja et al., 1996). Cette méthode peut également être à l'origine d'un biais de classement non différentiel (c'est-à-dire, un biais qui n'est pas différent selon le statut malade ou non malade des participants). En effet, l'utilisation de questionnaires ou d'auto-questionnaires pour rapporter

l'exposition aux pesticides est complexe, une multitude de pesticides existent, certaines personnes peuvent avoir été exposées aux pesticides durant l'application mais peuvent ne pas avoir acheté elles-mêmes ou fait les mélanges et par conséquent ne connaissent pas les noms des pesticides. Cette difficulté est particulièrement importante lorsqu'on veut relever les expositions des salariés. De plus, le biais de mémoire peut être important si l'exposition a eu lieu très longtemps avant le questionnaire. Une étude de fiabilité des informations contenues dans les questionnaires a été conduite par l'AHS (Blair et al., 2002), cette étude a montré que la fiabilité rapportée sur les pesticides était plutôt bonne et similaire à d'autres facteurs évalués dans les études épidémiologiques. Mais un biais de classement non différentiel ne peut pas être complètement écarté, et s'il existe, il est possible que les valeurs de risque soient légèrement plus faibles que ce qui est estimé, cette étude est une étude de fiabilité des données et non une étude de validité des données.

III. Autres questionnaires basés sur des proxys

Une autre étude a étudié la possibilité d'utiliser des calendriers d'évènements de vie en plus des questionnaires classiquement utilisés pour aider les personnes à se repérer dans le temps et ainsi rapporter plus facilement leurs expositions, ceci pourrait permettre une réduction du biais de mémoire potentiel (Hoppin et al., 1998). Dans AGRICAN, le questionnaire d'inclusion relève les cultures et élevages dans lesquels les personnes ont travaillé, ainsi que les tâches effectuées et les années de réalisations. En croisant ces données avec la matrice culture-exposition PESTIMAT, une estimation de mesure d'exposition à des molécules spécifiques est obtenue.

IV. Expertise des expositions

La méthode la plus couramment utilisée et considérée pendant très longtemps comme le « gold standard » pour la mesure de l'exposition de façon indirecte est le jugement par un expert (Teschke et al., 2002). Cependant, l'avis d'un expert, reste un avis subjectif, il peut dépendre de la nature de l'expert (médecin du travail, expert dans le domaine des pesticides, expert dans le domaine agricole etc.), mais aussi des renseignements qu'il a en sa possession pour juger de l'exposition. Une solution

possible peut-être de faire appel à un panel d'experts, ce qui permet de se baser sur les données consensuelles ou sur des données moyenne, l'idéal pourrait-être de combiner l'avis d'un panel d'expert avec des données supplémentaires (de Cock et al., 1996). D'après la revue de littérature de Ohlander et al., l'avis d'expert est de moins en moins utilisé comme mesure de l'exposition aux pesticides, il est passé de 9,8% de 1993 à 1997 à 2,6% de 2013 à 2017.

V. Utilisation de matrices cultures expositions

Parallèlement, l'utilisation de matrice emploi-exposition a augmenté, passant de 2,2% entre 1993 et 1997 à 8,1% entre 2013 et 2017, la majorité des matrices emploi-exposition utilisant l'avis d'experts pour la construction de leur matrice. Une revue de la littérature a été publiée en 2016 sur l'utilisation de matrices emploi-exposition pour estimer l'exposition professionnelle aux pesticides (Carles et al., 2017). Cette revue s'est basée sur une recherche bibliographique conduite sur Medline, 716 articles ont été identifiés, après application des critères d'exclusion, 98 publications ont été utilisées (89 identifiées par l'algorithme de recherche et 9 identifiées parmi les références des articles). Les matrices emploi-exposition ont été classées en deux grandes catégories, les matrices génériques, applicables à la population générale, et les matrices spécifiques au secteur agricole. Parmi les 98 publications identifiées, 56 portaient sur des matrices emploi-exposition génériques et 11 sur des matrices spécifiques au secteur agricole. Les autres publications portaient sur des matrices *ad hoc* développées pour une étude spécifique (N=26) ou des matrices développées pour l'exposition aux pesticides mais dans un secteur non agricole (N=5). Parmi les 56 publications sur les matrices génériques, 12 articles étaient des articles méthodologiques, décrivant la construction des matrices et 44 articles étaient des applications de ces matrices à des études épidémiologiques. Les 12 publications méthodologiques faisaient référence à 8 matrices emploi exposition provenant de 6 pays différents. Trois matrices provenaient du Royaume-Uni (UK JEM1, UK JEM2, UK JEM3), deux de Suède (Sweden JEM1, Sweden JEM2), une des Etats-Unis (Harvard JEM), une de Finlande (FINJEM) et une de France (SUMEX). Ces 8 matrices étaient des matrices générales, applicables à la population générale et n'étaient pas spécifiques aux pesticides, elles pouvaient inclure jusqu'à 400 agents chimiques et

physiques différents. La majorité de ces matrices considéraient les pesticides comme un groupe de substances, ou alors le découpait en 3 groupes : herbicides, insecticides, fongicides. Seulement deux matrices fournissaient des informations plus précises soit au niveau de familles chimiques (UK JEM2), soit au niveau de familles chimiques et de molécules de pesticides (SUMEX). Ces 8 matrices étaient généralement construites à partir de l'avis d'experts (UK JEM3), parfois complété par de la littérature ou des données de recensement (UK JEM1, Swedish JEM 1, UK JEM2, Swedish JEM2), ou par des données de métrologie (FINJEM). Une matrice s'est basée uniquement sur des données de la littérature (Harvard JEM), et une s'est basée sur les données d'une étude chez des travailleurs français pour lesquelles étaient faites des mesures d'exposition leur lieu de travail à 102 agents chimiques suspectés d'être présents dans l'environnement de travail. L'application de ces matrices dans la littérature épidémiologique a été retrouvée dans 44 publications, dont seulement 4 à l'extérieur de l'Europe (une aux USA (Harvard JEM), deux en Australie (FINJEM et UK JEM2) et une en Chine (UK JEM2)). Afin de pouvoir aller plus précisément vers des expositions à des familles chimiques ou matières actives particulières, des matrices spécifiques au secteur agricole ont été créées. Au total, 9 publications ont été identifiées comme décrivant la méthodologie de construction de 8 matrices spécifiques au secteur agricole. Ces matrices proviennent pour la plupart d'Europe (Italie [3], France [1], Ecosse [1]) ou d'Amérique du Nord (USA [1], Canada [1]), une provenant d'Afrique du sud. Ces 8 matrices sont orientées vers des populations agricoles. Pour évaluer l'exposition aux pesticides, ces matrices se basaient à la fois sur les tâches et sur les cultures effectuées. Dans la plupart des matrices, les cultures concernées étaient la vigne, le blé/orge et les vergers, on pouvait également trouver les cultivateurs de betteraves sucrières, de maïs, de riz et d'olives. Cinq matrices considéraient les tâches d'application ou de préparation de mélange de pesticides, et les 3 matrices italiennes étaient basées sur l'emploi d'agriculteur, 3 matrices étudiaient l'exposition aux pesticides pendant les tâches de réentrée. Dans les matrices spécialisées sur l'utilisation de pesticides dans le secteur agricole, les pesticides étaient évalués au niveau des matières actives, deux matrices faisaient un focus sur des familles chimiques particulières (insecticides organophosphorés [matrice Afrique du sud] et herbicides

triazines [matrice USA]). Pour construire ces matrices, la principale source était les avis d'experts, des questionnaires (auto-questionnaires, histoire professionnelle, calendriers de traitement) couplé à d'autres sources de données comme les ventes de pesticides, les utilisations de pesticides enregistrées dans des bases de données (DPR [Californie]), statistiques nationales pour l'utilisation de pesticides, articles publiés, rapports gouvernementaux etc. Les principaux paramètres présents dans les matrices étaient la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition. Certains articles ont comparé les résultats obtenus par la mesure de l'exposition par un expert à celle par la matrice et les résultats ont conclu à une bonne concordance.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons retrouvé deux articles utilisant ces matrices spécifiques au secteur agricole. Un article sur l'exposition à des pesticides spécifiques en lien avec le cancer de la prostate, qui a utilisé la matrice emploi-exposition Canadienne (Band et al., 2011), et un article sur l'exposition des femmes aux herbicides triazines en lien avec le cancer de l'ovaire, qui a utilisé la matrice emploi-exposition faite en Californie (Young et al., 2005). D'autres matrices ont été créées pour une étude ou pour un groupement d'études sur un sujet/contexte particulier, elles ne sont pas généralisées à un secteur donné ou à la population générale. La revue de littérature précédemment citée en a comptabilisé 28, construites à la fois à partir des données de la littérature et d'avis d'experts. Les pesticides étaient souvent considérés comme un groupe général, parfois ils étaient classés selon leurs fonctions (herbicide/fongicide/insecticide) ou encore par matière active.

VI. Autres méthodes de mesure indirectes

D'autres mesures d'exposition indirectes existent comme l'utilisation d'index, de score, d'algorithmes mathématiques quantifier l'exposition aux pesticides. Ainsi, l'Agricultural Health Study a développé des algorithmes mathématiques pour quantifier l'exposition aux pesticides, en intégrant différents paramètres : la tâche effectuée (mélange, application, réparation de matériel), le matériel de traitement (selon le type de pesticide : pulvérisateur à dos, pulvérisateur manuel, tracteur etc.), les équipements de protection individuelle (0% protection [pas d'équipement de protection], 20%

protection [masque, lunettes de protection, gants tissus ou cuir, bottes], 30% protection [respirateur/masque à gaz, vêtements jetables], 40% protection [gants caoutchouc résistants aux produits chimiques]). Deux algorithmes ont été créés, le premier sur la base du questionnaire d'inclusion ($\text{Intensity level} = (\text{Mix} + \text{Appl} + \text{Repair}) * \text{PPE}$) et un deuxième plus détaillé incluant des données de l'auto-questionnaire ($\text{Intensity level} = [(\text{Mix} * \text{Enclosed}) + (\text{Appl} * \text{Cab}) + \text{Repair} + \text{Wash}] * \text{PPE} * \text{Repl} * \text{Hyg} * \text{Spill}$). Dans ce second algorithme les paramètres supplémentaires pris en compte sont : le nettoyage du matériel de traitement, le remplacement des gants de protection souillés, l'hygiène des personnes (changement de tenue, lavage des mains, douche etc) et le changement de vêtement après déversement (Dosemeci et al., 2002). Cet algorithme est utilisé dans les analyses de l'AHS afin d'estimer l'exposition et de le mettre en lien avec un effet de santé : le score d'exposition est généralement considéré en quartiles (ou tertiles), et le groupe de référence est parfois les non exposés, parfois les moins exposés.

Cet algorithme a été adapté et utilisé dans d'autres études, notamment une étude transversale menée en Ethiopie pour évaluer des risques de troubles cognitifs (Negatu et al., 2016). De la même manière, l'intensité d'exposition dépendait de la méthode d'application, de la présence ou non d'un mélange de pesticides et du fait de nettoyer le matériel de traitement, l'intensité était aussi pondérée par le fait d'appliquer des pesticides dans un endroit clos ou en plein air et avec un système d'application ouvert ou fermé. Comme le montre ces deux exemples, le calcul d'un score ou d'un index d'exposition demande d'avoir des données précises sur les conditions d'applications/utilisation des pesticides, telles que le matériel utilisé, les équipements de protection utilisés, les méthodes d'application. Ces données peuvent être disponibles pour des études transversales, des études cas-témoins ou des cohortes prospectives par le biais de questionnaires, elles peuvent être plus difficilement récupérables dans le cadre de cohortes historiques (si basées sur des données de registres/recensement). Ces données, récupérées par des questionnaires, font souvent appel à la mémoire, il peut donc y avoir un biais, en particulier si les expositions remontent à plusieurs années.

Synthèse sur les mesures d'exposition dans les études épidémiologiques : Une revue systématique de la littérature a été publiée en 2020 sur les méthodes de mesures de l'exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques en milieu professionnel (Ohlander, 2020). Il existe différentes méthodes de mesure de l'exposition dans les études épidémiologiques (mesures directes et mesures indirectes). Les mesures directes (matrices biologiques ou environnementales) sont peu utilisées, elles sont à la fois plus complexes et plus coûteuses à réaliser, et ne sont pas les plus pertinentes pour l'étude d'effets de santé avec une latence longue. Les mesures indirectes sont utilisées dans 80% des études épidémiologiques, les plus utilisées sont le recueil d'informations par questionnaire ou par auto-questionnaire (40%), suivi par l'intitulé de l'emploi (12%), l'évaluation de l'exposition par des experts (6%), les données de registres (6%) et l'utilisation de matrices emploi-exposition (5%).

Objectifs

La thèse présentée s'est articulée autour de trois cancers dits « hormonodépendants ». Le **premier**, sur le cancer de la prostate, le cancer le plus fréquent chez l'homme mais dont l'étiologie est encore peu connue. C'est un cancer très étudié en milieu professionnel agricole mais avec très peu d'études réalisées sur des secteurs d'activité ou tâches précises. Une thèse précédente sur la cohorte AGRICAN avait donné lieu à une publication sur le risque de cancer de la prostate en lien avec les activités agricoles (Lemarchand et al., 2016). Cette publication concernait le suivi des hommes d'AGRICAN jusqu'en 2009 et avait mis en avant des liens avec certaines activités comme l'élevage de bovins. Le lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer de la prostate semble faire consensus dans la littérature, mais il existe encore peu d'étude sur des familles chimiques spécifiques. Les insecticides organochlorés sont les plus étudiés, et les herbicides chloroacétanilides sont encore parmi les pesticides les plus vendus, avec des molécules déjà utilisées depuis longtemps. L'objectif sur le cancer de la prostate était donc de continuer de documenter les associations possibles avec le milieu agricole (8 ans de suivi et 2 982 cas de cancers de la prostate incidents supplémentaires par rapport à la dernière publication) et avec deux grandes familles chimiques de pesticides que sont les organochlorés et les chloroacétanilides à l'aide de la matrice culture-exposition PESTIMAT.

Le **second**, sur le cancer de l'ovaire est l'occasion de documenter ce cancer par rapport aux expositions professionnelles agricoles, la littérature étant très pauvre sur le sujet. C'est également l'occasion d'analyser l'association entre cancer de l'ovaire et exposition aux herbicides triazines, qui sont la source du questionnement épidémiologique sur le sujet en milieu agricole.

Le **dernier** concerne le cancer du sein, c'est un cancer peu étudié en milieu professionnel, les associations trouvées dans la littérature semble plutôt converger vers une relation inverse avec le métier d'agricultrice au sens large. En effet, très peu d'études ont été réalisées sur des secteurs ou activités agricoles précises. Il existe des études suggérant un lien entre cancer du sein et expositions aux pesticides, la majorité des études étant plutôt dans un contexte environnemental. L'objectif était de documenter les associations entre cancer du sein et des activités et tâches agricoles précises, et

également d'étudier le lien avec les insecticides pyréthriinoïdes, qui sont très utilisés, à la fois en population générale et en population professionnelle depuis des décennies.

Tableau 19 - Présentation des objectifs de la thèse

	Cancer de la prostate	Cancer de l'ovaire	Cancer du sein
18 Activités/tâches agricoles	Oui	Oui	Oui
Exposition aux pesticides	Insecticides organochlorés Herbicides chloroacétanilides	Herbicides triazines	Insecticides pyréthriinoïdes (exposition directe et/ou indirecte)
Stratification ?	Non	Prise de contraceptifs oraux	Statut ménopausique

Matériels et méthodes

Partie 1. La cohorte AGRICAN

A. Constitution de la cohorte

La cohorte AGRICAN est une cohorte prospective, elle a été initiée en France en 2005 dans le but d'étudier l'influence des activités professionnelles agricoles sur la survenue d'évènements de santé, particulièrement les cancers, mais aussi des maladies neurodégénératives ou respiratoires, les troubles de la reproduction et le développement de l'enfant. L'étude est coordonnée par l'unité ANTICIPE U1086 située à Caen en collaboration avec l'équipe EPICENE Inserm U1218 située à Bordeaux. La sélection des sujets a été faite à partir des bases de données de la Mutualité Sociale Agricole (MSA), qui est l'organisme qui gère l'ensemble de la protection sociale de base des non-salariés et des salariés agricoles (maladie, famille, retraite, accidents du travail) Les différentes phases de l'étude sont présentées dans la Figure 39.

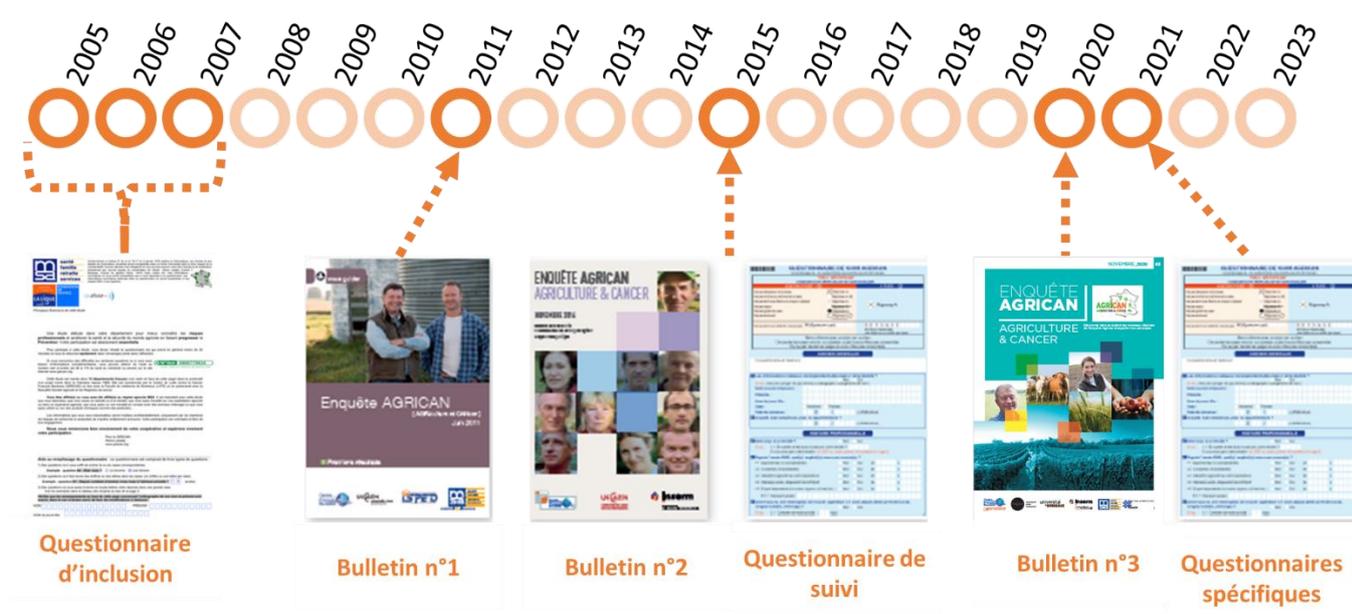


Figure 39 - Déroulement de l'étude AGRICAN

Pour être inclus dans l'étude il fallait au 1^{er} Janvier 2004 :

- ❖ Être actif.ve ou retraité.e
- ❖ Être âgé.e d'au moins 18 ans
- ❖ Avoir cotisé à la MSA au moins 3 ans au cours de sa vie professionnelle
- ❖ Résider dans un des 11 départements couverts par un registre de cancer (Figure 40)

Après application de ces critères d'inclusion, 567 157 personnes ont été identifiées pour l'étude. Ils ont reçu un questionnaire papier par voie postale pendant la phase d'inclusion entre Novembre 2005 et Décembre 2007. Après réception des questionnaires, 181 842 personnes ont été incluses dans la cohorte.

La cohorte AGRICAN s'inscrit au niveau international dans un consortium de cohortes agricoles (AGRICOH) coordonné par le CIRC et par le NCI des Etats Unis d'Amérique (Leon et al., 2011).

CARTE DE FRANCE DES DÉPARTEMENTS CONCERNÉS ET EFFECTIFS PAR DÉPARTEMENT

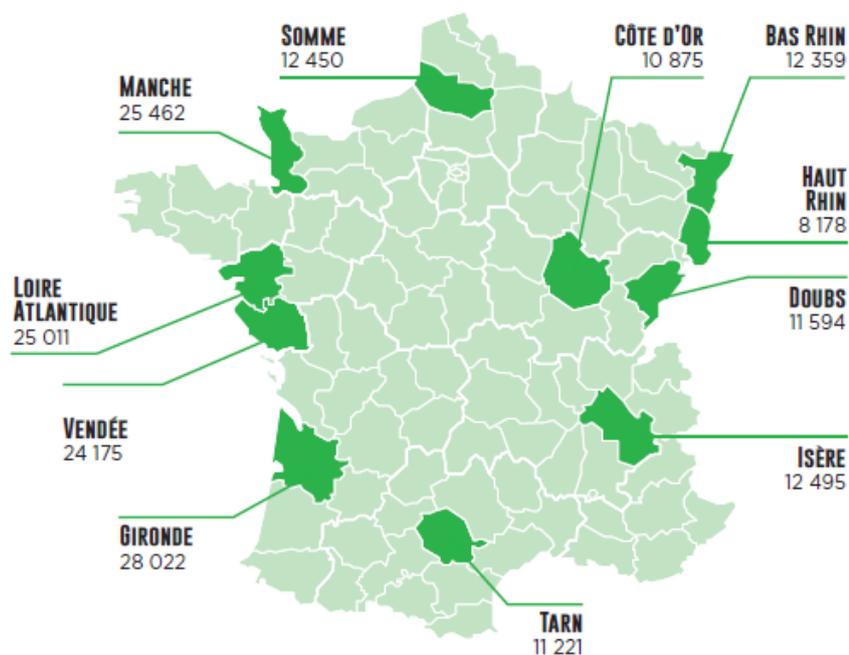


Figure 40 - Départements participant à l'étude AGRICAN

B. Données recueillies

Dans AGRICAN, les premières données ont été recueillies entre 2005 et 2007 avec le questionnaire d'inclusion, ce sont ces données que j'ai analysées durant ma thèse. Un questionnaire principal de suivi a été envoyé en 2015 et des questionnaires spécifiques envoyés depuis cette date.

Le questionnaire d'inclusion d'AGRICAN comportait 8 pages séparées en plusieurs parties (Annexe 1).

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ❖ Données générales (date de naissance, sexe, département de naissance, niveau de formation, situation familiale) ❖ Historique professionnel (situation professionnelle à l'inclusion, historique des emplois - d'une durée de plus d'une année - occupés au cours de la vie professionnelle : possibilité de lister jusqu'à 7 emplois) ❖ Historique des activités agricoles (5 élevages et 13 cultures) sur des exploitations agricoles ❖ Fongicides, insecticides ou herbicides utilisés ❖ Port d'équipements de protection individuelle lors de l'usage de pesticides | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Historique du matériel de pulvérisation utilisé pour le traitement des cultures ❖ Résidence sur une exploitation dans la petite enfance ❖ Santé (Taille, poids, antécédents de 15 maladies, intoxication aux pesticides) ❖ Habitudes de vie (habitudes alimentaires, tabagiques) ❖ Histoire reproductive et prise de traitements hormonaux pour les femmes. |
|--|---|

Le questionnaire de suivi comportait 16 pages et comporte de nouvelles questions afin de récolter plus de données ou des précisions sur les données précédemment récoltées (Annexe 2).

Mises à jour du questionnaire d'inclusion	Nouvelles données récoltées
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Données générales ❖ Histoire professionnelle ❖ Travail dans les élevages (4 nouveaux élevages : apiculture, aquaculture, gibiers et lapins) ❖ Travail dans les cultures (3 nouvelles cultures : champignons, floriculture et lin) ❖ Travaux dans les champs, cultures, serres, vergers ou vignes ❖ Travaux sur l'exploitation ❖ Santé 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Travail dans d'autres secteurs dépendants du régime agricole ❖ Travail dans d'autres secteurs dépendants ou non du régime agricole ❖ Matériels agricoles ❖ Phototype ❖ Exposition à la fumée

-
- ❖ Alimentation
 - ❖ Tabagisme
 - ❖ Histoire reproductive pour les femmes

Nous avons donc récolté à la fois des données générales, de santé et sur l’histoire reproductive des femmes et des données sur l’historique professionnel.

I. Les données générales, de santé et l’histoire reproductive

Les données générales, données de santé et sur la vie reproductive ont été récoltées dans le questionnaire d’inclusion car elles peuvent représenter des facteurs de confusion potentiels. Lors des analyses internes, après consultation de la littérature, nous testons si les déterminants évoqués dans la littérature sont retrouvés dans notre population d’étude. Ces données nous permettent de comparer notre population à la littérature, et également de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels lors de nos analyses.

L’âge à l’inclusion est calculé grâce à la date de naissance et la date de réception du questionnaire d’inclusion. Les données telles que la taille et le poids nous permettent de calculer l’IMC (Indice de Masse Corporelle) qui est connu pour être un facteur de risque pour certains cancers. Nous utilisons également les données récoltées sur des habitudes alimentaires et tabagiques. Les données disponibles sur l’histoire reproductive des femmes nous ont permis de prendre en compte dans nos analyses sur les facteurs de risques agricoles, les facteurs de confusion potentiels du cancer du sein et de l’ovaire chez la femme.

II. Les données d’expositions agricoles

Les données du questionnaire d’inclusion nous ont permis de récolter différentes données sur l’historique professionnel des membres de la cohorte. Nous avons notamment créé une variable pour résumer l’information du travail au cours de la vie. Cette variable était codée en 3 modalités : la première regroupait les personnes ayant déjà travaillé sur une exploitation agricole, une seconde

regroupait les personnes n'ayant jamais travaillé sur une exploitation agricole mais ayant des expositions possiblement d'origine agricole et qui travaillent dans des secteurs spécifiques (coopératives, entreprises de travaux agricoles, sylviculture, ostréiculture, pêche, paysagisme, forêt...). La dernière catégorie regroupait les personnes qui ne travaillaient pas sur une exploitation agricole et qui n'étaient pas exposées (secteur tertiaire mais aussi certains artisans, organismes de formation agricole, etc.).

Pour les personnes travaillant sur une exploitation agricole, les expositions professionnelles étudiées concernaient 5 élevages (bovins, moutons/chèvres, porcs, chevaux et volailles) et 13 cultures (prairies, vignes, maïs, blé/orge, colza, pois fourragers ou féveroles, betteraves, tournesol, tabac, arboriculture, pommes de terre, cultures sous serres et cultures légumières en plein champs). Pour chacune de ces activités, il était demandé les tâches effectuées, il y avait 2 à 5 tâches proposées ciblant des expositions directes ou indirectes aux différentes formes de pesticides (phytopharmaceutiques, biocides et certains médicaments vétérinaires) ainsi que des tâches les plus couramment réalisées selon les élevages ou cultures ciblées entraînant potentiellement des expositions aux poussières, au contact des animaux et donc à des micro-organismes etc. Il était également demandé les années de début et de fin de tâche, ainsi que le nombre d'animaux du cheptel pour les élevages et la surface totale pour les cultures. Pour l'exposition aux pesticides, les années de début et de fin de la tâche étaient utilisées afin de déterminer l'exposition aux pesticides avec la matrice culture-exposition PESTIMAT (cf. Méthode - Partie 1). Pour les activités sous serres et les cultures légumières en plein champs, il n'était pas demandé de tâches réalisées, et pour la culture de pommes de terre les années de début, de fin et la surface d'exploitation étaient demandées pour l'activité globalement et non pour les tâches. Afin de connaître l'année de début et de fin de l'activité, il était pris en compte l'année de début minimum et l'année de fin maximum des tâches se rapportant à l'activité, de même pour le nombre d'animaux du cheptel et les surfaces.

L'envoi des questionnaires d'inclusion a été fait deux fois, une fois en 2005 puis une nouvelle fois en 2007 pour les non-répondants au premier envoi, certains individus l'ont reçu par erreur deux fois, et 739 d'entre eux (0,4% des individus inclus) ont renvoyé une deuxième fois leur questionnaire. Ceci a permis une analyse des données, afin d'évaluer la concordance des informations récoltées par le questionnaire (Tual et al., 2022). La médiane du délai entre la réception des deux questionnaires était de 452 jours. L'échantillon d'individus sélectionnés pour l'étude de concordance incluait une proportion similaire à la cohorte par rapport au statut professionnel (non agriculteur, agriculteur, autre travailleur potentiellement exposé aux expositions agricoles).

C. Suivi de la cohorte

Les individus inclus dans la cohorte sont suivis annuellement indirectement par croisement avec différentes sources à partir des informations fournies initialement pour identifier chaque membre de la cohorte. Les différentes sources de suivi sont les caisses locales de la MSA, le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) jusqu'en 2018, l'INSEE, les fichiers de la Poste, les services d'Etat Civil des mairies de naissance, le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) et les registres de cancer. Tous les sujets sont suivis pour vérifier et mettre à jour leur lieu de résidence, leur statut vital, les cas de cancer ou les causes de décès le cas échéant.

Pour le lieu de résidence des individus, les bases de données sont croisées avec les bases de la MSA, cela permet également de suivre l'affiliation des sujets à la MSA. Si un membre de la cohorte déménage au sein d'un même département ou dans un autre département couvert par AGRICAN, le suivi des cancers pourra se poursuivre. En revanche, si un individu déménage dans un autre département non couvert par l'étude, le suivi des cancers ne sera plus possible par l'intermédiaire des registres de cancer et le suivi du sujet sera stoppé à la date de la précédente interrogation.

Pour avoir des informations sur le statut vital des sujets, trois sources : RNIPP, MSA, mairies de naissance. Le RNIPP répertorie les données d'état civil et plus récemment l'INSEE grâce à un accès direct aux fichiers des personnes décédées, la MSA fournit annuellement des données sur le statut

vital des participants de la cohorte. Certains sujets sont perdus de vue au cours de l'étude, dans ce cas les mairies de naissance sont contactées afin de connaître le statut vital des personnes.

Pour connaître les causes de décès, il y a un croisement annuel des bases AGRICAN avec les bases du CépiDC. Le CépiDC est le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), qui a pour but de produire annuellement des statistiques sur les causes médicales de décès en France et de diffuser ces données.

Enfin pour connaître les cas de cancers (prévalents et incidents) de notre cohorte, nous utilisons les données des registres de cancer des départements d'AGRICAN. Le premier croisement avec les registres de cancer a eu lieu en 2012, et un croisement est réalisé sur site essentiellement tous les deux ans afin d'obtenir les informations sur les nouveaux cancers survenus dans les départements couverts. Entre l'inclusion et le 31 décembre 2017 (date de point actuelle), plus de 20 000 cas de cancers incidents ont été diagnostiqués dans AGRICAN.

Les premiers résultats scientifiques de la cohorte ont été publiés à partir de 2013 (Tual et al., 2013). En 2015, une publication décrivant la cohorte ainsi que les causes de décès a été produite (Levêque-Morlais et al., 2015). Toutes les publications sont disponibles sur le site de la cohorte (www.agrican.fr). Depuis l'inclusion, 3 bulletins ont été rédigés et envoyés par courrier aux membres de la cohorte afin de leur fournir un retour sur les résultats obtenus et sur leur contribution à la recherche par le biais de leur participation. Les 3 bulletins sont également disponibles en libre accès sur le site de la cohorte. Enfin, tous les projets en cours sont présentés (Figure 41).

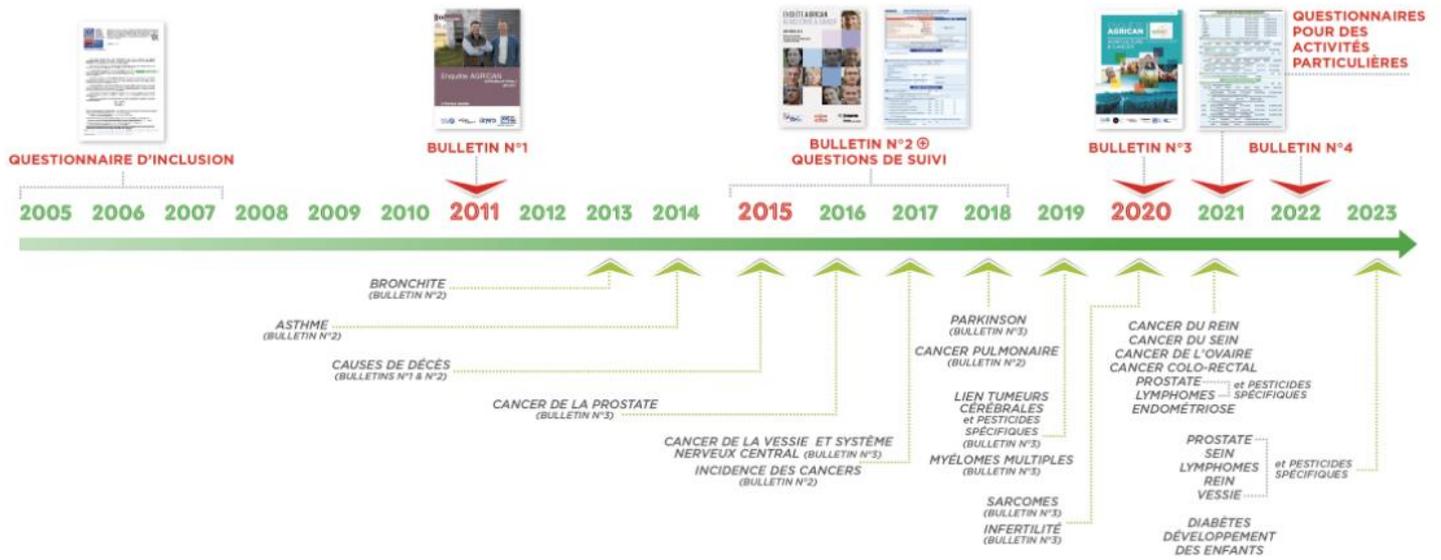


Figure 41 - Questionnaires, bulletins et différentes analyses réalisées dans AGRICAN

Partie 2. Mesure de l'exposition aux pesticides : la matrice culture-exposition PESTIMAT

A. Origine et objectifs de la matrice

Afin d'étudier l'exposition aux pesticides, j'ai utilisé la matrice culture-exposition PESTIMAT. Cette matrice est développée pour une utilisation dans le contexte français métropolitain, elle permet d'estimer l'exposition individuelle à des pesticides spécifiques afin principalement d'étudier leurs effets sur la santé. Elle a pour vocation d'être utilisée dans des études épidémiologiques (principalement avec AGRICAN) et en médecine du travail (pour les reconnaissances de maladies professionnelles par exemple).

La matrice a été initiée au début des années 2000, par les équipes ANTICIPE à Caen et EPICENE à Bordeaux. La matrice permet d'estimer l'exposition à différentes matières actives et familles chimiques de pesticides de 1950 à nos jours en fonction des cultures traitées.

A l'origine, seules 3 cultures étaient prises en compte (vigne, blé/orge et maïs), l'évolution de la matrice, a permis maintenant d'estimer l'exposition aux pesticides sur 8 autres cultures : arboriculture, colza, pomme de terre, tabac, betteraves, pois/féveroles, prairies naturelles et maraîchage.

La matrice définit, pour chaque année, 3 paramètres pour chaque molécule, chaque culture, de 1950 à nos jours, la probabilité, la fréquence et l'intensité d'utilisation (Kg/ha). Une description des principes généraux de la construction de la matrice a fait l'objet d'une publication en 2017 (Baldi et al., 2017), la Figure 42 illustre le design général de la matrice. PESTIMAT est donc constituée de plusieurs tables, chaque table correspond à une famille chimique, on retrouve dans chaque table un onglet par culture.

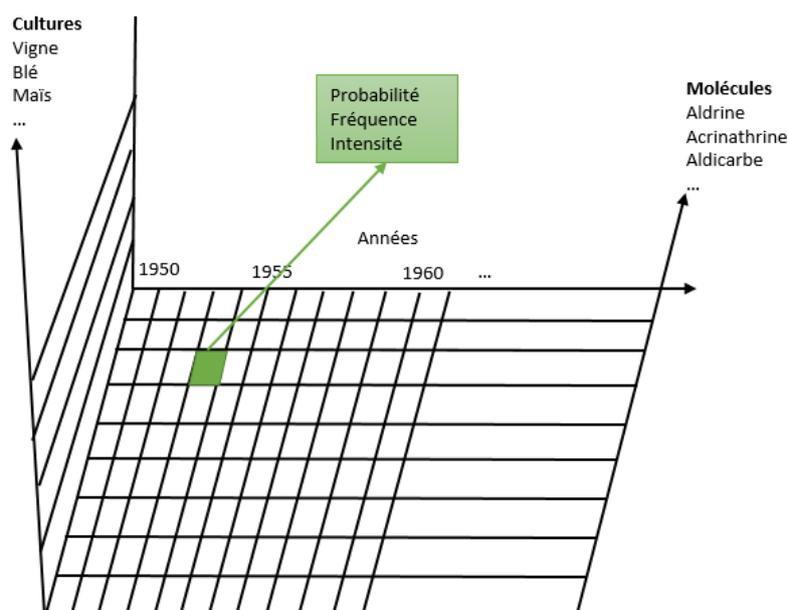


Figure 42 - Design général de la matrice culture-exposition PESTIMAT (Baldi et al., 2017)

B. Construction des tables

La construction de chaque table se fait en plusieurs étapes, la première consiste à établir une liste exhaustive des matières actives de pesticides qui composent la famille chimique. En plus des noms des matières actives nous récupérons également le numéro CAS (numéro unique d'identification des produits chimiques géré par le Chemical Abstract Services de l'American Chemical Society), la cible principale (fongicide, herbicide, insecticide etc.) et la structure chimique. Une fois cette liste établie et validée, les différentes sources d'information (Figure 43) sont consultées afin de renseigner les paramètres d'exposition pour chaque culture et chaque année.

Paramètre	Probabilité	Fréquence	Intensité
Sources	Index phytosanitaires	Avertissements Agricoles	Index phytosanitaires
	Ministère de l'agriculture		Avertissements Agricoles
	Calendriers de traitement	Groupements d'agriculteurs	Calendriers traitement
	Questionnaires	Calendriers traitement	Calendriers traitement
	Panel UIPP	Panel UIPP	Panel UIPP

Figure 43 - Principales sources pour la construction de la matrice PESTIMAT

La base partielle de données du Ministère de l'agriculture, qui contient les périodes d'autorisation des matières actives à partir de 1950, et les index phytosanitaires, qui répertorient les produits phytopharmaceutiques homologués en France depuis 1961 (publication annuelle) sont utilisés principalement afin d'obtenir les périodes d'homologation (année d'autorisation et de retrait) des matières actives pour chaque culture. Ces deux sources permettent également d'obtenir la dose autorisée par hectare, les concentrations de matière active dans les produits commerciaux et les nuisibles visés. Elles sont utilisées à la fois pour l'estimation de la probabilité et pour l'intensité d'exposition.

Les avertissements agricoles sont utilisés pour recueillir des informations sur les recommandations concernant les utilisations des matières actives sur les cultures. Ces avertissements agricoles étaient émis par les services régionaux de la protection des végétaux et les instituts techniques pour conseiller les agriculteurs sur les traitements à effectuer en cas d'attaque de ravageurs ou de maladies sur leur culture. Ils étaient publiés plusieurs fois par an sous forme de bulletins d'information, ils sont utilisés notamment pour estimer la probabilité d'utilisation par culture, ainsi que la fréquence d'exposition. Le groupe de travail de PESTIMAT s'est procuré les avertissements agricoles de 1950 à 2010 pour 5 régions françaises (Aquitaine, Basse-Normandie, Languedoc-Roussillon, Limousin et Midi-Pyrénées).

Les calendriers de traitement sont des calendriers tenus par les agriculteurs pour les aider dans la planification et la réalisation des tâches de traitement, ils sont donc une source d'information très riche pour notre matrice. Selon les agriculteurs ils indiquent les jours de traitement, le nom des pesticides utilisés, les doses à l'hectare et les surfaces traitées. Ces calendriers couvrent l'ensemble de la période 1950-2010, ils ont été récupérés et continuent de l'être chez les agriculteurs mais leur nombre est variable en fonction des années et des cultures.

Les années les plus anciennes (1950-1989) sont plus difficilement documentées, des questionnaires ont été mis au point afin d'obtenir des informations sur cette période. A partir de ces questionnaires dits « questionnaires années anciennes » qui sont spécifiques pour certaines cultures, des entretiens

en face à face (dont le nombre est défini pour chaque année et culture en fonction de l'importance de la culture, une vingtaine pour les cultures les moins fréquentes et une cinquantaine pour les plus fréquentes telles le blé, la vigne ou le maïs) sont réalisés auprès d'agriculteurs qui ont travaillé dans la période d'intérêt.

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).

Une fois cette liste exhaustive complétée, les matières actives d'intérêt sont sélectionnées. Les matières actives sélectionnées doivent avoir été utilisées sur les cultures ciblées (vigne, blé/orge, maïs, arboriculture, colza, pommes de terre, tournesol, betteraves, maraîchage, pois/féverole, tabac et prairie). Les matières actives de la liste exhaustive qui ne sont pas sélectionnées pour la suite de la construction de la table sont quand même conservées dans un fichier au cas où leur utilisation serait jugée pertinente par la suite.

A partir de ce fichier de synthèse, un fichier Excel est édité avec les matières actives sélectionnées, c'est ce qu'on appelle la table, par compilation des différentes sources de données (Figure 44). Les paramètres d'exposition sont alors construits et harmonisés par rapport aux autres tables de la matrice.

La **probabilité** d'exposition est le nombre d'agriculteurs ayant utilisé une matière active donnée, une année donnée sur une culture donnée, sur l'ensemble des agriculteurs ayant traité la culture cette année-là. En fonction de la période, la probabilité est obtenue à partir des données des calendriers de traitement, des questionnaires années anciennes ou de l'UIPP. La **fréquence** d'exposition correspond au nombre de traitements réalisés par une molécule sur une parcelle d'une culture donnée une année donnée. L'**intensité** d'exposition correspond au taux d'application d'une matière active par hectare,

elle provient des index phytosanitaires. Après une conversion en kg/ha, ces informations estiment une fourchette d'intensité d'exposition à partir des doses minimales et maximales.

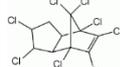
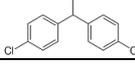
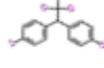
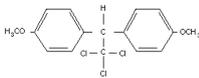
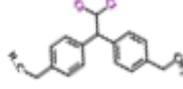
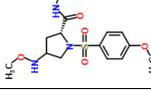
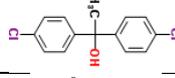
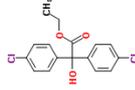
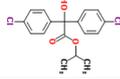
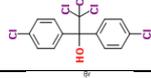
A partir de ces 3 paramètres, pour une application sur les études épidémiologiques dans AGRICAN, nous créons un score d'exposition correspondant à la multiplication de la probabilité, fréquence et intensité, par le nombre d'année d'application de pesticides sur la culture donnée (Figure 42). Pour obtenir l'information sur le nombre d'année d'application de pesticides sur une culture donnée, nous utilisons le questionnaire d'inclusion de la cohorte AGRICAN, qui contient les informations d'application de pesticides avec les années de début et de fin pour chaque culture présente dans la matrice (sauf pour le maraîchage). Par exemple si on sait qu'une molécule est utilisée entre 1954 et 1972 sur la culture de blé, si une personne a déclaré dans son questionnaire avoir utilisé des pesticides sur blé entre 1955 et 1980, elle sera considérée exposée à cette molécule (Figure 47).

Dans le cadre de cette thèse, j'ai utilisé trois tables de la matrice PESTIMAT que je vais vous présenter dans les sections suivantes : table des insecticides organochlorés, table des insecticides pyrèthrinoïdes, table simplifiée des herbicides triazines et table des herbicides chloroacétanilides.

I. Table des insecticides organochlorés

Nous avons identifié 18 molécules à intégrer dans la table des insecticides organochlorés (sur 34 initialement dans la liste exhaustive) (Tableau 20). Comme nous l'avons expliqué dans la partie précédente, ces 18 matières actives ont été sélectionnées car elles étaient utilisées sur les cultures d'intérêt. Nous n'avons donc pas, par exemple inclus la chlordécone dans notre table des organochlorés car c'est une molécule utilisée particulièrement dans les cultures de bananes aux Antilles. Les 18 molécules identifiées étaient des insecticides, utilisés soit en traitement du sol, en traitement en végétation ou en traitement de semences.

Tableau 20 - Liste des molécules de la table des organochlorés PESTIMAT

Molécule	N°CAS	Structure chimique	Mode d'action (IRAC) (Figure 45)
Aldrine	309-00-2		Insecticides
Chlordane	57-74-9		Insecticides (cyclodiene organochlorine)
Dieldrine	60-57-1		Insecticides
Heptachlore	76-44-8		Insecticides
DDD	72-54-8		Insecticides
DDT	50-29-3		Insecticides (sodium channel modulator)
Methoxychlore	72-43-5		Insecticides (sodium channel modulator)
Perthane	72-56-0		Insecticides
Endosulfan	115-29-7		Insecticides (cyclodiene organochlorine)
Toxaphène	8001-35-2		Insecticides
HCH (Hexachlorocyclohexane)	608-73-1		Insecticides
Lindane	58-89-9		Insecticides
SPC (sulfure de polychlorocyclane)			Insecticides
Chlorfénéthol	80-06-8		Acaricide
Chlorobenzilate	510-15-6		Acaricide
Chloropropilate	02-10-5836		Acaricide
Dicofol	115-32-2		Acaricide (mode d'action inconnu ou incertain)
Bromopropylate	18181-80-1		Acaricide (mode d'action inconnu ou incertain)

Organochlorés

Pyréthrinoïdes

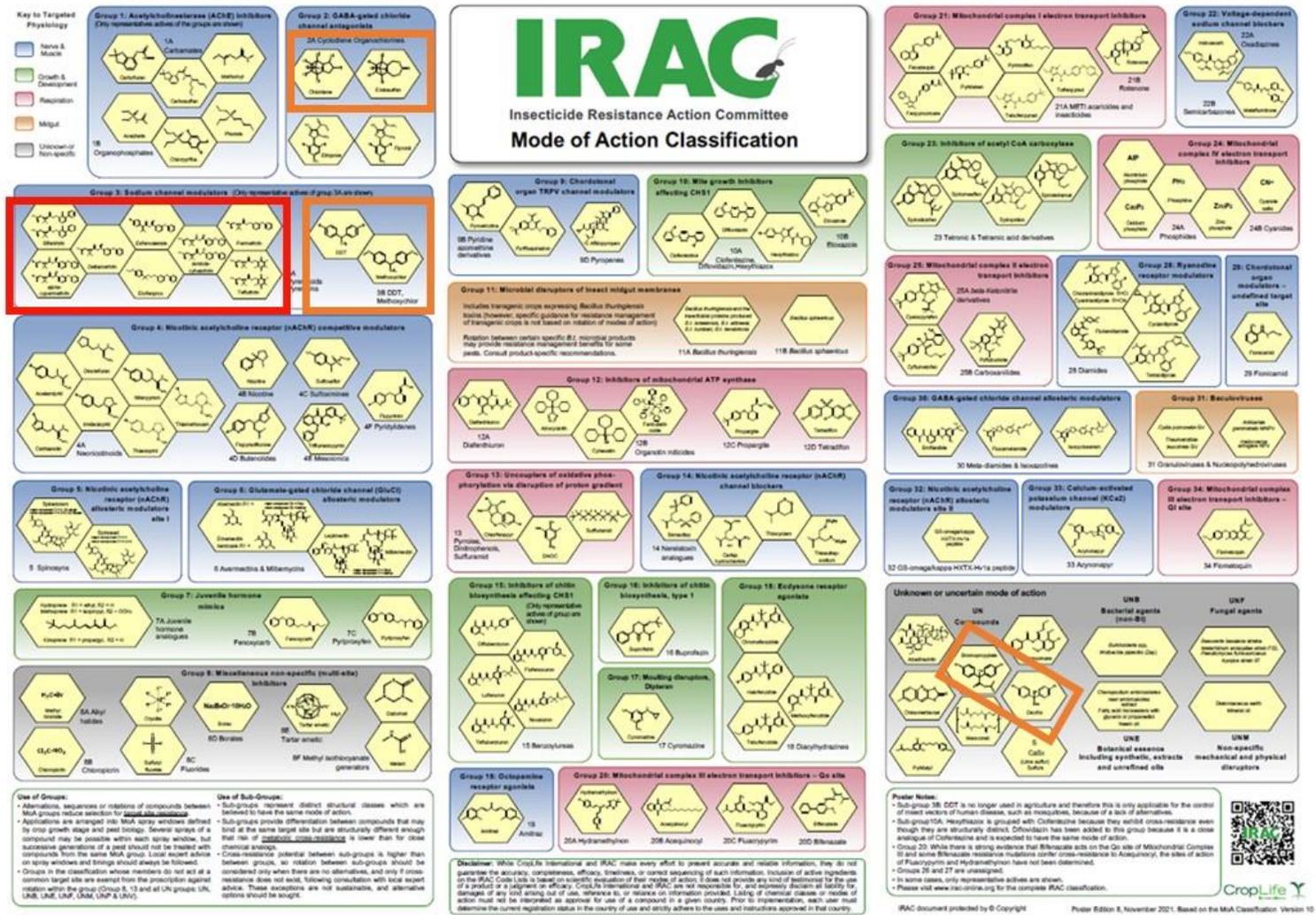
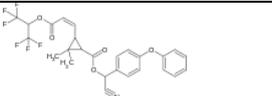
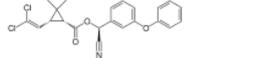
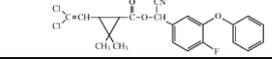
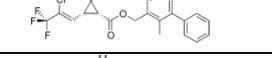
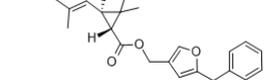
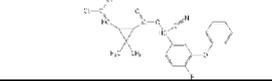
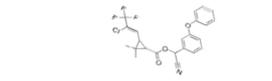
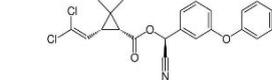
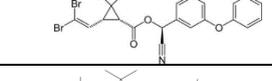
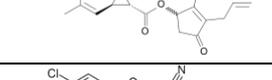
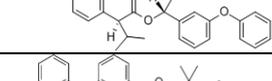
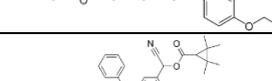
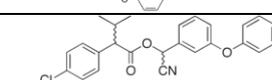
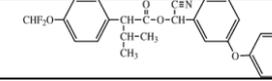
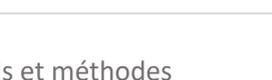


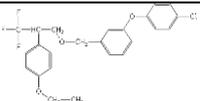
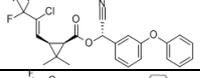
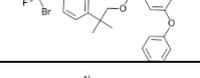
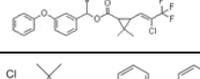
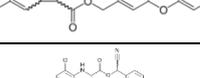
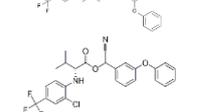
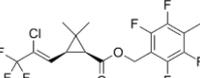
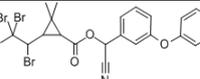
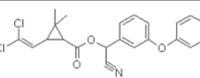
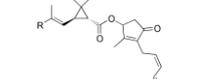
Figure 45 - Classification IRAC des insecticides par modes d'action

II. Table des insecticides pyréthroïdes

Nous avons identifié 25 molécules à intégrer dans la table des insecticides pyréthroïdes (sur 78 molécules présentes dans la liste exhaustive) (Tableau 21). Les insecticides pyréthroïdes sélectionnés étaient des insecticides utilisés sur les cultures d'intérêt, en traitement en végétation sur la majorité des cultures, ou en traitement de semences (bioresmethrine, tefluthrine et pyrethrines sur blé/orge et tefluthrine sur betteraves). Certaines molécules de pyréthroïdes étaient également utilisées sur animaux, mais ce n'est pas documenté dans l'état actuel de la table.

Tableau 21 - Liste des molécules de la table des pyrethrinoides PESTIMAT

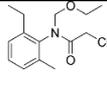
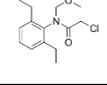
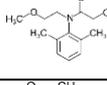
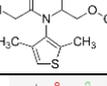
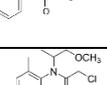
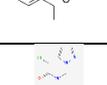
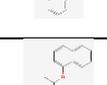
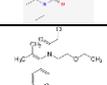
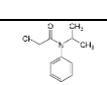
Molécule	N°CAS	Structure chimique	Mode d'action (IRAC) (Figure 45)
Acinathrine	S : 101007-06-1 R : 103833-18-7		Insecticide
Alphamethrine	67375-30-8		Insecticide (sodium channel modulator)
Betacyfluthrine	68359-37-5		Insecticide
Bifenthrine	82657-04-3		Insecticide (sodium channel modulator)
Bioresmethrine	28434-01-7		Insecticide
Cyfluthrine	68359-37-5		Insecticide
Cyhalothrine	68085-85-8		Insecticide
Cypermethrine	52315-07-8		Insecticide
Deltamethrine	52918-63-5		Insecticide (sodium channel modulator)
Depallethrine	28057-48-9		Insecticide
Esfenvalerate	66230-04-4		Insecticide (sodium channel modulator)
Etofenprox	80844-07-1		Insecticide (sodium channel modulator)
Fenpropathrine	39515-41-8		Insecticide
Fenvalerate	51630-58-1		Insecticide
Flucythrinate	70124-77-5		Insecticide

Flufenprox	107713-58-6		Insecticide
Gamma cyhalothrine	76703-62-3		Insecticide
Halfenprox	111872-58-3		Insecticide
Lambda cyhalothrine	91465-08-6		Insecticide (sodium channel modulator)
Permethrine	52645-53-1		Insecticide (sodium channel modulator)
Fluvalinate/ tau-fluvalinate	69409-94-5/ 102851-06-9		Insecticide
Tefluthrine	79538-32-2		Insecticide (sodium channel modulator)
Tralomethrine	66841-25-6		Insecticide
Zeta cypermethrine	52315-07-8		Insecticide
Pyrethrines	8003-34-7		Insecticide

III. Table des herbicides chloroacétanilides

Pour la famille des herbicides chloroacétanilides nous avons identifié 11 matières actives sur nos cultures d'intérêt (sur 27 molécules présentes dans la liste exhaustive). Ces herbicides étaient utilisés en traitement en végétation.

Tableau 22 - Liste des molécules de la table des chloroacétanilides PESTIMAT

Molécule	N°CAS	Structure chimique	Mode d'action (HRAC) (Figure 46)
Acetochlore	34256-82-1		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
Alachlore	15972-60-8		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
Dimethachlore	50563-36-5		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
DMTA	87674-68-8		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
DMTAP	163515-14-8		Herbicide
Flufenacet	142459-58-3		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
Metolachlore/ s-metolachlore	51218-45-2/ 87392-12-9		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
Metazachlore	67129-08-2		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
Napropamide	15299-99-7		Herbicide (unknown mode of action)
Pethoxamid	106700-29-2		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)
Propachlore	1918-16-7		Herbicide (Inhibition of Very Long-Chain Fatty Acid Synthesis)

HRAC Mode of Action Classification 2021

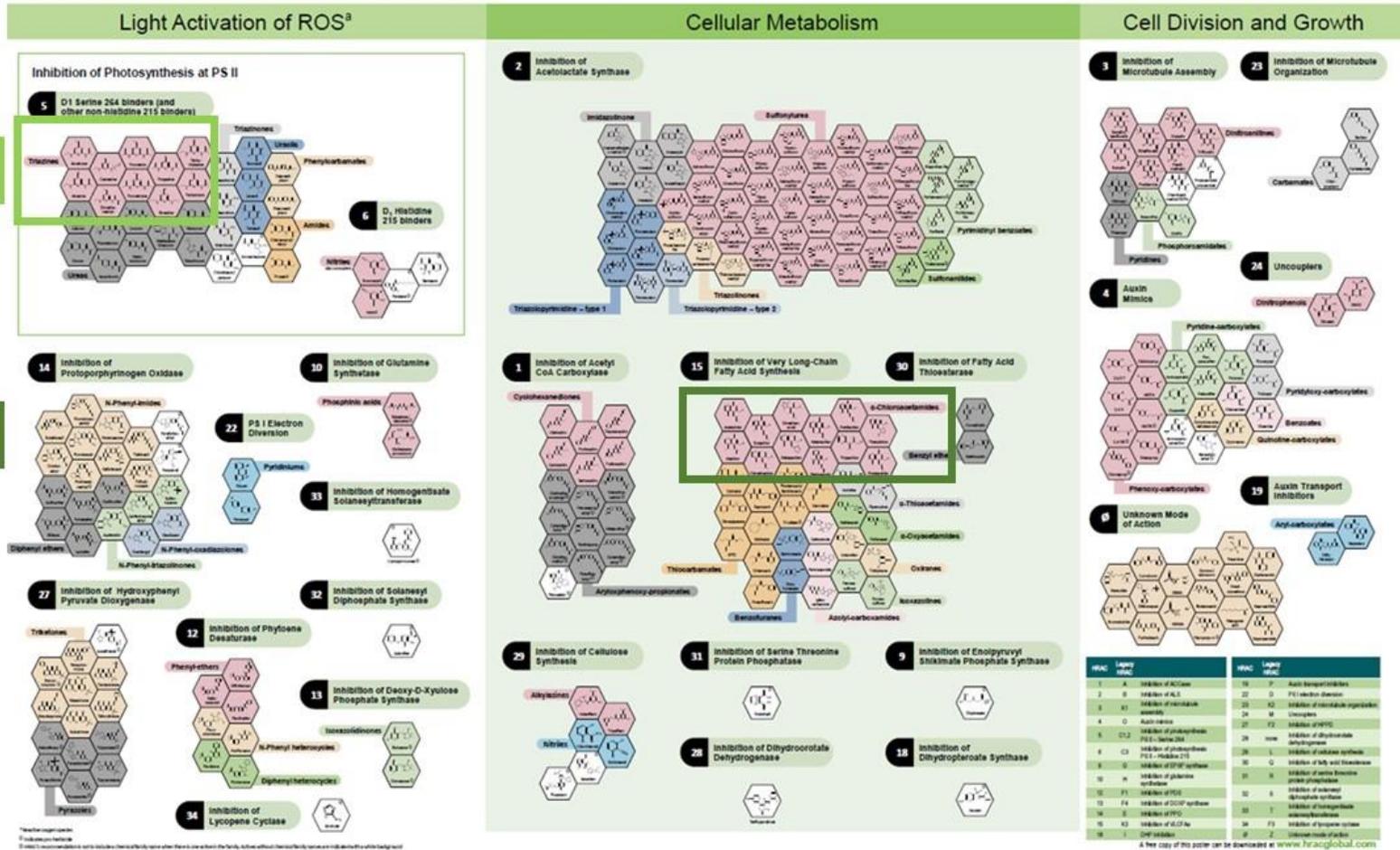


Figure 46 - Classification HRAC des herbicides selon leur mode d'action

IV. Table des herbicides triazines

Dans la table des herbicides triazines nous avons inclus 12 herbicides (sur 41 molécules dans la liste exhaustive). Dans les analyses nous avons uniquement considéré 3 molécules principalement évoquées dans la littérature : l'atrazine, la cyanazine et la simazine.

Tableau 23 - Liste des molécules de la table des herbicides triazines PESTIMAT

Molécule	N°CAS	Structure chimique	Mode d'action (HRAC) (Figure 46)
Ametryne	834-12-8		Herbicide (D1 serine 264 binders)
Atrazine	1912-24-9		Herbicide (D1 serine 264 binders)
Cyanatrine	21689-84-9		Herbicide
Cyanazine	21725-46-2		Herbicide (D1 serine 264 binders)
Desmetryne	1014-69-3		Herbicide
Metoprotryne	841-06-5		Herbicide
Prometryne	7287-19-6		Herbicide (D1 serine 264 binders)
Secbuméton	26259-45-0		Herbicide
Simazine	122-34-9		Herbicide (D1 serine 264 binders)
Terbuméton	33693-04-8		Herbicide
Terbutylazine	5915-41-3		Herbicide (D1 serine 264 binders)
Terbutryne	886-50-0		Herbicide (D1 serine 264 binders)

Partie 3. Evaluation du rôle des expositions agricoles et aux pesticides sur le risque de cancers de la prostate, de l'ovaire et du sein

A. Méthode pour les analyses internes sur les activités et tâches agricoles

Les analyses internes sont faites dans AGRICAN pour identifier le rôle des expositions agricoles (activités et tâches) au risque de développer une maladie. Dans le cadre de ma thèse, les analyses ont porté sur les cancers de la prostate, du sein et de l’ovaire et ont été faites avec des modèles à risque proportionnel de Cox avec l’âge comme échelle de temps sur le logiciel SAS 9.4, et certaines figures ont été réalisées avec le logiciel R ou Excel.

Le modèle de Cox permet de calculer un Hazard Ratio (HR) ainsi que son intervalle de confiance à 95% et une p-value qui vont permettre d’interpréter les effets des expositions agricoles sur le risque de cancer. L’échelle de temps utilisée pour le modèle de Cox était l’âge à la fin du suivi (en jours), cette méthode est recommandée pour l’étude des événements fortement liés à l’âge (Thiébaud & Bénichou, 2004), ce qui est le cas pour les cancers. Une troncature à gauche a été considérée en spécifiant l’âge à l’inclusion (en jours) afin de prendre en compte l’âge dans la modélisation. L’événement étudié était la survenue du cancer d’intérêt (cancer de la prostate chez l’homme et cancer de l’ovaire ou du sein chez la femme), la période de suivi s’est étendue de la phase d’inclusion (2005-2007) au 31 décembre 2017 pour l’ensemble des départements, à l’exception du Bas-Rhin pour lequel le suivi s’arrêtait au 31 décembre 2015. Le temps de suivi a été calculé en jour, c’est la différence entre le début du suivi (date de retour du questionnaire) et selon le 1^{er} évènement qui survient (i) la date de survenue du 1^{er} cancer incident du cancer étudié, (ii) la perte de vue ou le déménagement hors de la zone couverte par les registres de cancer dans AGRICAN, (iii) le décès, (iv) si aucun évènement se produisait la date de point fixée au 31 décembre 2017.

L’objectif de ces analyses était d’analyser de façon exhaustive les 5 activités d’élevages et les 18 activités de cultures disponibles grâce au questionnaire, ainsi que les tâches associées à chaque activité (allant de 2 à 5 tâches selon l’activité). Chaque activité et chaque tâche était composée de plusieurs modalités, dont une identifiant les sujets affiliés à la MSA mais qui n’ont jamais travaillé dans

une exploitation agricole. Chacune des activités présentait trois modalités, ceux ne faisant pas l'activité (0), ceux faisant l'activité (1) et ceux ne travaillant pas sur une exploitation agricole (9). La référence des analyses pour chaque activité d'intérêt était les personnes qui avaient déjà travaillé dans une exploitation agricole mais jamais sur cette activité (Tableau 24). Par exemple lorsque l'on étudie l'élevage bovin, le groupe de référence comprend toutes les personnes ayant travaillé sur une exploitation agricole mais jamais sur l'élevage bovin. Pour chacune des activités et tâches, la durée et la surface de culture ou la taille du cheptel ont été étudiés sous forme de variables continues et catégorielles. Au départ, chacune de ces variables sont quantitatives, nous avons donc créé de nouvelles variables pour les analyses principales, catégorielles à partir de ces variables. Pour les surfaces et la taille du cheptel elles étaient découpées en utilisant les quartiles et le 90^{ème} percentile de la distribution du nombre maximum indiqué dans le questionnaire chez l'ensemble des sujets exposés. Pour les durées elles étaient séparées en classes avec une amplitude de 10 ans (<10 ans ; 10-19 ans ; 20-29 ans ; 30-39 ans ; ≥40 ans). Si une des catégories comptait moins de 5 cas exposés alors on réunissait deux catégories. Une tendance linéaire de l'effet a été analysée par un test de Wald en utilisant les médianes de chaque catégorie comme une variable continue. Pour les variables de tâches, il y avait quatre modalités, ceux ne réalisant pas l'activité (0), ceux réalisant l'activité mais pas la tâche (1), ceux réalisant l'activité et la tâche (2) et ceux ne travaillant pas sur une exploitation agricole (9). La référence pour l'analyse des tâches était la même que pour les activités, les personnes ayant travaillé sur une exploitation agricole mais pas dans cette activité (Tableau 24). Par exemple quand on étudiait la tâche de traite en élevage bovin, la référence était composée de toute les personnes ne faisant pas d'élevage bovin. Les durées, surface de cultures et tailles de cheptel étaient étudiées de la même façon que pour les activités. Nous avons donc la même catégorie de référence lorsqu'on s'intéresse à une activité, aux tâches liées à cette activité et aux durées et surfaces de culture/taille du cheptel.

Tableau 24 - Référence pour l'analyse principale pour chaque activité agricole

Activité agricole	Variable	Référence pour l'analyse principale
Bovin	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) non éleveurs de bovin
	Durée	
	Taille du cheptel	
	5 tâches	
Mouton/chèvre	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) non éleveurs de moutons/chèvres
	Durée	
	Taille du cheptel	
	5 tâches	
Cochon	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) non éleveurs de cochons
	Durée	
	Taille du cheptel	
	3 tâches	
Chevaux	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) non éleveurs de chevaux
	Durée	
	Taille du cheptel	
	2 tâches	
Volaille	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) non éleveurs de volailles
	Durée	
	Taille du cheptel	
	3 tâches	
Prairie	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne travaillent pas dans les prairies
	Durée	
	Surface de culture	
	2 tâches	
Vigne	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne travaillent pas en viticulture
	Durée	
	Surface de culture	
	5 tâches	
Maïs	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne cultivent pas de maïs
	Durée	
	Surface de culture	
	4 tâches	
Blé/orge	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne cultivent pas de blé
	Durée	
	Surface de culture	
	4 tâches	
Pois/féverole	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne cultivent pas de pois/féveroles
	Durée	
	Surface de culture	
	4 tâches	
Tournesol	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne cultivent pas de tournesol
	Durée	
	Surface de culture	
	4 tâches	
Colza	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne cultivent pas de colza
	Durée	

	Surface de culture	
	4 tâches	
Tabac	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne travaillent pas dans les cultures de tabac
	Durée	
	Surface de culture	
	3 tâches	
Arboriculture	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne travaillent pas en arboriculture
	Durée	
	Surface de culture	
	3 tâches	
Betteraves	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne cultivent pas de betteraves
	Durée	
	Surface de culture	
	4 tâches	
Pommes de terre	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne cultivent pas de pommes de terre
	Durée	
	Surface de culture	
	4 tâches	
Culture légumière plein champs	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne travaillent pas en culture légumière plein champs
	Durée	
	Surface de culture	
Culture sous serres	Activité oui/non	Agriculteurs(trices) qui ne travaillent pas dans les cultures sous serres
	Durée	
	Surface de culture	

Pour chacun des cancers, en plus de l'âge et du sexe certains déterminants sont connus/suspectés dans la littérature. S'ils étaient disponibles dans AGRICAN nous les avons étudiés dans notre population, si l'association entre ces variables et le risque de cancer était statistiquement significative ($p < 0.05$) et que le lien entre ces variables et l'exposition l'était aussi, elles ont été intégrées dans le modèle. Ensuite, nous avons comparé les valeurs de risques du modèle ajusté à celles du modèle non ajusté, et présenté les résultats du modèle non ajusté s'il n'y avait pas de variation de la valeur de risque supérieur à 20%.

L'analyse des 18 activités et leurs tâches constituait l'analyse principale, il y avait également plusieurs analyses de sensibilité qui étaient réalisées afin de tester la robustesse de nos résultats :

- ❖ Une analyse avec comme référence les personnes n'ayant jamais travaillé sur une exploitation agricole

- ❖ Une analyse en retirant les sujets ayant eu le cancer d'intérêt (prostate/sein/ovaire) avant l'inclusion quelle que soit l'année de diagnostic
- ❖ Une analyse en retirant les sujets ayant eu un cancer (quel que soit le cancer) avant l'inclusion

B. Définition et évaluation de l'exposition aux pesticides dans AGRICAN grâce à la matrice PESTIMAT

Afin d'obtenir l'exposition aux pesticides pour chaque participant d'AGRICAN pour les matières actives d'intérêt, nous avons croisé les données de PESTIMAT avec celles du questionnaire d'inclusion AGRICAN. En effet, dans le questionnaire d'inclusion nous avons les années de début et de fin d'utilisation de pesticides pour les 11 cultures d'intérêt (vigne, blé/orge, maïs, arboriculture, betterave, colza, tournesol, pommes de terre, pois, tabac et prairie). Pour la culture de prairie, les données du questionnaire d'inclusion concernaient l'utilisation d'herbicides, ce n'était donc pas une culture d'intérêt pour les insecticides organochlorés et pyréthrinoïdes. Nous allons définir dans un premier temps comment étaient construites les variables d'exposition aux pesticides (binaire, durée et score) et comment elles étaient analysées.

I. Score simplifié d'exposition aux pesticides (binaire)

Une personne était identifiée comme exposée à une matière active si elle avait déclaré utiliser des pesticides sur la/les culture(s) où la matière active était autorisée selon les données de la matrice PESTIMAT. Pour pouvoir être classée comme utilisatrice ou non de pesticides, la personne ne devait pas avoir de valeur manquante pour les années de début et de fin de la culture concernée.

La Figure 47 illustre un exemple de définition de l'exposition à la molécule active aldrine sur culture de blé/orge, qui est un organochloré, en utilisant les dates d'homologation définies dans PESTIMAT et les dates de début et de fin d'utilisation de pesticides déclarées pour la culture de blé/orge dans le questionnaire d'inclusion AGRICAN. Dans les 3 premiers exemples la personne est déclarée exposée aux pesticides car soit (1) elle a débuté la tâche d'application de pesticides sur blé/orge après la date d'homologation de l'aldrine sur ces cultures et arrêté de faire cette tâche après la date d'interdiction

de l'aldrine sur blé/orge, soit (2) elle a débuté la tâche d'utilisation de pesticides après la date d'homologation et arrêté la tâche avant la date d'interdiction, soit (3) elle a débuté la tâche d'utilisation de pesticides avant la date d'homologation de l'aldrine sur blé/orge et terminé la tâche avant la date d'interdiction. Dans les deux autres exemples elle est déclarée non exposée, soit (4) parce qu'elle a arrêté la tâche d'utilisation de pesticides sur blé/orge avant la date d'homologation de l'aldrine, soit (5) parce qu'elle a commencé la tâche après la date d'interdiction de l'aldrine.

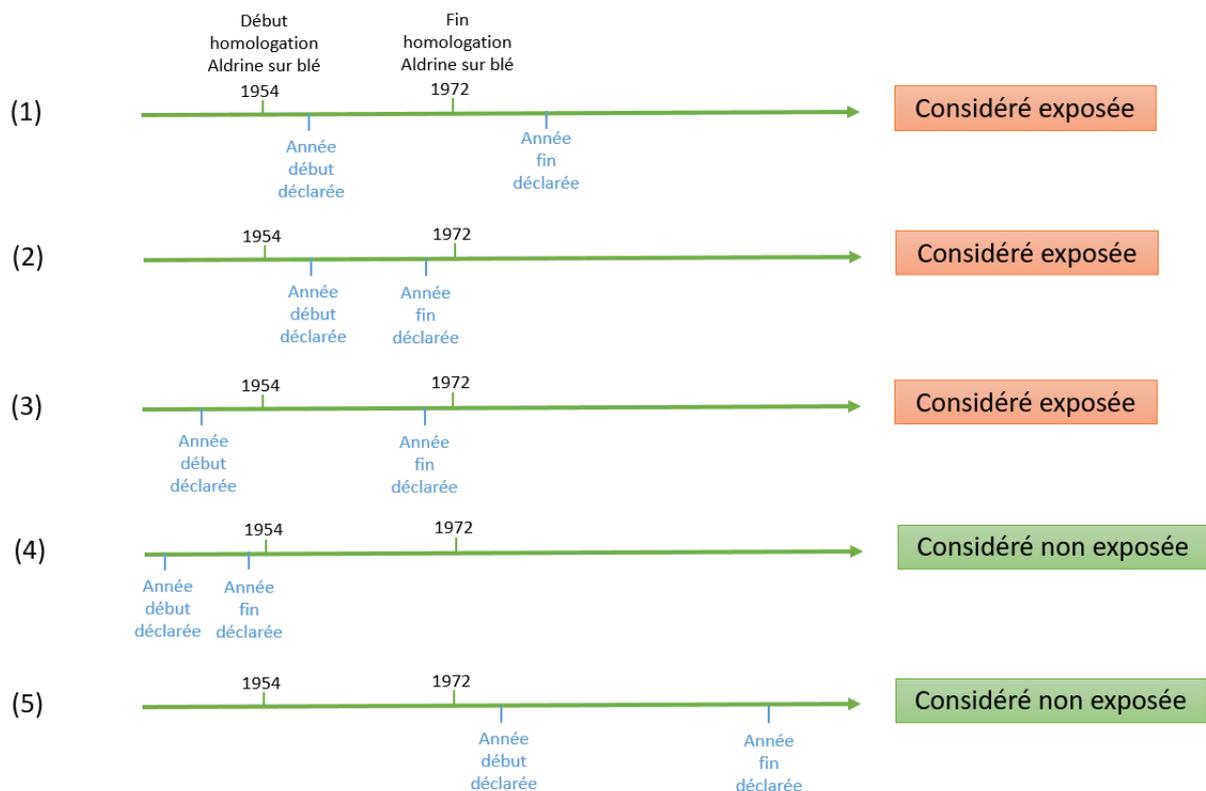


Figure 47 - Définition de l'exposition d'une personne par rapport à une matière active sur une culture : exemple l'aldrine sur culture de blé/orge

Une personne est donc considérée dans un premier temps comme exposée ou non à une matière active donnée sur une culture donnée, ensuite, on définit son exposition à une matière active quelle que soit la culture (si la personne est exposée à la matière active sur au moins une des cultures) et à la famille chimique (si la personne est exposée à au moins une matière active).

II. Durée d'utilisation de pesticides

Une fois le statut exposé/non exposé défini, nous calculons les durées d'utilisation de chaque matière active sur chaque culture, et dans un second temps, de chaque matière active quelle que soit la culture, et enfin, de la famille chimique globalement. Pour calculer la durée d'utilisation d'une matière active sur une culture donnée, on utilise les années de début et de fin déclarées dans le questionnaire d'AGRICAN (comme dans la section au-dessus) et les dates d'homologation des matières actives dans PESTIMAT. Prenons l'exemple d'un individu A, qui a utilisé des pesticides sur la culture de colza de 1960 à 1975, sur la culture de pommes de terre de 1957 à 1970 et sur la culture de betteraves de 1960 à 1975, et de la matière active dieldrine utilisée sur colza, pommes de terre et betteraves (Figure 48). Une fois que nous avons calculé l'utilisation de dieldrine sur les 3 cultures différentes pour l'individu A, pour calculer l'utilisation de dieldrine quelle que soit la culture, nous allons utiliser l'année de fin d'exposition maximum quelle que soit la culture, et l'année d'exposition minimum quelle que soit la culture.

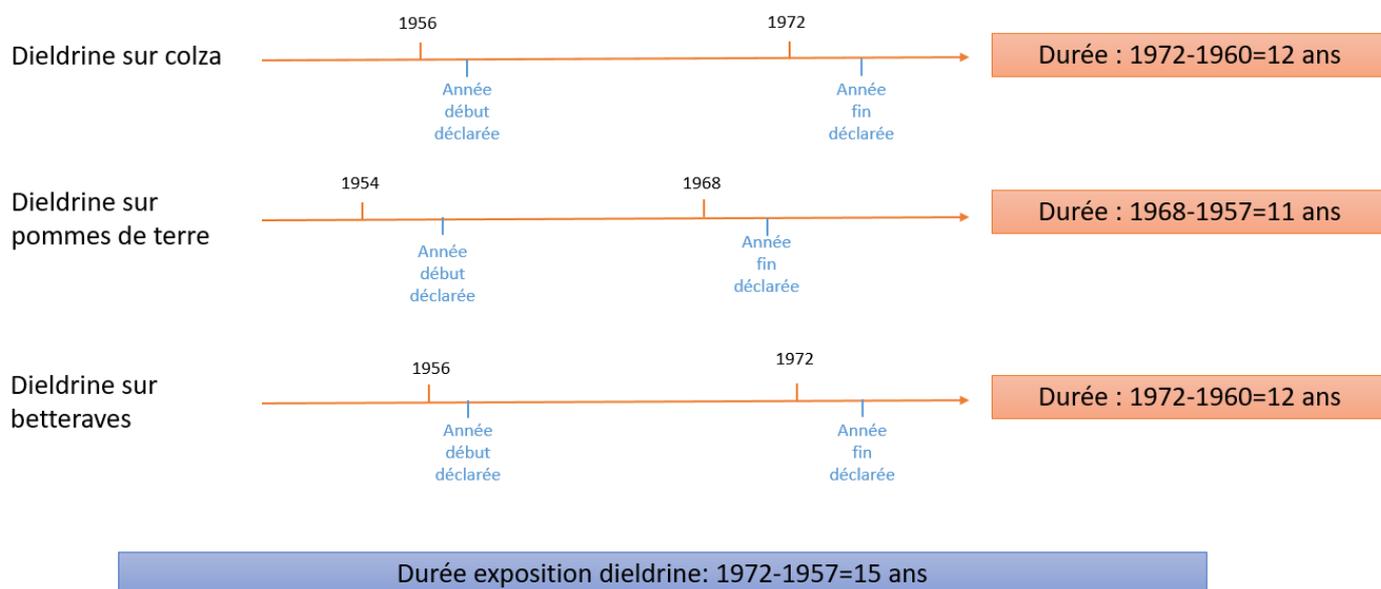


Figure 48 - Calcul de la durée d'exposition d'un individu à une matière active sur une culture, puis quelle que soit la culture : Exemple individu A qui a utilisé des pesticides sur colza, pommes de terre et betteraves et de la dieldrine, utilisée sur ces 3 cultures

III. Définition et construction du score d'exposition directe

Dans PESTIMAT, nous avons 3 paramètres disponibles (probabilité, fréquence et intensité), dans les deux premières variables utilisées que l'on a décrites dans les deux sections au-dessus, nous n'utilisons pas ces paramètres. Afin de les prendre en considération, nous avons construit des scores d'exposition pour chaque individu (Figure 49). Dans un premier temps, un score est calculé pour un individu i , pour une Matière active x (MA_x) pour une année J sur une culture donnée :

$$\begin{aligned} & \text{Score d'une } MA_x \text{ pour une année } j \text{ sur une culture donnée} \\ & = (\text{Probabilité}_j \times \text{Fréquence}_j \times \text{Intensité}_j) \end{aligned}$$

Une fois le score calculé pour chaque année, pour une matière active sur une culture, il est possible de déterminer le score d'un individu à une matière active, sur une culture donnée :

$$\begin{aligned} & \text{Score d'une } MA_x \text{ sur une culture pour un individu}_i \\ & = \sum_{j=\text{année début exposition}}^{\text{année fin exposition}} (\text{Probabilité}_j \times \text{Fréquence}_j \times \text{Intensité}_j) \end{aligned}$$

Une fois les scores calculés pour chaque culture, chaque matière active, on peut calculer le score d'exposition de l'individu à la matière active quelle que soit la culture :

$$\begin{aligned} & \text{Score d'une } MA_x \text{ pour un individu}_i \\ & = \sum \text{Scores d'une } MA_x \text{ pour chaque culture où l'individu}_i \text{ est potentiellement exposé} \end{aligned}$$

Le dernier score qui est calculé est le score d'exposition à la famille chimique pour un individu :

$$\begin{aligned} & \text{Score de la famille chimique pour un individu}_i \\ & = \sum \text{Scores de chaque } MA_x \text{ où l'individu}_i \text{ est potentiellement exposé} \end{aligned}$$

Figure 49 - Exemple calcul du score pour une matière active sur une culture pour chaque année d'utilisation

Culture	MA	expo	A1950	A1951	A1952	...	A1997	A1998	A1999	A2000	A2001	A2002	A2003	A2004	A2005	A2006	A2007	A2008	A2009
Vignes	ACRINATHRINE	1				...	0,18	0,18	0,18	0,375	0,15	0,113	0,1125	0,075	0,075	0,075	0,038	0,038	0,038
Vignes	ALPHAMETHRINE	1				...	0,0138	0,0275	0,1375	0,204	0,255	0,204	0,2805	0,14	0,1403	0,23	0,128	0,115	0,102
Vignes	BETACYFLUTHRINE	1				...	0,0438	0,0875	0,1225	0,225	0,175	0,175	0,0625	0,05	0,0375	0,038	0,038	0,038	0,025
...
Vignes	TOTAL					...	3,6534	3,8763	5,73338	5,5032	3,798	4,01	1,5331	2,081	1,7011	1,335	0,951	0,898	1,502

IV. Construction et définition du score d'exposition indirecte

Avec la matrice PESTIMAT, nous avons toutes les informations nécessaires permettant la construction d'un score d'exposition directe, c'est-à-dire l'exposition d'une personne lors de l'application de pesticides. L'exposition directe aux pesticides n'est pas la seule voie possible de contamination, en effet lors de certaines tâches, les agriculteurs(trices) peuvent être exposé(e)s de façon indirecte.

Afin de construire ce score d'exposition indirecte nous avons commencé par définir les tâches considérées comme exposantes indirectement et disponibles dans le questionnaire d'inclusion. Nous avons fait le choix pour le moment de nous limiter à deux tâches présentes dans le questionnaire d'inclusion d'AGRICAN et pour lesquelles des études en expologie ont démontré qu'elles génèrent des expositions : les petites façons en viticulture et la taille en arboriculture. Pour calculer le score d'exposition indirecte, nous avons une approche assez simple dans un premier temps et nous nous sommes basés sur les paramètres du score d'exposition directe. La probabilité d'exposition reste la même que ce soit une exposition directe ou indirecte. La fréquence d'exposition correspond au nombre de fois dans l'année où l'individu est exposé à la molécule, quand il s'agit de l'exposition directe nous prenons le nombre de jours de traitement. Pour l'exposition indirecte, la fréquence d'exposition va être très corrélée à la rémanence du produit utilisé, nous avons commencé à faire des recherches sur un paramètre de rémanence, le RL50 sur la plante, correspondant au nombre de jours après lequel il reste 50% de résidu du produit utilisé sur la plante. Pour une première construction du score, nous avons admis l'hypothèse d'une fréquence d'exposition 2 fois plus longue pour l'exposition indirecte que pour l'exposition directe. Pour l'intensité d'exposition nous avons gardé la même intensité d'exposition que pour l'exposition directe, une étude faite en France sur l'exposition aux pesticides chez les personnes travaillant en pomiculture a trouvé que les intensités d'exposition des travailleurs en réentrée étaient égales voire plus forte que chez les applicateurs (Bureau et al., 2021).

Le score d'exposition indirecte est calculé pour chaque molécule, si la personne effectue une des deux tâches de réentrée que nous avons définies. Score d'exposition indirecte d'une matière active donnée, pour une année j sur culture de vigne :

$$\begin{aligned} & \text{Si la tâche de réentrée est cochée: Score d'exposition indirecte vigne} \\ & = (\text{Probabilité}_j \times 2 \times \text{Fréquence}_j \times \text{Intensité}_j) \end{aligned}$$

$$\text{Si la tâche de réentrée n'est pas cochée: Score d'exposition indirecte vigne} = 0$$

De même pour l'arboriculture :

$$\begin{aligned} & \text{Si la tâche de taille est cochée: Score d'exposition indirecte arboriculture} \\ & = (\text{Probabilité}_j \times 2 \times \text{Fréquence}_j \times \text{Intensité}_j) \end{aligned}$$

$$\text{Si la tâche de réentrée n'est pas cochée: Score d'exposition indirecte arboriculture} = 0$$

Au total, le score d'exposition indirecte pour une molécule donnée est :

$$\begin{aligned} & \text{Score d'exposition indirecte d'une MA}_x \text{ pour une année } j \\ & = \text{Score Expo Indirecte}_{\text{Viticulture}} + \text{Score Expo Indirecte}_{\text{Arboriculture}} \end{aligned}$$

i. Analyse statistique de l'exposition aux pesticides

Pour l'analyse statistique de l'exposition aux pesticides, nous utilisons, comme pour l'analyse des activités et tâches agricoles, des modèles à risque proportionnel de Cox prenant l'âge comme échelle de temps.

Dans le modèle de Cox, pour l'analyse de l'exposition directe à une matière active ou une famille chimique, la référence était constituée des personnes n'ayant pas utilisé de pesticides sur cultures. La référence était la même que ce soit pour la variable en oui/non, la durée ou les scores. Pour les expositions indirectes, la référence était composée de personnes n'ayant pas utilisé de pesticides sur cultures, n'ayant pas fait de taille en arboriculture ni de petites façons en vigne et n'ayant pas travaillé dans les serres ou en culture légumière en plein champs.

Pour l'évaluation des durées d'exposition, nous avons analysé à la fois la variable quantitative et la variable catégorielle. Pour la construction de la variable catégorielle nous avons construit des classes avec une amplitude de 10 ans, lorsque le nombre de cas exposés nous le permettait on construisait 5 classes (<10ans ; [10-20[ans ; [20-30[ans ; [30-40[ans et 40 ans et plus), si le nombre de cas était trop faible dans les classes, nous avons procédé à des regroupements. Nous avons également calculé des tests de tendance (p-trend) en créant une variable qui utilise les valeurs médianes des catégories et en mettant cette variable en continu dans le modèle.

Pour les scores, nous avons également testé les variables en continu et en catégoriel dans le modèle. Afin de découper les scores nous avons utilisé des quartiles quand le nombre de cas le permettait, ou des tertiles/médianes si le nombre de cas était trop faible. Afin de tester la tendance, nous avons également créé une variable qui utilise les valeurs médianes des catégories du score et en mettant cette variable en continu dans le modèle. Lorsque le nombre de cas nous le permettait, nous avons créé une variable catégorielle en décile pour les scores afin d'avoir une évolution visuelle des valeurs de risque selon la valeur du score.

V. Définition et calcul de la latence

Nous avons réalisé des analyses pour l'exposition aux organochlorés (oui/non) en prenant un temps de latence de 20 ans. Cette latence était définie comme le temps entre la première exposition à la matière active et le diagnostic de cancer de la prostate (pour les cas) ou la date de censure (pour les non cas).

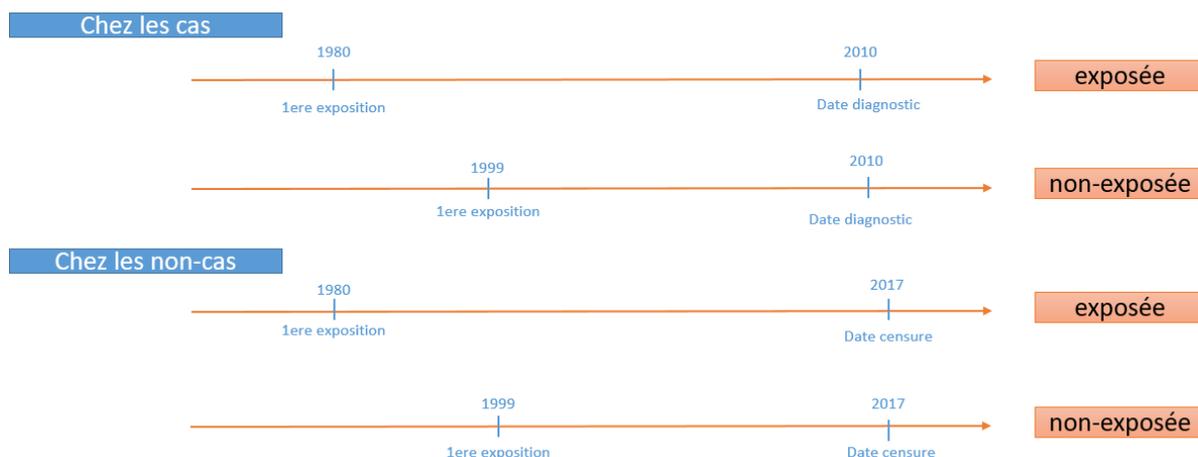


Figure 50 - Exemple de classement d'une personne en prenant en compte une latence de 20 ans

C. Sélection des trois populations d'étude (prostate, ovaire et sein)

La population de départ comprenait 181 842 personnes, correspondant à la cohorte AGRICAN complète. Pour le cancer de la prostate, la population d'AGRICAN a été restreinte uniquement chez les hommes. Pour le cancer du sein et de l'ovaire uniquement chez les femmes. La sélection de population a été la même pour les trois cancers, la seule différence, pour les cancers de l'ovaire et du sein l'étude des facteurs de risque portait sur les 11 départements couverts par la cohorte. Le registre de cancer de Côte d'Or est un registre de cancers gynécologiques et du sein et donc ce département a été exclu pour les analyses portant sur le cancer de la prostate. Nous avons exclu de chaque population d'étude les cas prévalents du cancer d'intérêt entre 2005 et l'inclusion, les personnes avec un historique professionnel incomplet et les personnes avec un délai de suivi nul (Figure 51).

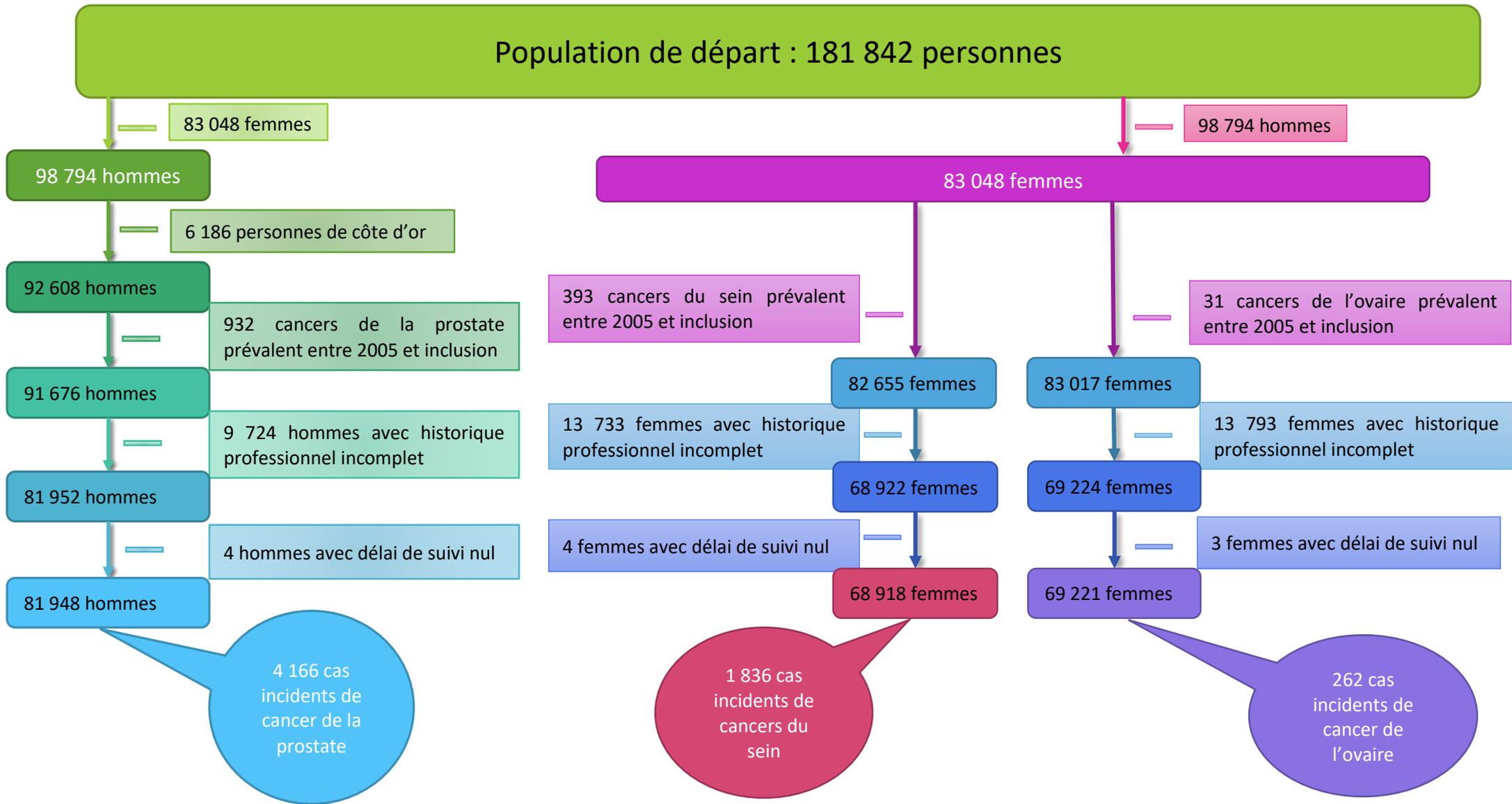


Figure 51 - Diagramme de flux des 3 populations d'études

Résultats

Partie 1. Description, incidence et mortalité dans la cohorte AGRICAN

A. Description de la cohorte AGRICAN

La cohorte AGRICAN est composée de 181 842 individus affiliés à la MSA qui ont retourné leur questionnaire d'inclusion. Les caractéristiques de la population à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 25. A l'inclusion, la majorité des individus étaient des hommes (54%) et les femmes de la cohorte étaient plus âgées que les hommes (66 ans vs 62 ans). La majorité des individus avaient un niveau d'éducation primaire (58% des femmes, 43% des hommes). Une majorité d'hommes avaient déjà fumé (55%) contrairement aux femmes qui étaient très majoritairement non-fumeuses (85%). Les hommes étaient des plus gros consommateurs de cigarettes (en nombre de paquet-année), ils étaient également plus nombreux à consommer de l'alcool quotidiennement (32% vs 8%), et à être en surpoids ou obèses (64% vs 48%) que les femmes. Il y avait une proportion plus importante de femmes retraitées (55%) et une proportion plus importante d'hommes encore actifs (54%), la durée moyenne d'affiliation à la MSA était de 24 ans que ce soit chez les hommes ou chez les femmes. Dans la population d'AGRICAN, 87% des hommes et 86% des femmes ont déclaré avoir déjà travaillé dans une ferme pendant leur histoire professionnelle.

Tableau 25 - Description de la population de la cohorte AGRICAN à l'inclusion

	Cohorte AGRICAN (n=181 842)			
	Hommes (n=98 794)		Femmes (n=83 048)	
	n	% ¹	n	%
Âge à l'inclusion (en année)				
Moyenne (Ecart-type)	62 (15,8)		66 (15,2)	
Niveau d'éducation				
Aucun ou Primaire	40 040	43,3	44 226	58,1
Secondaire	42 165	45,6	25 578	33,6
Supérieur	10 220	11,1	6 346	8,3
<i>Manquant</i>	6 369		6 898	
Statut tabagique				
Non-fumeur	41 857	44,9	63 130	84,5
Ancien fumeur	38 086	40,8	7 344	9,8
Fumeur actuel	13 288	14,3	4 255	5,7
<i>Manquant</i>	5 563		8 319	
Nombre de paquet-année de cigarette				
<20	28 100	69,8	8 228	86,9
20-39	9 129	22,7	1 060	11,2
40-59	2 154	5,3	141	1,5
≥60	881	2,2	41	0,4
<i>Manquant</i>	1 635		472	
Moyenne (Ecart-type)	15,8 (15,5)		9 (10,4)	

Consommation d'alcool²				
Jamais	9 067	9,8	24 259	33
Mensuelle	8 813	9,5	17 630	24
Hebdomadaire	45 123	48,8	25 492	34,6
Quotidienne	29 466	31,9	6 191	8,4
<i>Manquant</i>	6 325		9 476	
IMC (kg/m²)				
Maigre (<18,5)	503	0,6	1 798	2,7
Normal (18,5-24,9)	31 138	35,8	33 487	49,7
Surpoids (25-29,9)	41 896	48,2	22 711	33,7
Obésité (≥30)	13 364	15,4	9 336	13,9
<i>Manquant</i>	11 893		15 716	
Retraité				
Non	54 235	54,9	37 129	44,7
Oui	44 559	45,1	45 919	55,3
Durée d'affiliation MSA (en année)				
3-9	23 205	23,5	18 444	22,2
10-19	18 955	19,2	15 940	19,2
20-29	17 124	17,3	14 440	17,4
30-39	27 540	27,9	21 898	26,4
≥40	11 970	12,1	12 326	18,8
Moyenne (Ecart-type)	23,7 (13,7)		24,2 (14)	
Travail sur une exploitation agricole				
Oui	76 933	87,1	59 512	85,9
Autres activités avec expositions agricoles	2 016	2,3	220	0,3
Non	9 378	10,6	9 520	13,8
<i>Manquant</i>	10 467		13 796	

¹% : pourcentage parmi les individus où l'information est renseignée ; ²variable composite quel que soit le type de boissons parmi le cidre, la bière, le vin et les apéritifs/digestifs

B. Incidence et mortalité par cancer dans AGRICAN

L'incidence et la mortalité dans la cohorte AGRICAN ont fait l'objet de deux publications. La première, était une présentation de la cohorte ainsi qu'une présentation des causes de mortalité dans AGRICAN entre l'inclusion et 2009 (Levêque-Morlais et al., 2015). On observait globalement une sous-mortalité par cancer chez les hommes (SMR=0,67 [0,65-0,70]) et les femmes (SMR=0,76 [0,71-0,80]) d'AGRICAN, on retrouvait la même sous-mortalité chez les salariés agricoles que chez les chefs d'exploitations. Chez les hommes, la mortalité par cancer de la prostate était significativement plus faible que la population générale (SMR=0,78 [0,70-0,87]), quel que soit le statut salarié ou chef d'exploitation. La mortalité par cancer du sein chez les femmes de la cohorte était également significativement plus faible que la population générale (SMR=0,70 [0,60-0,81]), quel que soit le statut salariée ou cheffe d'exploitation. Le second article portait sur l'incidence des cancers dans AGRICAN avec un suivi de

l'inclusion jusqu'en 2011 (Lemarchand et al., 2017). Globalement, l'incidence de cancer dans la cohorte n'est pas différente de la population générale que ce soit pour les hommes (SIR=0,99 [0,97-1,01]) ou pour les femmes (SIR=0,98 [0,95-1,02]), on note cependant une légère diminution de risque de cancer chez les chefs d'exploitation quel que soit le sexe et une augmentation de risque chez les hommes salariés agricoles (SIR=1,07 [1,03-1,12]). Chez les hommes, l'incidence de cancer de la prostate est en excès par rapport à la population générale (SIR=1,07 [1,03-1,11]), en particulier parmi les hommes de la cohorte qui travaillent sur une ferme (SIR=1,07 [1,03-1,12]), et chez les salariés agricoles (SIR=1,17 [1,09-1,26]). Chez les femmes, l'incidence de cancer du sein est plus faible que dans la population générale (SIR=0,89 [0,84-0,95]), surtout chez les femmes travaillant sur une ferme (SIR=0,84 [0,79-0,91]) et quel que soit leur statut (salarié/cheffe d'exploitation). Le risque de cancer de l'ovaire n'était pas différent de la population générale (SIR=1,06 [0,89-1,24]), même s'il était non significativement plus élevé chez les femmes utilisant des pesticides sur cultures (SIR=1,28 [0,80-1,93]). Dans le bulletin d'information n°3 d'AGRICAN, étaient publiés les derniers SIR sur la période 2005-2015, le cancer de la prostate était de nouveau retrouvé en excès dans la cohorte par rapport à la population générale, chez les femmes, le cancer de l'ovaire était retrouvé en excès, contrairement au cancer du sein était retrouvé moins fréquemment chez les femmes d'AGRICAN que dans la population générale.

Partie 2. Expositions professionnelles agricoles et cancer de la prostate

A. Description de la population d'étude des hommes pour les analyses portant sur le cancer de la prostate

I. Description des cas de cancer de la prostate

Entre l'inclusion (2005-2007) et le 31 décembre 2017, nous avons identifié dans AGRICAN, 4 654 cas incidents de cancers de la prostate. Tous les cas incidents de cancer de la prostate identifiés étaient des cancers de la glande prostatique (C619), et 98% étaient des adénocarcinomes (*Tableau 26*).

Tableau 26 - Description des codes topographiques et morphologiques des cas de cancer de la prostate dans notre population d'étude

	Code	Description	N
Code topographique	C619	Glande prostatique	4 654
Codes morphologiques	81403	Adénocarcinome, SAI	4 579
	80003	Tumeur maligne, SAI	46
	85743	Adénocarcinome avec différenciation neuroendocrinienne	9
	80413	Carcinome à petites cellules, SAI	5
	85503	Adénocarcinome à cellules acineuses	3
	80103	Carcinome, SAI	3
	84803	Adénocarcinome colloïde	2
	80123	Carcinome à grandes cellules, SAI	1
	80333	Carcinome pseudosarcomateux	1
	81303	Carcinome transitionnel papillaire	1
	83233	Adénocarcinome à cellules mixtes	1
	83803	Adénocarcinome endométrioïde	1
	84813	Adénocarcinome mucipare	1
	84903	Adénocarcinome à cellules en bagues à chaton	1

L'âge au diagnostic des cas de cancers de la prostate variait entre 45 ans et 98 ans, l'âge médian au diagnostic était de 74 ans. Le nombre de cas de cancer de la prostate diagnostiqués avant 55 ans était relativement faible (5%), mais augmentait à partir de 55 ans jusqu'à la catégorie des 75-79 ans, puis diminuait de nouveau ensuite (*Figure 52*).

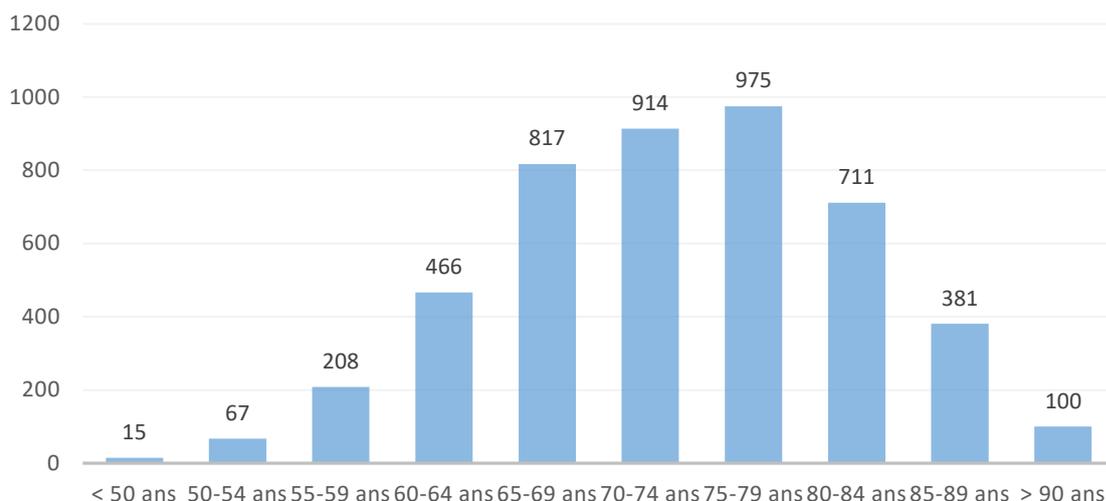


Figure 52 - Répartition des cas de cancer de la prostate selon l'âge au diagnostic par tranches d'âge de 5 ans, AGRICAN 2005-2017

Dans le cadre de la cohorte AGRICAN, nous avons inclus les personnes entre novembre 2005 et le 31 décembre 2007, pour cette analyse nous les avons suivis jusqu'en 2017, nous avons identifié les premiers cancers de la prostate en 2005, et les derniers ont été identifiés en 2017. Très peu de cas ont été identifiés en 2005 et 2006, mais l'inclusion n'était pas terminée, nous avons ensuite identifié un grand nombre de cas en 2007 (n=537), puis environ 500 cas en 2008 et 2009, puis le nombre de cas identifié par an variait entre 300 et 400 cas par ans (Figure 53).

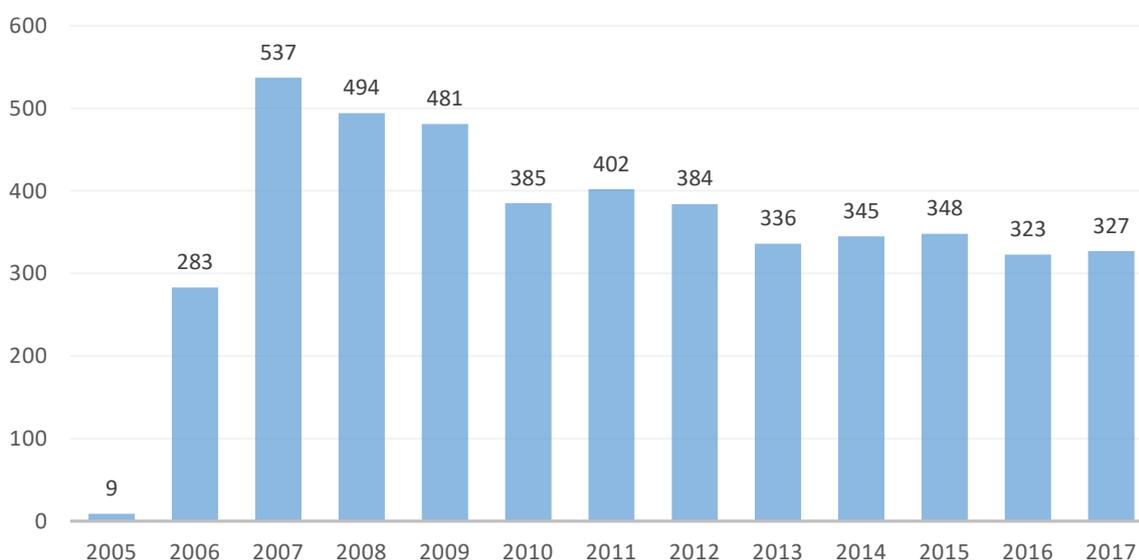


Figure 53 - Répartition du nombre de cas de cancer de la prostate par année de diagnostic

II. Description de la population d'étude

La sélection de la population d'étude pour le cancer de la prostate a été décrite dans la partie méthode (Figure 51). Parmi les 81 948 hommes de notre population, 4 166 cas de cancer de la prostate ont été

diagnostiqués jusqu'au 31 décembre 2017, les hommes étaient en moyenne âgés de 62 ans (± 16) à l'inclusion. Ils étaient 88% à être en couple au moment du remplissage du questionnaire. Le plus haut niveau d'éducation atteint par les hommes était l'enseignement primaire pour 43% et l'enseignement secondaire pour 46% tandis que seulement 11% avaient suivi un enseignement supérieur. La majorité de notre population d'étude (48%) était en surpoids (IMC entre 25 et 30) et 15% étaient obèses. Près de la moitié n'avaient jamais fumé (45%) et 14% fumaient au moment de l'inclusion. Enfin, 87% de notre population d'étude avait déjà travaillé sur une exploitation agricole au cours de sa vie. L'avancement de l'âge apparaît comme un facteur de risque de cancer de la prostate (HR=1,04 [1,03-1,05], pour 1 année d'augmentation), de même que le fait d'être en couple (HR=1,22 [1,08-1,39]). Le fait d'être obèse diminuait le risque de cancer de la prostate de (0,88 [0,80-0,98]) et le fait d'être fumeur, de 16%. Il n'y avait pas de différence de valeur de risque entre les anciens fumeurs et les fumeurs actuels, et il n'y avait pas de différence non plus selon le nombre de cigarettes fumées ou le nombre de paquets année. La consommation d'alcool était associée au cancer de la prostate, que ce soit pour une consommation mensuelle (HR=1,20 [1,04-1,38]), hebdomadaire (HR=1,15 [1,02-1,30]) ou quotidienne (HR=1,22 [1,08-1,38]). Le risque différait selon le type d'alcool avec une association positive pour la consommation de bière (HR=1,04[0,85-1,27]), ou pour la consommation de vin (HR=1,15[1,03-1,28]) et pas d'association pour la consommation d'apéritif (HR=0,89[0,64-1,25]). Avoir une en activité professionnelle sur une exploitation agricole augmentait le risque de cancer de la prostate par rapport aux hommes n'ayant pas d'activité agricole (HR=1,06 [0,96-1,18]).

Tableau 27 - Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion

		Population d'étude (N=81 948)		Modèle de Cox ¹	
		N	%	HR (IC95%)	p-value
Age	Médiane (Q1-Q3)	62 (50-75)		1,04 (1,03-1,05)	<0,0001
Situation familiale	Célibataire	9 437	11,8	Ref	
	En couple	70 427	88,2	1,22 (1,08-1,39)	0,001
	<i>Manquant</i>	2 084			
Niveau d'éducation	Primaire ou aucun	33 741	43,5	Ref	
	Secondaire	35 602	45,9	1,03 (0,97-1,11)	0,34
	Supérieur	8 190	10,6	0,97 (0,84-1,11)	0,61
	<i>Manquant</i>	4 415			
IMC (kg/m ²)	Maigre <18.5	413	0,6	0,72 (0,41-1,27)	0,26
	Normal [18.5-25[26 413	36,0	Ref	
	Surpoids [25-30[35 423	48,2	1,03 (0,96-1,11)	0,47
	Obésité ≥30	11 197	15,2	0,88 (0,80-0,98)	0,02
	<i>Manquant</i>	8 502			
Statut tabagique	N'a jamais fumé	35 486	44,9	Ref	
	A déjà fumé	43 473	55,1	0,87 (0,82-0,93)	<0,0001
	Ex fumeur	32 667	76,5	0,88 (0,83-0,94)	0,0002
	Fumeur actuel	10 037	23,5	0,81 (0,71-0,92)	0,0008
	<i>Manquant</i>	789			
	[0-4[paquet-année	7 075	16,3	0,80 (0,70-0,90)	0,0003
	[4-10[paquet-année	7 307	16,8	0,87 (0,77-0,98)	0,02
	[10-20[paquet-année	8 924	20,5	0,98 (0,81-1,00)	0,05
	≥ 20 paquet-année	10 531	24,2	0,87 (0,79-0,95)	0,003
Fumeur (durée manquante)	9 636	22,2	0,91 (0,83-1,01)	0,06	
Consommation d'alcool	Jamais/moins d'une fois par mois	7 376	9,5	Ref	
	Mensuelle	9 637	12,4	1,20 (1,04-1,38)	0,01
	Hebdomadaire	39 813	51,1	1,15 (1,02-1,30)	0,02
	Quotidienne	21 062	27,0	1,22 (1,08-1,38)	0,001
	<i>Manquant</i>	4 060			
Activité Agricole	Non agricole	8 683	10,6	Ref	
	Non agricole (avec expositions agricoles possibles)	1 910	2,3	1,05 (0,81-1,37)	0,70
	Activité agricole	71 355	87,1	1,06 (0,96-1,18)	0,23

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR < 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20 ;¹Modèle de Cox avec l'âge comme échelle de temps sauf pour étude de l'âge (délai comme échelle de temps)

III. Description des activités agricoles réalisées

Dans notre population d'étude, l'élevage le plus représenté était l'élevage de bovins (66%), environ 20% de notre population était impliquée dans l'élevage porcin, équin ou de volaille et seulement 11% avaient fait de l'élevage de moutons ou chèvres (Tableau 28). La tâche la plus fréquemment réalisée dans les élevages étaient le soin des animaux. La traite (73%) et le traitement insecticide (51%) sont deux tâches réalisées par une majorité d'éleveurs de bovins. La désinfection des locaux était une tâche fréquemment réalisée par les éleveurs de bovins, volaille, porcins et ovins.

La majorité des hommes de notre étude étaient impliqués dans la culture de prairie (61%) et 53% de la culture de blé/orge, environ 30% avaient fait de la viticulture ou de la culture de maïs, environ 20% de la culture de betterave, de l'arboriculture et de la culture de pommes de terre, 10% de la culture de pois/féverolles, colza, tabac et culture légumière en plein champs et seulement 4% de la culture sous serres (Tableau 28). Au cours de leur histoire professionnelle, les agriculteurs ne réalisaient pas qu'une seule activité, en effet ils pouvaient en réaliser plusieurs sur une même exploitation agricole simultanément ou successivement au cours de leur carrière. Dans les prairies 90% des hommes réalisaient les foins. Pour toutes les autres cultures, les tâches réalisées en majorité étaient la moisson/récolte et le semis réalisé par environ 80% des hommes. Le traitement pesticide sur maïs, blé/orge et vigne était réalisé par environ 60% des hommes travaillant dans ces cultures.

Tableau 28 - Répartition des activités agricoles et tâches réalisées dans notre population d'étude

	n	%
Elevages		
Soins des animaux	48 925	82%
Traite	36 055	59%
Désinfection des locaux	27 703	48%
Traitement insecticide	28 313	49%
Bovins	48 488	78%
Soins des animaux	44 474	92% ¹
Traite	35 391	73%
Traitement insecticide	24 715	51%
Désinfection des locaux	24 255	50%
Désinfection du matériel de traite	23 168	48%
Volaille	17 124	28%
Soins des animaux	12 574	73%
Désinfection des locaux	7 864	46%
Traitement insecticide	5 161	30%
Chevaux	15 934	26%
Soins des animaux	13 103	82%
Traitement insecticide	2 693	17%
Cochons	15 593	25%
Soins des animaux	13 366	86%
Désinfection des locaux	7 247	46%
Traitement insecticide	4 003	26%
Moutons/chèvres	8 226	13%
Soins des animaux	6 937	84%
Désinfection des locaux	2 875	35%
Traitement insecticide	2 616	32%
Traite	2 327	28%
Désinfection du matériel de traite	1 332	16%
Cultures		
Traitement de semences	20 489	47%
Utilisation de pesticides	42 316	70%
Prairie	45 701	71%
Foins	41 863	92%
Traitements herbicides	17 534	38%

Blé/orge	39 489	61%
Moissons/récoltes	32 200	82%
Semis	30 316	77%
Traitements pesticides	24 443	62%
Traitements de semences	17 665	45%
Maïs	30 744	48%
Moissons/récoltes	23 758	77%
Semis	23 244	76%
Traitements pesticides	21 406	70%
Traitements de semences	6 960	23%
Vigne	25 174	40%
Vendange/cueillette	21 106	84%
Petites façons	18 997	75%
Traitements pesticides	15 088	60%
Travail au chai	13 908	55%
Entretien des espaces verts	6 844	27%
Pommes de terre	17 450	30%
Récoltes	10 031	57%
Semis	9 234	53%
Traitements pesticides	6 523	37%
Traitements de semences	2 255	13%
Betterave	14 606	23%
Moissons/récoltes	10 955	75%
Semis	10 552	72%
Traitements pesticides	5 590	38%
Traitements de semences	2 081	14%
Arboriculture	12 968	25%
Cueillette/récoltes	8 921	69%
Taille	6 866	53%
Traitements pesticides	4 714	36%
Colza	8 747	14%
Moissons/récoltes	6 871	79%
Semis	6 869	79%
Traitements pesticides	5 829	67%
Traitements de semences	1 512	17%
Légumes en plein champs	6 564	12%
Tabac	6 646	11%
Cueillette/récoltes	5 412	81%
Semis	5 254	79%
Traitements pesticides	3 429	52%
Tournesol	6 936	11%
Semis	5 460	79%
Moissons/récoltes	5 131	74%
Traitements pesticides	4 929	71%
Traitements de semences	988	14%
Pois/féverolles	5 995	10%
Moissons/récoltes	4 699	78%
Semis	4 265	71%
Traitements pesticides	3 495	58%
Traitements de semences	1 852	31%
Culture sous serres	3 108	6%

¹% : calculé parmi les hommes réalisant l'activité agricole considérée

Nous avons mené une analyse des corrélations entre activités agricoles (oui/non) chez les agriculteurs de notre population d'étude (*Tableau 29*). Les plus fortes corrélations observées étaient des corrélations modérées à fortes, la plus forte était observée entre l'élevage de bovins et la culture de prairie ($V=0,62$), les autres corrélations concernaient la culture de blé/orge et de maïs ($V=0,57$), la culture de blé/orge et de prairie ($V=0,46$), la culture de colza et de tournesol ($V=0,44$), l'élevage de bovins et la culture de blé/orge ($V=0,42$), et la culture de pommes de terre et de betteraves ($V=0,41$).

Tableau 29 - Matrice des corrélations entre activités chez les hommes dans notre population d'étude (n= 71 355)

	Bovin	Volaille	Chevaux	Cochon	Mouton /Chèvre	Prairie	Blé/ orge	Maïs	Vigne	Pommes De terre	Betteraves	Arboriculture	Colza	Tabac	Légumes plein champs	Tournesol	Pois/Feveroles	Culture sous serres	
Bovin	1																		
Volaille	0,14	1																	
Chevaux	0,15	0,3	1																
Cochon	0,23	0,39	0,36	1															
Mouton/Chèvre	0,08	0,19	0,14	0,19	1														
Prairie	0,62	0,14	0,16	0,18	0,11	1													
Blé/orge	0,42	0,15	0,12	0,22	0,08	0,46	1												
Maïs	0,34	0,06	-0,04	0,09	0,03	0,38	0,57	1											
Vigne	-0,14	0,06	0,07	0,02	0,01	-0,13	-0,15	-0,1	1										
Pommes de terre	0,17	0,28	0,31	0,32	0,11	0,16	0,27	0,04	0,04	1									
Betterave	0,19	0,16	0,28	0,28	0,07	0,2	0,38	0,16	-0,07	0,41	1								
Arboriculture	0,05	0,2	0,18	0,19	0,08	0,05	0,04	-0,01	0,06	0,27	0,14	1							
Colza	0,08	0,06	0,02	0,08	0,05	0,11	0,31	0,29	-0,06	0,08	0,19	0,01	1						
Tabac	0,08	0,09	0,05	0,1	0,02	0,07	0,13	0,15	0,12	0,11	0,07	0,11	0,06	1					
Légumes plein champs	-0,03	0,06	0,06	0,06	0,04	-0,03	0,05	0,02	-0,01	0,29	0,14	0,09	0,05	0,03	1				
Tournesol	0,06	0,05	-0,04	0,003	0,05	0,1	0,27	0,3	0,03	-0,05	0	-0,03	0,44	0,11	0,16	1			
Pois/feveroles	0,05	0,04	0,03	0,07	0,07	0,07	0,24	0,19	-0,08	0,12	0,27	0,004	0,35	0,03	0,12	0,2	1		
Culture sous serres	-0,13	-0,01	-0,02	-0,02	-0,001	-0,14	-0,11	-0,07	-0,01	0,07	-0,03	0,05	-0,02	0,02	0,37	-0,01	-0,005	1	

Légende : les coefficients de Cramer ont été colorés en jaune, les nuances représentent la force de la corrélation. Entre 0 et 0,20 : absence de corrélation, 0,20-0,40 corrélation faible, 0,40-0,60 corrélation modérée, 0,60-0,80 corrélation forte et >0,80 corrélation très forte.

Dans le questionnaire d'inclusion, pour chaque élevage et chaque culture étaient proposées de 2 à 5 tâches, les plus couramment effectuées ou pour lesquelles des hypothèses d'exposition, à des nuisances chimiques en général, pouvaient être émises, afin de récolter l'information des tâches réalisées selon les activités. La figure ci-dessous (Figure 54) représente le nombre de tâches réalisées par les hommes selon l'élevage dans lequel ils étaient impliqués. Pour l'élevage de bovins, 5 tâches étaient proposées dans le questionnaire, 29% des individus réalisaient les 5 tâches, 23% en réalisaient deux et 17% n'en réalisaient qu'une seule. Pour l'élevage de volailles, 3 tâches étaient possibles, les hommes réalisaient en majorité 1 tâche (37%), ou 3 tâches (25%). Pour l'élevage de cochons 3 tâches étaient également proposées et la plupart des hommes réalisaient une seule tâche (45%). Pour les chevaux, sur 2 tâches possibles, la plupart des hommes ont rapporté ne faire qu'une seule tâche (69%). Pour l'élevage de moutons/chèvres, qui était l'élevage le moins courant dans notre population, 5 tâches étaient possibles, seulement 8% faisaient les 5 tâches et 41% qu'une seule tâche. Quel que soit l'élevage, la tâche la plus couramment effectuée était les soins aux animaux (80-90%).

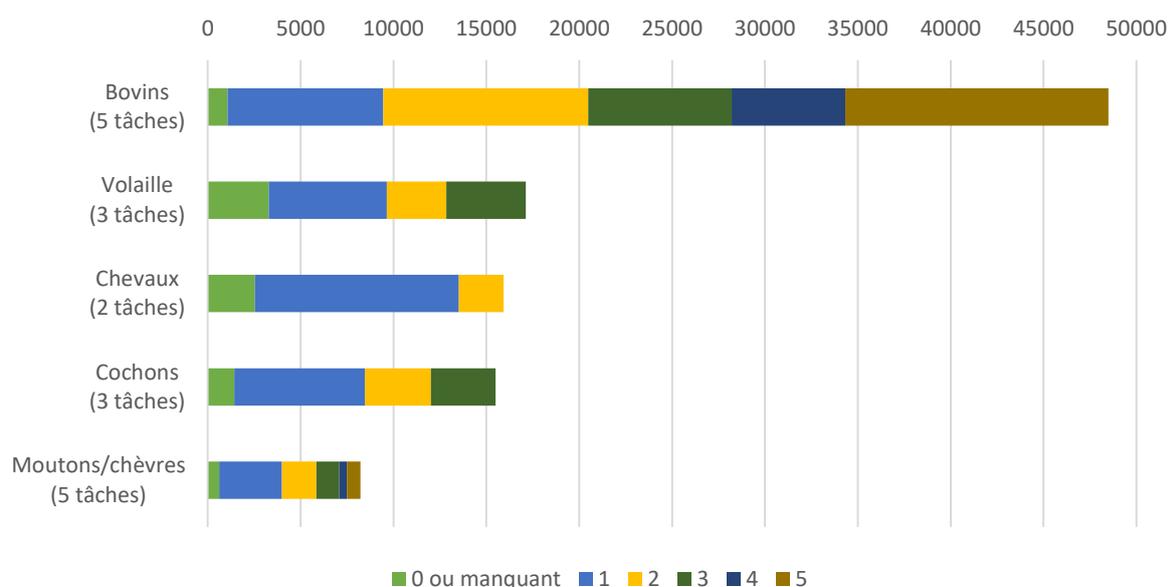


Figure 54 - Nombre de tâches effectuées selon l'élevage

Concernant les cultures, la figure ci-dessous (Figure 55) représente le nombre de tâches effectuées par les hommes pour chaque culture. Les hommes ayant fait de la culture de prairie avaient deux tâches proposées, la majorité a déclaré ne faire qu'une seule tâche (61%), la tâche effectuée en très grande majorité en culture de prairie était les foins (92% des hommes cultivant des prairies). Pour les cultures de blé/orge et maïs, 4 tâches étaient proposées, la majorité des hommes ont déclaré faire 3 ou 4 tâches pour ces cultures. La viticulture était la seule activité de culture à avoir 5 tâches proposées, la majorité des hommes ont déclaré en faire 3 (21%), 4 (26%) ou 5 (18%). Les cultivateurs de pommes de terre qui avaient déclaré faire au moins une tâche en faisaient 3 en majorité (26%) sur 4 tâches

proposées, il y avait également la possibilité pour cette culture de préciser d'autres tâches dans un champ spécial. Les cultivateurs de betteraves pouvaient cocher jusqu'à 4 tâches, une grande partie des hommes ont déclaré en effectuer 2 (35%). Pour les cultures de colza, tournesol et pois/févroles, 4 tâches étaient proposées, les pourcentages étaient assez équilibrés quant au nombre de tâches réalisées, la majorité déclaraient en réaliser 3. Pour la culture de tabac, il y avait 3 tâches possibles et la majorité des hommes ont déclaré faire 3 tâches (46%). Pour toutes les cultures à part la culture de tournesol, la tâche majoritairement effectuée était la moisson/récolte/cueillette (entre 50 et 80%). Pour la culture de tournesol, la tâche la plus couramment effectuée était le semis et les moissons/récoltes (79% et 74%).

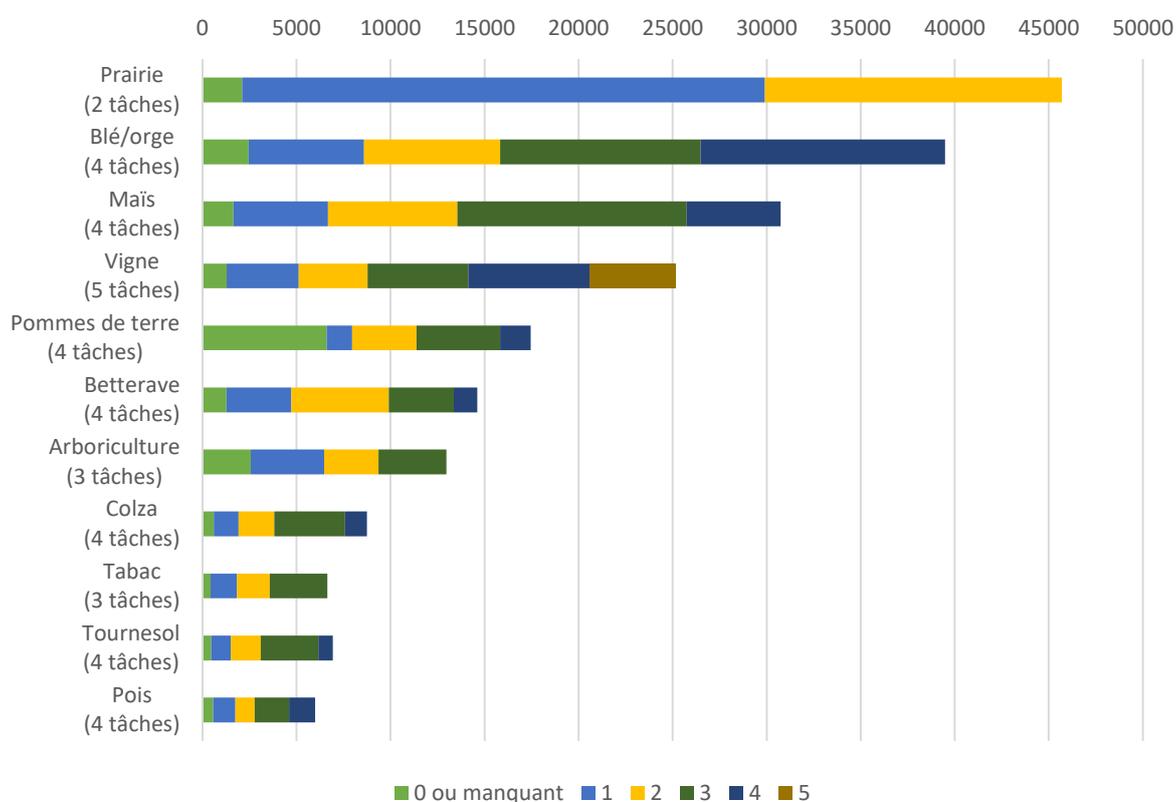


Figure 55 - Nombre de tâches effectuées selon la culture

B. Associations entre activités agricoles et risque de cancer de la prostate (2005-2017)

Dans le cadre de la thèse précédente sur les facteurs de risque de cancer hormono-dépendants en population agricole au sein de la cohorte AGRiculture et CANcer, un article a été publié sur le risque de cancer de la prostate (Lemarchand et al., 2016). Dans cette précédente analyse, les hommes étaient suivis de l'inclusion (2005-2007) jusqu'au 31 décembre 2009, et 1 672 cas de cancer de la prostate avaient été identifiés. Le risque de cancer de la prostate était plus élevé chez les agriculteurs, (HR=1,50 [0,89-1,24]). Le risque de cancer de la prostate était augmenté pour les agriculteurs impliqués dans l'élevage de bovins (HR=1,16 [0,99-1,36]), dans l'élevage de cochons (HR=1,10 [0,97-1,24]) et de volailles (HR=1,08 [0,96-1,22]). Les agriculteurs impliqués dans les cultures de prairies (HR=1,16 [1,01-1,33]), de pois/féveroles (HR=1,11 [0,98-1,25]) et de tabac (HR=1,17 [0,99-1,38]) avaient un risque plus élevé de cancer de la prostate. Un focus avait été réalisé sur les éleveurs de bovins, qui était l'élevage avec le risque le plus élevé. Le risque était significativement plus élevé pour les éleveurs de bovins qui faisaient de la traite de plus de 150 bovins (HR=1,97 [1,01-3,86]) et qui en désinfectaient les équipements (HR=1,15 [0,96-1,37]), et également pour ceux qui utilisaient des insecticides sur les bovins (HR=1,20 [1,01-1,42]) et pour ceux qui désinfectaient les bâtiments d'élevages (HR=1,21 [1,02-1,44]). Certaines tâches effectuées dans les cultures augmentaient également le risque de cancer de la prostate. C'était notamment le cas pour la culture de prairie, où faire les foins augmentait le risque de cancer de la prostate, en particulier pour les prairies de plus de 60 hectares (HR=1,52 [1,10-2,09]). On trouvait également des augmentations de risque en lien avec la culture de blé/orge, pour le traitement de semences (HR=1,16 [1,01-1,34]), l'utilisation de pesticides (HR=1,17 [1,03-1,34]) et la récolte pendant plus de 40 ans (HR=1,27 [1,02-1,58]). Pour la culture de tabac, les agriculteurs impliqués dans les tâches de semis (HR=1,26 [1,06-1,51]) et récolte (HR=1,29 [1,08-1,54]) avaient un risque de cancer de la prostate qui était augmenté de presque 30%. Enfin, le fait d'utiliser des pesticides en arboriculture, sur plus de 25 hectares doublait le risque de cancer de la prostate (HR=2,28 [1,08-4,80]).

Dans notre analyse avec un suivi nettement plus long (8 années), 83% avaient déclaré avoir une activité sur une exploitation agricole, et avaient un risque plus élevé de cancer de la prostate que les personnes ne travaillant pas sur une exploitation agricole (HR=1,06 [0,96-1,18]). Les valeurs de risques pour les 5 élevages et 13 cultures sont présentées dans le tableau 29.

Pour l'élevage de bovins, qui est l'élevage le plus représenté, il y avait un risque plus élevé de cancer de la prostate (HR=1,10 [1,01-1,21]). Pour les élevages de moutons/chèvres, cochons, chevaux et volaille il n'y avait pas d'association avec le cancer de la prostate, contrairement aux éleveurs de chevaux (HR=1,07 [0,99-1,15]). Pour les activités de cultures, une augmentation de risque de cancer de la prostate était observée chez les agriculteurs travaillant dans les prairies (HR=1,12 [1,04-1,22]) et une diminution de risque chez les viticulteurs (HR=0,92 [0,86-0,99]). Les associations retrouvées avec une durée de suivi plus longue de 8 années semblent donc se confirmer pour l'effet des activités agricoles.

Nous avons exploré les risques pour les activités et tâches agricoles avec 8 ans de suivi supplémentaire, les calculs de risques pour les durées, surfaces et nombre d'animaux ont été analysés uniquement pour l'élevage de bovins, et certaines cultures pour lesquels le risque de l'activité et/ou de la tâche étaient modifiés.

I. Analyses principales

1. Elevages et des tâches associées

Les risques associés aux tâches effectuées dans les activités d'élevage (sauf élevage de bovins) sont présentés dans le Tableau 29.

Seule une légère augmentation de risque était observée pour les éleveurs de **chevaux**, en particulier ceux impliqués dans le soin des animaux (HR=1,07 [0,99-1,16]), sans effet durée (HR_{≥40ans}=1,04 [0,75-1,45]), ou effet du nombre de chevaux (HR_{≥15}=0,82 [0,54-1,25]). Une légère diminution du risque pour les éleveurs réalisant la traite des **brebis/chèvres** (HR=0,88 [0,72-1,07]), sans effet de la durée

d'élevage ($HR_{\geq 20\text{ans}} = 1,19 [0,76-1,87]$) ou du nombre d'animaux ($HR_{\geq 400} = 0,98 [0,25-3,93]$). Globalement il n'y avait pas d'association entre cancer de la prostate et les autres élevages, comme c'était le cas dans l'analyse précédente avec une date de point antérieure (Lemarchand et al., 2016).

Tableau 30 - Lien entre prostate et activités d'élevage - AGRICAN (2005-2017)

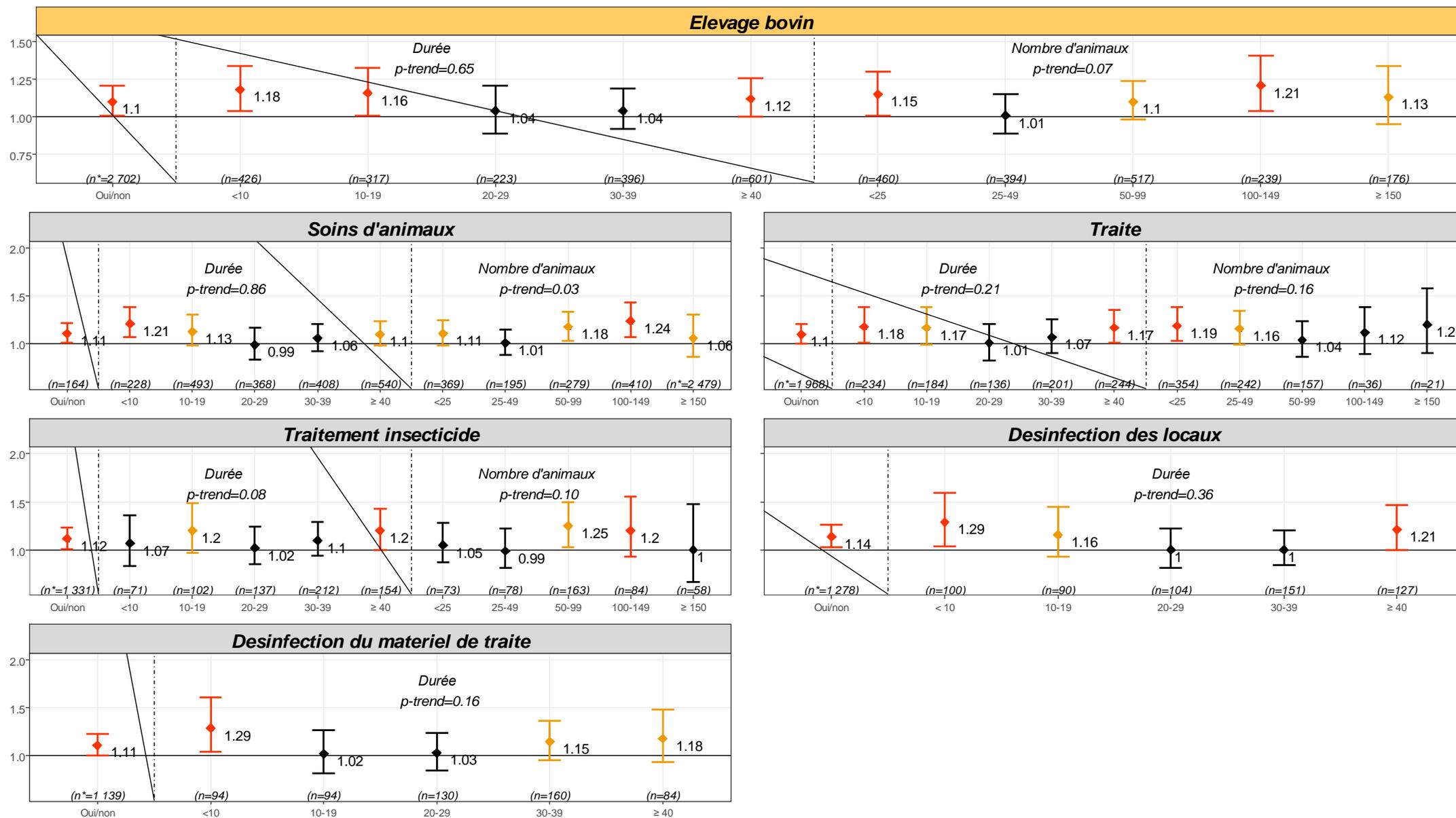
Elevages et tâches associées	N cas	HR (IC95%)	P-value
Volailles	961	1,01 (0,94-1,09)	0,79
Soins d'animaux	682	0,99 (0,91-1,08)	0,77
Traitement insecticides	270	1,00 (0,88-1,14)	0,97
Désinfection des locaux	411	0,98 (0,88-1,09)	0,73
Chevaux	1007	1,07 (0,99-1,15)	0,09 ⁺
Soins d'animaux	838	1,07 (0,99-1,16)	0,09 ⁺
Traitement insecticides	155	1,02 (0,86-1,20)	0,83
Cochons	890	1,00 (0,93-1,08)	0,97
Soins d'animaux	768	1,00 (0,92-1,09)	0,99
Traitement insecticides	214	0,98 (0,85-1,13)	0,81
Désinfection des locaux	406	1,00 (0,90-1,11)	0,97
Moutons/chèvres	462	1,04 (0,94-1,14)	0,49
Soins d'animaux	373	0,99 (0,89-1,11)	0,92
Traite	103	0,88 (0,72-1,07)	0,19 ⁺
Traitement insecticides	146	1,05 (0,89-1,24)	0,55
Désinfection des locaux	156	1,02 (0,87-1,20)	0,83
Désinfection du matériel de traite	62	0,97 (0,75-1,24)	0,79

HR > 1 et P < 0,05 ; HR > 1 et p < 0,20 ; HR < 1 et p < 0,05 ; HR < 1 et P < 0,20

Un focus sur l'élevage de **bovins** est présenté dans la Figure 56. L'activité d'élevage de bovins était associée à une augmentation de risque de cancer de la prostate ($HR=1,10 [1,01-1,21]$), qui se retrouvait pour les hommes ayant fait de l'élevage bovin pendant moins de 10 ans ($HR=1,18 [1,04-1,34]$) ou pendant plus de 40 ans ($HR=1,12 [1,00-1,26]$). Les éleveurs de bovins impliqués dans les 5 tâches étudiées (soins d'animaux, traite, traitement insecticides, désinfection des locaux, désinfection du matériel de traite) avaient un risque augmenté de cancer de la prostate. Pour les tâches de traite ($HR=1,17 [1,01-1,36]$), d'utilisation d'insecticides ($HR=1,20 [1,00-1,43]$) et de désinfection des locaux ($HR=1,21 [1,00-1,47]$), le risque de cancer de la prostate était plus élevé pour les hommes ayant fait

ces tâches pendant plus de 40 ans. On pouvait également observer des augmentations de risques pour les tâches de traite (HR=1,18[1,01-1,38]), de désinfection du matériel de traite (HR=1,29 [1,04-1,61]), de désinfection des locaux (HR=1,29 [1,04-1,59]) et de soins d'animaux (HR=1,21 [1,07-1,38]) pour les hommes ayant fait ces tâches moins de 10 ans.

Afin d'affiner ces associations, une analyse par décennie d'exposition a été conduite (Tableau 31). Le risque de cancer de la prostate était significativement augmenté chez les éleveurs de bovins qui étaient éleveurs dans les années 1950 (HR=1,15 [1,04-1,28]) et 1960 (HR=1,13[1,03-1,25]), le risque était ensuite toujours légèrement augmenté mais de façon plus faible et non statistiquement significative. On retrouve la même tendance pour les 5 tâches étudiées en élevage de bovins. En revanche, les risques plus élevés, pour l'activité et pour les tâches, pour les personnes en activité plus de 40 ans l'étaient pour toute les décennies, et l'effet nombre d'animaux n'était significatif que pour l'utilisation d'insecticides dans les années 1950 (HR=2,18 [1,04-4,60]).



*n=nombre de cas

Figure 56 - Présentation des risques de cancers de la prostate liés à l'élevage bovins et aux tâches associées - AGRICAN (2005-2017)

Tableau 31 – Effet des tâches en élevage bovin selon les décennies sur le cancer de la prostate (2005-2017)

Activités/tâches	Années 1950		Années 1960		Années 1970		Années 1980		Années 1990		Années 2000	
	N ¹	HR (IC95%)										
Bovin	1 212	1,15 (1,04-1,28)	1 566	1,13 (1,03-1,25)	1 382	1,09 (0,99-1,20)	1 221	1,07 (0,96-1,18)	939	1,04 (0,94-1,16)	417	1,04 (0,91-1,18)
≥40 ans	481	1,11 (0,98-1,26)	601	1,14 (1,01-1,28)	601	1,12 (1,00-1,26)	598	1,12 (0,99-1,26)	500	1,11 (0,98-1,26)	226	1,19 (1,02-1,39)
≥150 animaux	34	1,03 (0,73-1,46)	75	1,08 (0,85-1,37)	91	1,00 (0,80-1,25)	95	1,02 (0,82-1,26)	87	1,01 (0,81-1,27)	61	1,04 (0,80-1,36)
Soins d'animaux	1 108	1,14 (1,02-1,26)	1 425	1,13 (1,02-1,24)	1 256	1,08 (0,98-1,20)	1 112	1,06 (0,95-1,17)	858	1,03 (0,93-1,15)	391	1,04 (0,91-1,18)
≥40 ans	118	1,16 (0,95-1,42)	212	1,21 (1,03-1,41)	239	1,15 (0,99-1,34)	247	1,16 (0,99-1,34)	223	1,17 (1,00-1,37)	116	1,30 (1,06-1,59)
≥150 animaux	29	0,99 (0,68-1,45)	69	1,11 (0,86-1,42)	81	0,99 (0,78-1,25)	89	1,04 (0,83-1,31)	80	1,02 (0,80-1,29)	57	1,05 (0,80-1,39)
Traite	564	1,19 (1,05-1,34)	810	1,17 (1,05-1,31)	711	1,11 (0,99-1,24)	595	1,08 (0,96-1,21)	449	1,08 (0,95-1,22)	212	1,08 (0,92-1,27)
≥40 ans	94	1,28 (1,03-1,60)	148	1,26 (1,05-1,51)	165	1,22 (1,02-1,45)	169	1,22 (1,03-1,45)	159	1,27 (1,07-1,52)	81	1,39 (1,10-1,75)
≥150 animaux	19	1,55 (0,98-2,45)	36	1,36 (0,97-1,91)	41	1,18 (0,86-1,63)	47	1,37 (1,02-1,85)	41	1,32 (0,96-1,81)	27	1,29 (0,88-1,91)
Utilisation d'insecticides	1 331	1,12 (1,01-1,23)	503	1,19 (1,05-1,34)	557	1,11 (0,99-1,25)	535	1,09 (0,96-1,22)	448	1,06 (0,94-1,20)	234	1,10 (0,94-1,28)
≥40 ans	107	1,17 (0,95-1,45)	154	1,22 (1,02-1,46)	154	1,21 (1,01-1,44)	154	1,21 (1,01-1,45)	138	1,21 (1,01-1,46)	79	1,40 (1,10-1,77)
≥150 animaux	7	2,18 (1,04-4,60)	15	1,24 (0,74-2,07)	21	0,99 (0,64-1,53)	24	1,06 (0,70-1,59)	21	0,97 (0,63-1,50)	15	0,95 (0,57-1,59)
Désinfection des locaux	1 278	1,14 (1,03-1,26)	441	1,20 (1,05-1,36)	457	1,10 (0,98-1,25)	421	1,08 (0,95-1,22)	334	1,04 (0,91-1,19)	173	1,06 (0,89-1,26)
≥40 ans	78	1,23 (0,97-1,56)	116	1,26 (1,03-1,54)	117	1,24 (1,02-1,52)	118	1,25 (1,03-1,53)	106	1,26 (1,02-1,55)	62	1,48 (1,13-1,92)
Désinfection du matériel de traite	1 139	1,11 (1,00-1,23)	405	1,21 (1,06-1,37)	479	1,13 (1,00-1,28)	428	1,09 (0,96-1,24)	335	1,07 (0,94-1,23)	170	1,13 (0,95-1,35)
≥40 ans	51	1,18 (0,88-1,57)	74	1,22 (0,96-1,55)	77	1,23 (0,97-1,57)	77	1,23 (0,97-1,56)	70	1,25 (0,98-1,61)	43	1,53 (1,12-2,09)

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

2. Cultures et des tâches associées

Les risques de cancer de la prostate associés aux activités pour les grandes cultures (prairies, blé/orge, maïs, pommes de terre, betterave, colza, tournesol, pois/fèves) sont présentés dans le Tableau 32. Nous n'avons pas observé d'association entre le travail dans les cultures de maïs, pommes de terre, betteraves, colza ou pois/fèves et le risque de cancer de la prostate. Une augmentation de risque de cancer de la prostate était observée pour les hommes faisant de la culture en **prairies**, plus particulièrement ceux réalisant les foins (HR=1,13 [1,04-1,23]), avec un effet augmenté pour ceux faisant les foins sur plus de 60 hectares (HR=1,23 [1,01-1,50]) ou pendant plus de 40 ans (HR=1,13 [1,01-1,28]). Le risque de cancer de la prostate était également augmenté pour les hommes utilisant des herbicides sur prairies (HR=1,09 [0,99-1,20]) sans effet de la durée d'utilisation ou du nombre d'hectares sur lesquels ont été appliqués les herbicides. La culture de **blé/orge** était associée à une augmentation de risque de cancer de la prostate (HR=1,06 [0,99-1,14]), plus particulièrement pour les hommes réalisant le traitement de semences (HR=1,14 [1,05-1,24]). Mais également chez ceux qui utilisaient des pesticides (HR=1,08 [1,00-1,17]), avec un risque renforcé pour les hommes ayant utilisé des pesticides pendant plus de 40 ans (HR=1,27 [1,08-1,48]) et réalisaient la récolte du blé/orge (HR=1,08 [1,01-1,17]), avec un effet de la durée (HR_{≥40 ans}=1,20 [1,05-1,37]). Le risque de cancer de la prostate était également légèrement augmenté chez les hommes réalisant le semis de blé/orge (HR=1,07 [0,99-1,15]), avec un effet de la durée (HR_{≥40 ans}=1,17 [1,02-1,34]). Les hommes ayant travaillé plus de 30 ans dans la culture de **tournesol** avaient un risque augmenté de cancer de la prostate (HR=2,11 [1,25-3,57]). Dans cette culture, les hommes réalisant le semis, l'application de pesticides et la récolte pendant plus de 30 ans avaient également un risque augmenté (HR_{semis ≥30 ans}=1,70 [1,23-2,37] ; HR_{pesticides ≥30 ans}=1,56 [1,08-2,25] ; HR_{récolte ≥30 ans}=1,74 [1,23-2,45]) avec une tendance statistiquement significative pour la durée.

Tableau 32 - Lien entre cancer de la prostate et activités de grandes cultures - AGRICAN (2005-2017)

Grandes cultures et tâches associées	N cas	HR (IC95%)	P-value
Prairies	2539	1,12 (1,04-1,22)	<0,01
≥ 40 ans	515	1,11 (0,99-1,24)	0,07

≥ 60 ha	126	1,15 (0,95-1,38)	0,16
Utilisation d'herbicides	882	1,09 (0,99-1,20)	0,09
≥ 40 ans	110	1,04 (0,85-1,27)	0,74
≥ 60 ha	50	1,13 (0,85-1,51)	0,39
Foins	2327	1,13 (1,04-1,23)	<0,01
≥ 40 ans	463	1,13 (1,01-1,28)	0,03
≥ 60 ha	116	1,23 (1,01-1,50)	0,04
Blé/orge	2130	1,06 (0,99-1,14)	0,09
≥ 40 ans	329	1,11 (0,98-1,26)	0,09
≥ 70 ha	69	0,93 (0,73-1,18)	0,53
Traitement de semences	1033	1,14 (1,05-1,24)	<0,01
≥ 40 ans	149	1,16 (0,98-1,38)	0,08
Semis	1607	1,07 (0,99-1,15)	0,07
≥ 40 ans	247	1,17 (1,02-1,34)	0,03
≥ 60 ha	53	0,83 (0,63-1,10)	0,2
Utilisation de pesticides	1296	1,08 (1,00-1,17)	0,05
≥ 40 ans	178	1,27 (1,08-1,48)	0,004
≥ 60 ha	56	1,01 (0,78-1,33)	0,92
Récolte	1755	1,08 (1,01-1,17)	0,03
≥ 40 ans	258	1,20 (1,05-1,37)	0,009
≥ 80 ha	54	1,00 (0,76-1,31)	0,99
Maïs	1569	1,02 (0,95-1,09)	0,57
Traitement de semences	385	0,98 (0,87-1,09)	0,66
Semis	1168	1,02 (0,95-1,10)	0,57
Utilisation de pesticides	1106	1,03 (0,96-1,11)	0,41
Récolte	1208	1,04 (0,96-1,12)	0,35
Pommes de terre	1002	0,98 (0,90-1,05)	0,53
Traitement de semences	121	1,00 (0,83-1,20)	0,99
Semis	547	1,02 (0,93-1,12)	0,67
Utilisation de pesticides	364	0,97 (0,86-1,08)	0,56
Récolte	1208	1,04 (0,96-1,12)	0,35
Betteraves	860	1,02 (0,94-1,10)	0,63
Traitement de semences	124	1,03 (0,86-1,23)	0,76
Semis	646	1,05 (0,96-1,14)	0,31
Utilisation de pesticides	293	0,99 (0,87-1,11)	0,83
Récolte	657	1,05 (0,96-1,14)	0,28
Colza	401	0,99 (0,89-1,10)	0,85
Traitement de semences	67	0,89 (0,70-1,14)	0,36
Semis	328	1,04 (0,93-1,17)	0,47
Utilisation de pesticides	269	1,02 (0,90-1,15)	0,8
Récolte	319	1,03 (0,91-1,15)	0,65
Tournesol	352	1,08 (0,97-1,21)	0,17
≥ 30 ans	27	2,11 (1,25-3,57)	0,005
≥ 40 ha	16	1,16 (0,71-1,89)	0,56
Traitement de semences	46	0,92 (0,69-1,23)	0,56
Semis	290	1,15 (1,02-1,30)	0,03
≥ 30 ans	36	1,70 (1,23-2,37)	<0,01
≥ 20 ha	13	1,21 (0,70-2,08)	0,50
Utilisation de pesticides	263	1,14 (1,00-1,29)	0,05
≥ 30 ans	29	1,56 (1,08-2,25)	0,02
≥ 20 ha	14	1,37 (0,81-2,32)	0,24
Récolte	266	1,13 (1,00-1,29)	0,05
≥ 30 ans	33	1,74 (1,23-2,45)	<0,01
≥ 20 ha	6	0,75 (0,34-1,68)	0,49
Pois/féverolles	272	0,98 (0,86-1,11)	0,71
Traitement de semences	93	1,09 (0,88-1,34)	0,43
Semis	186	0,97 (0,84-1,13)	0,7
Utilisation de pesticides	155	0,97 (0,82-1,14)	0,68
Récolte	202	0,94 (0,82-1,09)	0,42

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p<0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

Les risques de cancers de la prostate en lien avec les autres activités de culture (Vigne, arboriculture, tabac, légumes plein champs et serres) sont présentés dans le Tableau 33. Il n’y avait pas d’association entre le cancer de la prostate et le maraîchage en champs ou les cultures sous serres. La culture de **vigne** est la seule activité agricole pratiquée montrant une diminution de risque de cancer de la prostate (HR=0,92 [0,86-0,99]). Sur la culture de vigne, il y avait également 3 tâches qui présentaient une diminution de risque de cancer de la prostate : les petites façons correspondant à des tâches de réentrée (HR=0,90 [0,83-0,97]), les vendanges (HR=0,93 [0,86-1,00]) et le travail au chai (HR=0,90 [0,83-0,99]). En **arboriculture**, les hommes réalisant la récolte (HR=1,15 [1,04-1,26]) ou l’application de pesticides (HR=1,14[1,00-1,29]) avaient un risque plus élevé de cancer de la prostate, en particulier sur des surfaces de plus de 25 hectares (HR=1,44 [0,84-2,48]). La pratique de la culture de **tabac** était associée au risque de cancer de la prostate (HR=1,08 [0,97-1,20]), y compris pour les tâches de semis (HR=1,10 [0,98-1,24]) et l’application de pesticides (HR= 1,12 [0,97-1,29]). Les hommes récoltant le tabac avaient un risque augmenté de cancer de la prostate (HR=1,14 [1,01-1,27]), mais sans effet durée ou surface.

Tableau 33 - Lien entre cancer de la prostate et les autres activités de cultures - AGRICAN (2005-2017)

Autres cultures et tâches associées	N cas	HR (IC95%)	P-value
Vigne	1251	0,92 (0,86-0,99)	0,02
≥ 40 ans	255	0,99 (0,87-1,13)	0,89
≥ 60 ha	31	0,89 (0,62-1,26)	0,45
Tâches de ré-entrée	917	0,90 (0,83-0,97)	0,01
≥ 40 ans	199	1,00 (0,87-1,16)	0,97
≥ 60 ha	14	0,82 (0,48-1,39)	0,46
Utilisation de pesticides	754	0,94 (0,87-1,03)	0,17
≥ 40 ans	129	1,15 (0,96-1,37)	0,13
≥ 60 ha	20	0,94 (0,61-1,47)	0,80
Vendanges	1057	0,93 (0,86-1,00)	0,04
≥ 40 ans	177	1,01 (0,86-1,18)	0,93
Travail au chai	651	0,90 (0,83-0,99)	0,02
≥ 40 ans	109	1,02 (0,84-1,24)	0,85
Entretien d’espaces verts	308	1,01 (0,89-1,14)	0,89
Arboriculture	761	1,08 (1,00-1,18)	0,06
≥ 40 ans	87	1,04 (0,84-1,29)	0,74
≥ 25 ha	29	1,42 (0,98-2,04)	0,06
Taille	383	1,05 (0,94-1,17)	0,38
Utilisation de pesticides	287	1,14 (1,00-1,29)	0,04
≥ 40 ans	25	1,13 (0,76-1,67)	0,56
≥ 25 ha	13	1,44 (0,84-2,48)	0,19
Récolte	554	1,15 (1,04-1,26)	<0,01
≥ 40 ans	71	1,08 (0,85-1,37)	0,53
≥ 25 ha	17	1,23 (0,76-1,99)	0,39

Tabac	383	1,08 (0,97-1,20)	0,18
≥ 40 ans	21	0,89 (0,58-1,37)	0,6
≥ 5 ha	17	0,66 (0,41-1,06)	0,1
Semis	319	1,10 (0,98-1,24)	0,1
≥ 40 ans	20	0,97 (0,62-1,50)	0,88
≥ 5 ha	14	0,80 (0,48-1,36)	0,44
Utilisation de pesticides	205	1,12 (0,97-1,29)	0,12
≥ 40 ans	10	1,08 (0,58-2,00)	0,82
≥ 5 ha	7	0,96 (0,46-2,02)	0,92
Récolte	327	1,14 (1,01-1,27)	0,03
≥ 40 ans	15	0,97 (0,59-1,62)	0,91
≥ 5 ha	6	0,54 (0,24-1,21)	0,13
Légumes plein champs	322	0,93 (0,83-1,05)	0,24
Serres	146	1,01 (0,86-1,19)	0,9

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

II. Analyses de sensibilité

Nous avons effectué trois analyses de sensibilité pour toutes les activités et tâches en oui/non et pour les résultats principaux sur les durées, nombre d'animaux et surfaces des cultures (*Annexe 3*). La première analyse de sensibilité consistait à changer la référence par les personnes ne travaillant pas sur une exploitation agricole, globalement il n'y avait aucun changement de résultat (aucune variation de plus de 20%) avec cette nouvelle population de référence, sauf pour la durée de la culture de tournesol pendant plus de 40 ans, qui passait d'un risque à 2,11 à un risque à 1,29. La seconde et la troisième analyses de sensibilité consistaient à retirer les cancers de la prostate prévalents de la population des non-cas, et de retirer les cancers prévalents quel que soit le cancer des non-cas, les résultats suite à ces deux analyses de sensibilité ne changeaient pas de façon significative (aucune variation de plus de 20%), sauf pour 3 associations, de nouveau la culture de tournesol pendant plus de 40 ans, sans impacter le sens de l'association, et l'utilisation de pesticides et la récolte en arboriculture sur plus de 25ha où la valeur du risque était diminuée de 49% et 30%, abaissant le risque en dessous de 1 et le rendant non significatif.

*Synthèse lien entre cancer de la prostate et activités et tâches agricoles (Figure 57): Avec un suivi de 8 ans supplémentaires, nous avons pu diagnostiquer environ 2 500 cas de cancer de la prostate supplémentaires. Ceci nous permet plus de robustesse dans les modèles, notamment sur des activités/tâches pour lesquelles peu d'homme avec un cancer de la prostate étaient exposés. Pour les élevages, tout comme dans l'article Lemarchand, 2016, nous avons retrouvé un risque significativement plus élevé chez les éleveurs **bovins**. Nous avons étudié plus précisément les expositions pour cet élevage en analysant les risques par décennies, et il apparaît que le risque est plus élevé en particulier pour les éleveurs dans les années 1950 et 1960, le risque augmente également si la durée de cette activité est supérieure ou égale à 40 ans, et ce, quelles que soient les tâches effectuées. Le fait de s'occuper de la désinfection des locaux quel que soit l'élevage, augmentait le risque de cancer de la prostate (HR=1,12 [1,04-1,20]). L'élevage de **chevaux** était également associé à une légère augmentation de risque de cancer de la prostate. Les autres activités d'élevage n'étaient pas associées au risque de développer un cancer de la prostate. Pour les cultures, nous retrouvons également comme dans l'analyse précédente le risque de cancer de la prostate augmenté avec l'activité de **prairies**, en particulier pour les agriculteurs effectuant les foins sur plus de 60 ha, nous retrouvons également les risques vus sur la culture de **tabac**, de **blé** et en **arboriculture**. Deux nouvelles cultures ont été associées au cancer de la prostate, la culture de **tournesol**, en particulier pour les tâches de semis, l'utilisation de pesticides et la récolte pendant plus de 30 ans, et la **viticulture**, pour laquelle apparaît un risque plus faible de cancer de la prostate.*

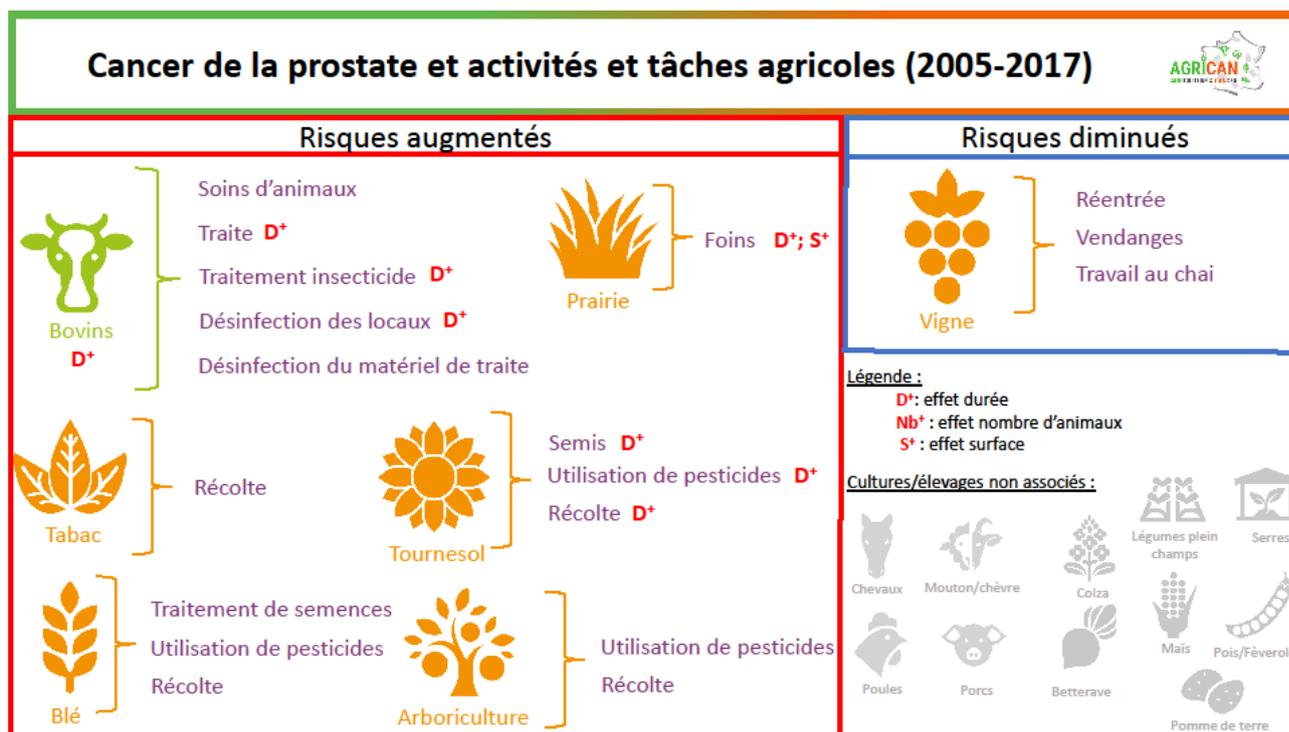


Figure 57 - Résumé des associations entre activités/tâches agricoles et le cancer de la prostate dans AGRICAN (2005-2017)

C. Associations entre cancer de la prostate et utilisation d'insecticides organochlorés (2005-2017)

I. Description de la table PESTIMAT des organochlorés

Les insecticides organochlorés sont une famille chimique ancienne, la mise sur le marché des premières molécules sur cultures en France remonte aux années 1950. Nous avons présenté dans la table 2 de l'article les classifications (CIRC, EPA, ECHA) des 18 molécules présentes dans la matrice PESTIMAT. Deux molécules d'organochlorés ont été classées cancérogènes avérés par le CIRC, le HCH et le Lindane. D'autres molécules ont été classées cancérogène possible/probable (aldrine, dieldrine, DDT, chlordane, heptachlore). Pour l'instance Américaine, l'EPA, 8 molécules sont classées cancérogène probables (aldrine, chlordane, dieldrine, HCH, heptachlore, DDD, DDT, toxaphène) et le Lindane est classé comme potentiellement cancérogène mais avec un manque de preuve chez l'homme. Pour l'instance Européenne, l'ECHA, 6 molécules ont été classées comme suspectées d'induire le cancer (aldrine, chlordane, dieldrine, heptachlore, DDT, toxaphène). La table PESTIMAT

compte 18 molécules d'insecticides organochlorés, dont 17 utilisées sur une ou plusieurs des 13 cultures de la cohorte AGRICAN. La seule molécule qui n'était pas utilisée sur les cultures d'AGRICAN entre 1950 et 2009 était le perthane. Les molécules d'insecticides organochlorés retenues pour la table PESTIMAT sont présentées dans le Tableau 34, Il existe les molécules d'organochlorés « classiques » comme l'aldrine, le chlordane, la dieldrine, le DDT, le DDD etc. qui sont en vert dans le tableau, mais également des acaricides qui s'apparentent à des organochlorés (chlorobenzilate, chloropropylate, dicofol, bromopropylate) qui apparaissent en bleu. La majorité des organochlorés étudiés s'utilisaient sur plusieurs cultures, seuls le métoxychlore et le SPC s'utilisaient sur une seule (arboriculture et colza respectivement). Certaines molécules, comme l'aldrine, s'utilisaient uniquement en traitement du sol, d'autres comme le DDD uniquement pour des traitements en végétation (sur la culture), certaines étaient utilisées à la fois en traitement du sol et en traitement en végétation, et certaines comme le lindane et l'endosulfan pouvaient être utilisées à la fois pour le traitement du sol, le traitement en végétation et le traitement de semences. La grande majorité des insecticides organochlorés a été interdit dans les années 1970, mais certains ont été autorisés jusque dans les années 1990 (Lindane) voir 2000 (endosulfan, dicofol, bromopropylate).

Tableau 34 - Description de l'utilisation des molécules d'organochlorés selon la table PESTIMAT

Molécules	Utilisation en France ¹	 VIGNE	 BLÉ-ORGE	 MAÏS	 COLZA	 ARBO FRUITIÈRE	 TOURNESOL	 POMMES DE TERRES	 BETTERAVES	 TABAC	 POIS FOURRAGERS-FÉVEROLLES
Aldrine	1954-1972	-	Sol	Sol	Sol	-	-	Sol	Sol	Sol	-
Chlordane	1950-1972	-	Sol	Sol	Culture	Culture	-	Sol	Sol	Sol	-
Dieldrine	1954-1972	-	-	-	Culture	-	-	Culture	SI + Cult	-	-
HCH	1950-1972	-	Sol	Sol	Culture	Culture	-	-	SI + Cult	-	-
Heptachlore	1956-1973	-	Sol	SI + Cult	Culture	-	-	SI + Cult	Culture	Sol	-
DDD	1953-1972	Culture	-	-	Culture	Culture	-	Culture	-	-	-
DDT	1950-1975	Culture	-	Culture	Culture	Culture	-	Culture	Culture	-	-
Metoxychlore	1957-1974	-	-	-	-	Culture	-	-	-	-	-
SPC	1950-1956	-	-	-	Culture	-	-	-	-	-	-
Perthane	Non utilisé	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toxaphene	1955-1985	-	-	-	Culture	-	-	Culture	Culture	-	-
Lindane	1950-1998	Culture	SI+C+Se	Sol	SI+C+Se	Culture	Sol	SI + Cult	SI + Cult	-	Culture
Endosulfan	1961-2008	Culture	SI+C+Se	Culture	Culture	Culture	-	Culture	Culture	-	Culture
Chlorfénéthol	1970-1978	Acaricide	-	-	-	Acaricide	-	-	-	-	-
Chlorobenzilate	1955-1970	Acaricide	-	-	-	Acaricide	-	-	-	-	-
Chloropropylate	1967-1970	Acaricide	-	-	-	Acaricide	-	-	-	-	-
Dicofol	1955-2009	Acaricide	-	Acaricide	-	Acaricide	-	-	-	-	Acaricide
Bromopropylate	1970-2003	Acaricide	-	-	-	Acaricide	-	-	-	-	-

1 : utilisations en France de 1950 à 2009 sur les cultures de la cohorte AGRICAN ; Sol : traitement du sol ; Culture : traitement de la culture ; SI+Cult : traitement du sol et de la culture ; SI+C+Se : traitement du sol, de la culture et des semences ; Acaricide : traitement anti-acariens.

II. Résumé des résultats et analyse avec latence

L'analyse du rôle de l'exposition aux insecticides organochlorés sur culture en lien avec le cancer de la prostate a fait l'objet d'un article, prochainement soumis, une synthèse des résultats sera présentée ci-dessous.

Les scores d'exposition aux organochlorés varient beaucoup selon les molécules utilisées, le score d'exposition le plus élevé retrouvé était pour l'HCH (médiane=1 425 kg-années) et pour le chlordane (médiane=1 050 kg-années) et les scores les plus faibles ont été retrouvés pour le dicofol (médiane=13) et le chlorobenzilate (médiane=0,2). Ces différences de score d'exposition peuvent s'expliquer par la variation des paramètres d'exposition en fonction des molécules et des cultures (probabilité, fréquence et intensité) mais aussi par la durée d'utilisation des molécules. Par exemple, le haut score d'exposition observé pour l'HCH peut être en partie expliqué par son utilisation sur le maïs et le blé/orge dans les années 1950 et 1960 avec une haute intensité (15kg/ha), alors qu'en comparaison, le score plus bas observé pour le chlorobenzilate peut être en partie expliqué par son utilisation sur viticulture et arboriculture à une faible intensité (0,3kg/ha) et pendant peu d'années.

L'utilisation d'insecticides organochlorés et pour les 17 molécules étudiées en oui/non n'a globalement pas montré d'augmentation de risque significative (valeurs de risques légèrement supérieures à 1 mais non statistiquement significatives). Nous avons observé que l'utilisation d'aldrine (HR=1,30 [0,98-1,72], n=56), de chlordane (HR=1,24 [1,00-1,54], n=101) ou d'heptachlore (HR=1,28 [0,96-1,72], n=51) pendant plus de 40 ans augmentaient le risque de cancer de la prostate (Article – Table 4). Le risque de cancer de la prostate était également augmenté pour les hommes les plus exposés à l'HCH (HR=1,36 [1,03-1,79], n=59), l'heptachlore (HR=1,42 [1,15-1,77], n=95), le dicofol (HR=1,21 [1,00-1,45], n=118) et à l'aldrine (HR=1,21 [0,95-1,56], n=75), avec une tendance statistiquement significative (p-tendance=0,04) (Article – Figure 2). Les hommes exposés avant l'âge de 20 ans avaient un risque de cancer de la prostate renforcé pour 6 matières actives (HCH, aldrine, chlordane, heptachlore, methoxychlore, lindane) (Article – Table 5).

Des analyses complémentaires sur l'utilisation (oui/non) des organochlorés avec une latence de 20 ans, et sur l'utilisation des organochlorés dans les différentes décennies ont été conduites. Nous avons défini la latence comme le temps entre la première exposition à la matière active et le diagnostic de cancer de la prostate ou la date de censure (cf. Méthode – Partie 3.V).

Les résultats des analyses de l'utilisation d'organochlorés sur le risque de cancer de la prostate avec une latence de 20 ans sont présentés dans le Tableau 35. Le fait de prendre en compte 20 ans de latence entre l'exposition et le diagnostic ne changeait pas les conclusions des analyses, en effet les conclusions n'étaient pas modifiées.

Tableau 35 - Analyse de l'effet de l'exposition aux organochlorés (oui/non) sur le risque de cancer de la prostate avec un temps de latence de 20 ans

Libelle	Ncase	HR (IC95%)	P-value
<i>Organochlorés</i>	1 310	1,01 (0,93-1,10)	0,85
<i>Aldrine</i>	854	1,03 (0,93-1,13)	0,60
<i>Chlordane</i>	906	1,04 (0,94-1,14)	0,45
<i>HCH</i>	682	1,05 (0,95-1,16)	0,34
<i>Dieldrine</i>	363	1,02 (0,90-1,15)	0,76
<i>Lindane</i>	1 282	1,01 (0,92-1,10)	0,88
<i>Heptachlore</i>	860	1,02 (0,93-1,13)	0,64
<i>DDT</i>	974	1,01 (0,93-1,11)	0,75
<i>DDD</i>	583	1,06 (0,95-1,18)	0,27
<i>Endosulfan</i>	1 212	1,00 (0,92-1,09)	0,97
<i>Metoxychlore</i>	95	1,07 (0,86-1,33)	0,53
<i>Toxaphene</i>	436	1,01 (0,90-1,14)	0,87
<i>Chlorfénéthol</i>	368	1,02 (0,90-1,15)	0,80
<i>Chlorobenzilate</i>	389	1,06 (0,94-1,20)	0,33
<i>Chloropropylate</i>	389	1,06 (0,94-1,20)	0,33
<i>Dicofol</i>	1 028	1,02 (0,93-1,12)	0,70
<i>Bromopropylate</i>	438	1,01 (0,90-1,14)	0,84

Les risques associés à l'utilisation d'organochlorés par décennie en lien avec le cancer de la prostate sont présentés dans le Tableau 36. Pour certaines molécules comme l'aldrine, le chlordane, la dieldrine, l'heptachlore, le toxaphene ou le lindane, la valeur du risque ne variait pas selon la décennie d'utilisation. En revanche, pour certaines molécules, la valeur du risque était plus élevée dans les années 1950, c'est le cas pour l'**HCH** ($HR_{\text{années 1950}}=1,10$ [0,97-1,26] ; $HR_{\text{années 1970}}=0,94$ [0,77-1,15]), pour le **DDD** ($HR_{\text{années 1950}}=1,12$ [0,98-1,27] ; $HR_{\text{années 1970}}=1,03$ [0,89-1,18]) et **DDT** ($HR_{\text{années 1950}}=1,09$ [0,97-

1,23] ; $HR_{\text{années 1970}}=1,00$ [0,91-1,10]). Et également pour les deux acaricides, **chlorobenzilate** ($HR_{\text{années 1950}}=1,15$ [0,99-1,34] ; $HR_{\text{années 1970}}=1,05$ [0,92-1,20]) et **dicofol** ($HR_{\text{années 1950}}=1,13$ [0,98-1,31] ; $HR_{\text{années 2000}}=0,99$ [0,88-1,11]).

Tableau 36 - Risques de cancer de la prostate lié à l'utilisation des molécules d'organochlorés selon la décennie d'utilisation

Molécules (oui/non)	Années 50			Années 60			Années 70			Années 80			Années 90			Années 2000		
	N ¹	HR (IC95%)	P ²	N	HR (IC95%)	p	N	HR (IC95%)	p									
Aldrine	382	1,07 (0,94-1,21)	0,31	708	1,03 (0,93-1,14)	0,56	736	1,01 (0,92-1,12)	0,78									
Chlordane	416	1,08 (0,95-1,21)	0,24	749	1,04 (0,95-1,15)	0,38	695	1,02 (0,92-1,13)	0,70									
Dieldrine	213	1,07 (0,92-1,25)	0,40	333	1,07 (0,94-1,22)	0,31	164	1,02 (0,86-1,21)	0,83									
HCH	317	1,10 (0,97-1,26)	0,14	647	1,05 (0,95-1,17)	0,32	111	0,94 (0,77-1,15)	0,57									
Heptachlore	372	1,06 (0,93-1,20)	0,37	708	1,03 (0,93-1,14)	0,54	687	1,01 (0,92-1,12)	0,79									
DDD	359	1,12 (0,98-1,27)	0,09	533	1,09 (0,97-1,21)	0,14	269	1,03 (0,89-1,18)	0,69									
DDT	424	1,09 (0,97-1,23)	0,16	738	1,04 (0,95-1,15)	0,40	831	1,00 (0,91-1,10)	0,99									
Metoxychlore	47	1,18 (0,88-1,59)	0,28	80	1,10 (0,87-1,39)	0,41	64	0,94 (0,73-1,22)	0,66									
Toxaphene	212	1,07 (0,92-1,25)	0,38	335	1,07 (0,94-1,21)	0,32	337	1,03 (0,91-1,17)	0,63	306	0,98 (0,86-1,12)	0,76						
Lindane	491	1,08 (0,96-1,21)	0,18	863	1,04 (0,95-1,14)	0,43	1018	1,00 (0,91-1,09)	0,92	1049	0,99 (0,91-1,09)	0,86	942	1,01 (0,92-1,10)	0,90			
Endosulfan				802	1,05 (0,96-1,16)	0,30	1010	0,99 (0,91-1,09)	0,91	1043	0,99 (0,90-1,08)	0,81	859	1,00 (0,91-1,10)	0,94	511	1,00 (0,89-1,12)	0,96
Chlorfénéthol							368	1,02 (0,90-1,15)	0,80									
Chlorobenzilate	221	1,15 (0,99-1,34)	0,07	350	1,06 (0,93-1,20)	0,36	316	1,05 (0,92-1,20)	0,44									
Chloropropylate				312	1,07 (0,94-1,22)	0,30	58	0,96 (0,73-1,25)	0,76									
Dicofol	254	1,13 (0,98-1,31)	0,09	564	1,06 (0,95-1,18)	0,31	797	1,00 (0,91-1,10)	1,00	872	1,00 (0,91-1,10)	0,99	789	1,00 (0,91-1,10)	0,99	464	0,99 (0,88-1,11)	0,89
Bromopropylate							373	1,01 (0,90-1,15)	0,80	388	1,02 (0,91-1,16)	0,70	348	1,05 (0,93-1,19)	0,4	211	1,04 (0,89-1,21)	0,62

¹nombre de cas exposés ; ²p-value ; HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR < 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20 ; en dehors des périodes d'autorisation

Certaines matières actives ont été autorisées en même temps et sur les mêmes cultures, nous avons fait une matrice des corrélations entre les scores d'exposition des matières actives (*Tableau 37*). L'aldrine et le chlordane sont deux molécules très corrélées (Coeff. Pearson=0,97). L'heptachlore est fortement corrélé à l'aldrine (Coeff. Pearson=0,96), au chlordane (Coeff. Pearson=0,96) et à l'HCH (Coeff. Pearson=0,83). Le lindane et l'endosulfan sont très corrélés (Coeff. Pearson=0,87), de même que la dieldrine et le toxaphène (Coeff. Pearson=0,85), le chlorfenethol et le chloropropylate (Coeff. Pearson=0,82) ou le chlorobenzilate et le chloropropylate (Coeff. Pearson=0,88). Toutes ces corrélations peuvent être expliquées par le fait que les matières actives ont été utilisées pendant les mêmes périodes et sur les mêmes cultures (*Tableau 34*).

Tableau 37 - Matrice des corrélations des scores des matières actives d'insecticides organochlorés

	Ald	Chl	HCH	Die	Lin	Hep	DDT	DDD	End	Met	Tox	Chlorfenethol	Chlorobenzilate	Chloropropylate	Dicofol	Bromopropylate
Aldrine	1															
Chlordane	0,97	1														
HCH	0,78	0,85	1													
Dieldrine	0,66	0,61	0,44	1												
Lindane	0,47	0,50	0,56	0,25	1											
Heptachlore	0,96	0,96	0,83	0,54	0,58	1										
DDT	0,60	0,63	0,52	0,54	0,32	0,57	1									
DDD	0,49	0,48	0,34	0,59	0,02	0,37	0,78	1								
Endosulfan	0,40	0,41	0,43	0,25	0,87	0,49	0,18	0,01	1							
Metoxychlore	0,08	0,18	0,21	0,09	0,05	0,06	0,29	0,40	0,09	1						
Toxaphene	0,55	0,49	0,35	0,85	0,29	0,45	0,43	0,51	0,36	0,06	1					
Chlorfenethol	0,07	0,10	0,13	0,02	0,04	0,08	0,53	0,46	-0,02	0,32	-0,01	1				
Chlorobenzilate	0,14	0,20	0,24	0,09	0,03	0,13	0,70	0,66	-0,07	0,49	0,04	0,79	1			
Chloropropylate	0,14	0,19	0,23	0,08	0,06	0,14	0,64	0,61	0,00	0,40	0,04	0,82	0,88	1		
Dicofol	-0,09	-0,06	0,03	-0,09	0,12	-0,04	0,34	0,23	0,12	0,18	-0,09	0,70	0,59	0,58	1	
Bromopropylate	-0,13	-0,11	-0,05	-0,09	-0,17	-0,13	0,23	0,25	-0,15	0,28	-0,12	0,78	0,56	0,60	0,79	1

Légende : les coefficients de corrélation de pearson ont été colorés en jaune, les nuances représentent la force de la corrélation. Entre 0 et 0,20 : absence de corrélation, 0,20-0,40 corrélation faible, 0,40-0,60 corrélation modérée, 0,60-0,80 corrélation forte et >0,80 corrélation très forte.

III. Article 1: Occupational exposure to organochlorine insecticides and prostate cancer risk in AGRICAN

Occupational exposure to organochlorine pesticides and prostate cancer risk in AGRICAN

Renier Marine^{1,2,3}, Hippert Juliette^{1,3}, Weiswald Louis-Bastien^{1,2,3}, Tual Séverine^{1,2,3}, Guizard Anne-Valérie^{1,2,4}, Marcotulio Elisabeth⁵, AGRICAN group, Baldi Isabelle^{6,7}, Pierre Lebailly^{1,2,3}

AUTHORS AFFILIATION

¹ INSERM, UMR 1086 ANTICIPE, INSERM, Caen, France

² Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, Caen, France

³ Université de Caen Normandie, Caen, France

⁴ Registre général des tumeurs du Calvados, Caen, France

⁵ Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole, Echelon National Santé sécurité au travail, Bagnolet, France

⁶ Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team EPICENE, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

⁷ CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, Service de Médecine du Travail et Pathologies professionnelles, F-33000 Bordeaux, France

Abbreviation

OC : organochlorine pesticides

HR : Hazard Ratio

Abstract (272 words)

Introduction: Prostate cancer incidence ranks 2nd among men worldwide. Farming and pesticide use have been repeatedly and consistently associated with prostate cancer risk, with suggestion of the role of organophosphate or organochlorine pesticides, but results on individual pesticides remain controversial.

Objectives: We assessed associations between prostate cancer and agricultural exposure to organochlorine pesticides (as a group and considering individual pesticides: aldrin, chlordane, HCH, dieldrin, lindane, heptachlore, DDT, DDD, endosulfan, metoxychlore, SPC, toxaphen, chlorfenethol, chlorobenzilate, dicofol, bromopropylate).

Methods: Data on pesticide use on 10 crops, including years of beginning and ending, were collected for 81,960 men from the enrolment questionnaire of AGRICAN. Incident prostate cancer cases were identified through linkage with cancer registries. Exposure to organochlorine pesticides was assessed with the help of the crop-exposure matrix (PESTIMAT). Associations with prostate cancer were estimated using Cox models with attained age as time scale.

Results: Until 2017, 4,166 prostate cancers were diagnosed. We found a slight increase in the risk of prostate cancer in men exposed more than 40 years to organochlorines (HR=1.10[0.97-1.25]). Use for more than 40 years of some of organochlorines was particularly associated to prostate cancer like aldrin, bromopropylate, chlordane, HCH and heptachlore. Considering all parameters of Pestimat (probability, frequency and intensity), prostate cancer risk increased significantly with score intensity of exposure to aldrin with HR=1.20 (xx) for the highest decile of exposure. For heptachlor, HCH, lindane, DDT and dicofol, some increased risks were also observed with score intensity but not only for the highest scores.

Conclusions: Moderate increased in the risk of prostate cancer associated with organochlorines were observed for organochlorine overall and for most of the 17 active ingredients analyzed.

Introduction (537 words)

Prostate cancer is the second cancer among men worldwide, but its etiology remains unclear. Only non-modifiable risk factors were clearly identified like age, ethnicity or family history of prostate cancer. Since 1990's, occupational pesticide use, especially in farming population was regularly associated with an increased risk of prostate cancer and several meta-analyses were produced. Three meta-analyses were published in the early 2000s, one on pesticide exposure which found an increased risk of prostate cancer (Pooled RR=1.13[1.04-1.22])(Van Maele-Fabry & Willems, 2003). Followed by two others that demonstrated increased risks among pesticide users in various context, one in manufacturing workers, (RR=1.28[1.05-1.58]) (Van Maele-Fabry et al., 2006), and another focused on pesticide applicators (Van Maele-Fabry & Willems, 2004), (Pooled RR=1.24[1.06-1.45]). More recent meta-analyses (Krstev & Knutsson, 2019; Lewis-Mikhael et al., 2016), showed meta-risks ranging from 1.15 to 1.33. Organochlorine insecticides is a chemical family of pesticides widely used in agricultural settings since the second world war, there was a massive ban of many organochlorine insecticides in the 1970s in high income countries (Aldrin, chlordane, dieldrin, heptachlore, HCH, DDT, DDD). There were organochlorine insecticides and bridged diphenyl acaricides (chlorfenethol, chlorobenzilate, chloropropylate, dicofol, bromopropylate), which are chemically similar to organochlorine insecticides (March, 1976). Certain organochlorines were still in use in the 2000s (lindane, endosulfan, dicofol). Due to their long biological half-life, they are persistent in the environment and bioaccumulate, especially in fat. Although their high frequency of use since many decades, epidemiological data on the effect of occupational exposure of farmers to specific OCs are scarce. A meta-analysis on this topic (Lewis-Mikhael et al., 2015) was based on only 10 studies (9 case-control studies and the agricultural health study) documented effects of 13 organochlorine insecticides. However, estimates could be only produced for 3 of them: and with an overall meta-risk of 1.30 for DDT based on 2 case-control studies in Canada (Band et al., 2011) or Italy (Settimi et al., 2003) and AHS (Koutros et al., 2013), of 1.34 for heptachlore based on AHS (Koutros et al., 2013) and one case control study in California (Mills & Yang, 2003) and of 1.56 for lindane from AHS and two previously mentioned case-control studies (Band et

al., 2011; Koutros et al., 2013; Mills & Yang, 2003). Some of organochlorine insecticides were classified as carcinogens (group 1) for non-hodgkin lymphoma (lindane), probably (group 2A) (DDT, aldrin, dieldrin), or possibly (group 2B) (chlordan, heptachlor, chlordane, mirex, toxaphene, hexachlorocyclohexanes) carcinogenic to humans by the International Agency for Research on Cancer (IARC), but not specifically for prostate cancer (IARC 1987; 2001; 2016; 2017) while some others were not classified (group 3) as to their carcinogenicity (chlorobenzilate, dicofol, methoxychlor) (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1987). Many pesticides, including organochlorine insecticides and their metabolites were suspected to disrupt the endocrine system (Bergman et al., 2013) interfering with natural hormones (androgen, estrogen) and binding to hormonal receptors (Mnif et al., 2011).

We previously observed in AGRICAN that prostate cancer risk was significantly elevated among farmers applying pesticides on various crops like wheat/barley, fruit-growing or potatoes and among those applying insecticides on cattle (Lemarchand et al., 2016). The aim of the present analysis was to estimate associations between occupational exposure to all OCs authorized on crops in France since 1950 and prostate cancer risk in the agricultural cohort AGRICAN, using information from the crop-exposure matrix PESTIMAT (Baldi et al., 2017a) to assess exposure to OCs.

Material and Methods (784 words)

Study population

The AGRICAN study is a prospective cohort of 181,842 men and women aged at least 18 years old, active or retired, farm owner or farmworker or workers in sectors related to agriculture such as foresters, gardeners, employees of agricultural cooperatives, employees of banks initially devoted to farmers, affiliated to the French health insurance scheme in agriculture *Mutualité Sociale Agricole* for at least 3 years and living in one of the 11 areas covered by a population-based registry at enrollment (Levêque-Morlais et al., 2015). Briefly, people were invited to return a self-administered questionnaire with detailed questions on various agricultural tasks including pesticide use.

We excluded from the analysis women of AGRICAN (n=83,048), men living in the department Côte-d'Or because there was no data available for prostate cancer in this registry (n=6,186), men censored at enrolment date because they died at the time of their enrollment (n=4), men for whom data on lifelong agricultural status was incomplete (n=9,724). We excluded from the non-case series subjects diagnosed with prostate cancer between the creation of the most recent registry (1st January 2005) and the date of enrolment (n=932). The remaining study population comprised 81,948 men.

Follow-up

Men are followed from the date of enrollment until diagnosis of first incident prostate cancer, date of death, date they left the study area, or date they were lost to or ended follow-up (31st December 2017). Incident prostate cancer cases were identified every two years by linkage with cancer registries. In the present analysis, all incident prostate cancers identified between enrollment (2005-2007) and 31st December 2017 were included (n=4,166), using the International Classification of Disease for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3: code C61). Vital status was ascertained annually using the MSA files and the *Répertoire National pour l'identification des Personnes Physiques* (RNIPP) and the *Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques* (INSEE) files. We also annually identified cohort members no longer residing in each participating area via MSA files and the French postal service database.

Exposure assessment

Information on pesticide use was obtained from the AGRICAN enrollment questionnaire, containing items about involvement in 5 breeding and 13 crops activities. People were asked to indicate tasks performed from a pre-defined list of 2 to 5 tasks (for all crops and livestock except field-grown vegetables and greenhouses), including pesticide use, and for each of them, the years of beginning and ending. Data on period of pesticide use on each crop collected in the enrollment questionnaire was linked to the crop-exposure matrix PESTIMAT to estimate exposure to specific organochlorine pesticides. The PESTIMAT matrix was composed of tables crossing crops and active ingredients by year between 1950 to 2010 from various sources of information (Baldi et al., 2017b). In the PESTIMAT

matrix, we had the information of authorization of each molecule for each year and each crop, and the probability (proportion of farmers who used the active ingredient), frequency (number of treatment for a year) and intensity (the dose of active ingredient used (kg/ha)). The score exposure was calculated as the multiplication of probability, frequency, intensity and the number of years of exposure ($P \times F \times I \times \text{Number of years}$). This analysis was performed for 18 active ingredients of OCs (Aldrin, chlordane, HCH, dieldrin, lindane, heptachlor, DDT, DDD, endosulfan, methoxychlor, toxaphene, SPC, perthane, chlorfenethol, chlorobenzilate, chloropropylate, dicofol, bromopropylate) for ten crops (vineyard, wheat/barley, corn, fruit growing, potatoes, rape, sunflower, beets, peas, tobacco).

Statistical analysis

We used cox proportional hazard models to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI), with attained age as time scale and only incident cases of prostate cancer were considered as the outcome to assess prostate cancer risk related to organochlorine exposure. Different parameters were used to study association between organochlorine exposure and prostate cancer risk. First, we studied association between overall exposure to any OC and prostate cancer risk as ever/never exposure, duration of exposure and age at first occupational exposure, and score exposure (analyzed as qualitative variable on decile). Second, associations were estimated for each individual active ingredient for different parameters (ever/never, duration, age at first exposure and score exposure). Tests for trend were performed for score exposure, using median of categories as a continuous variable. The referent group consisted of men farmers who declared no using pesticides on crops.

Sensitivity analyses included: (i) non-farming population as reference group (n=9,737); (ii) excluding for person-time calculation all prevalent prostate cancers whatever the date of diagnoses (n=101); (iii) excluding all prevalent cancers from the person-time calculation whatever the date of diagnoses and censored men at the 1st incident cancer case; (iv) adjustment on variables previously associated with

prostate cancer in the AGRICAN cohort (Lemarchand et al., 2016). All statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

Results (917 words)

Study population

	Non farming population (n=10,593)		Farming population (n=71,355)			
			Non-exposed to OC ¹ (n=43,655)		Exposed to OC (n=27,700)	
	N	%	N	%	N	%
Age	58 [45-68]		69 [54-77]		60 [48-72]	
Couple						
No	1,023	9.8	5,429	12.9	2,985	10.9
Yes	9,401	90.2	36,768	87.1	24,258	89.0
Missing	169		1,458		457	
Education level						
Middle school or less	2,377	23.1	21,577	53.5	978	36.3
High school	5,697	55.4	15,543	38.6	14,362	53.3
More than high school	2,203	21.4	3,183	7.9	2,804	10.4
Missing	316		3,352		747	
Smoking status						
Non-smoker	3,524	34.2	18,876	46.3	13,086	48.3
Ex-smoker	4,948	48.0	16,918	41.5	10,801	39.9
Current smoker	1,836	17.8	5,008	12.3	9,193	11.8
Missing	285		2,853		620	
Smoking duration						
<20 years	2,837	43.0	8,026	39.0	6,162	45.1
[20-40[years	2,947	44.7	9,088	44.1	5,800	42.5
[40-60[years	778	11.8	3,107	15.1	1,570	11.5
≥ 60 years	34	0.5	370	1.8	124	0.9
Missing	256		1,856		518	
Alcohol consumption						
Never or less than once a month	840	8.2	4,701	11.6	1,835	6.8
Monthly	1,391	13.6	5,240	12.9	3,006	11.1
Weekly	5,870	57.4	19,945	49.3	13,998	51.5
Daily	2,119	20.7	10,609	26.2	8,334	30.7
Missing	373		3,160		527	
BMI						
<18,5	60	0.6	240	0.6	113	0.4
[18,5-25]	3,866	39.6	13,448	35.7	9,099	34.9
[25-30]	4,493	46.1	17,928	47.7	13,002	49.9
≥ 30	1,333	13.7	6,005	16.0	3,859	14.8
Missing	841		6,034		1,627	

¹Farmers non exposed to organochlorine pesticides

Article 1 - Table 1 - Description of the study population by farming status, and exposure to organochlorine pesticides in our study population - AGRICAN (2005-2017)

We included 81,948 men of the AGRICAN cohort and we detected 4,166 cases of prostate cancer. Median age at diagnosis was 74 years (Q1-Q3: 67-79). Baseline characteristics of the study population according to farming status and exposure to organochlorine insecticides are presented in (Article 1 - Table 1). Men of the non-farming population were slightly younger (58 years) than farmers exposed to OCs (60 years) and younger than farmers non-exposed to OCs (69 years). Men of the non-farming population had a higher education level than farmers, especially than those non-exposed to OCs. There were more current smokers among the non-farming men (18%) than farmers (12%). History of smoking was associated with a decreased risk of prostate cancer (ever/never: HR=0,87(0,71-0,93) without any negative relationship with number of cigarettes, duration of smoking or pack-years, data not shown. Farmers exposed or not to OCS presented a higher frequency of alcohol consumption than non-farmers. The risk of prostate cancer was elevated for a daily consumption in the same way for non-farmers and farmers (HR_{non-farmers}=1.30(0.85-2.00); HR_{non-exposed to OCs}=1.21(1.03-1.42); HR_{exposed to OCs}=1.20(0.95-1.51)). The BMI was normal (between 25-30) for 50% of men without any differences between farmers, exposed or not to OCs, and with non-farmers. BMI was not associated with prostate cancer (HR₂₅₋₃₀=1.02(0.90-1.16); HR_{≥30}=0.85(0.71-1.01)).

Description of exposure to organochlorine pesticides

A summary of the classification (IARC, ECHA, EPA) and registered uses in France and crops concerned is presented in Article 1 - Table 2. We studied 18 active ingredients of OCs, we presented 17 of these molecules on the Article 1 - Table 2, because perthane, was not used on the crops studied in France during the period of interest (1950-2005). Among these 17 molecules, 10 have been evaluated by IARC and 2 were carcinogenic (lindane and HCH), 3 probably carcinogenic (aldrin, dieldrin and DDT) and 3 others possibly carcinogenic (chlordane, heptachlor and toxaphene). EPA and ECHA classifications were in accordance with IARC evaluation for most of these molecules with aldrin, chlordane, dieldrin, HCH, heptachlor, DDD, DDT and toxaphen classified B2 by EPA and H351 by ECHA, except HCH and DDD by ECHA. The first use of OCs was during the 1950 or before', for most of active ingredients (13 out of 17), but some were still in use during the 2000' (endosulfan, dicofol, bromopropylate). OCs uses

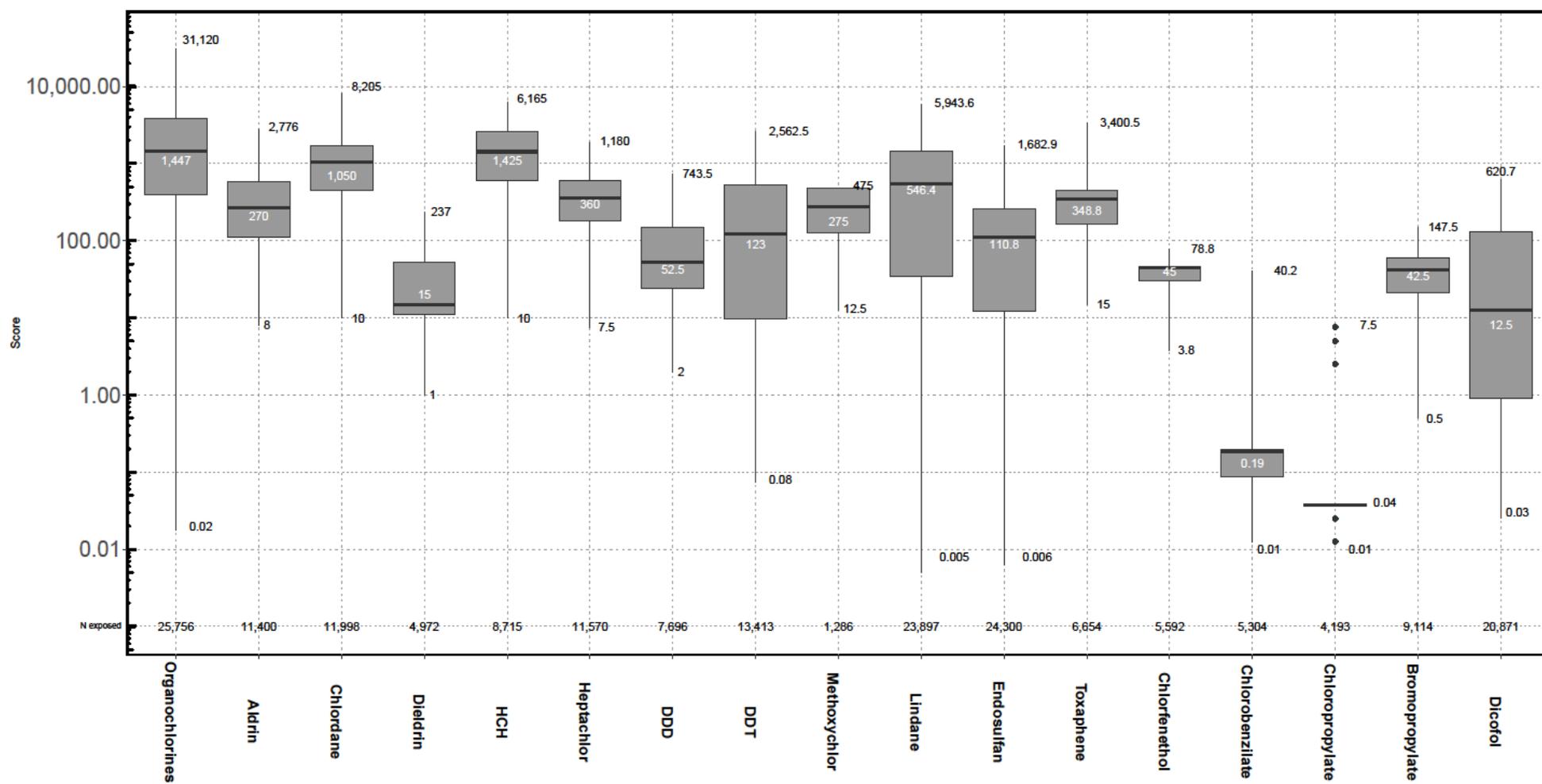
differed according to actives ingredients, some were used in plant treatment only (DDD, DDT, methoxychlor, SPC, toxaphene), others in soil treatment only (aldrin), other both in soil and plant treatment (chlordane, dieldrin, HCH, heptachlor) and some in soil, seeds and plants treatment (Lindane, endosulfan). Finally, some are acaricides only (chlorfenethol, chlorobenzilate, chloropropylate, dicofol and bromopropylate). Some like lindane have been used on most crops for many decades and others like SPC only few years on rape.

The distribution of score exposure to OCs (regardless of cancer status) was presented in the Article 1 - Figure 1. This score varied across active ingredients, with the highest exposure score for HCH (median=1,425 kg-years) and chlordane (median =1,050 kg-years), and the lowest for dicofol (me=13 kg-years) and chlorobenzilate (me=0.2 kg-years). The highest score exposure for HCH could be partly explained by its use on corn and wheat/barley during the 1950' and 1960' at high intensity (15kg/ha). In contrast, chloropropylate had a median of exposure very low (median=0.04 kg-years), that could be explained by its use only on vineyard and fruit growing at very low intensity (0.3kg/ha) and during very short time (1967-1970).

Organochlorine pesticides		Carcinogenicity evaluation		ECHA Classification (Hazard statements ³)	Registered uses in France	Vineyard	Wheat/Barley	Corn	Rape	Fruit-growing	Sunflower	Potatoes	Beets	Tobacco	Peas/fieldbean
Name	CAS number	IARC ¹	EPA ²		Period										
Aldrin (I ⁴)	309-00-2	2A	B2	H301, H311, H351 , H372, H400, H410	1954-1972		SI*	SI	SI			SI	SI	SI	
Chlordane (I)	57-74-9	2B	B2	H302, H312, H351 , H400, H410	1950-1972		SI	SI	P	P		SI	SI	SI	
Dieldrin (I)	60-57-1	2A	B2	H301, H310, H351 , H372, H400, H410	1954-1972				P			P	SI P		
HCH (I)	608-73-1	1	B2		1950-1972		SI	SI	P	P			SI P		
Heptachlore (I)	76-44-8	2B	B2	H301, H311, H351 , H373, H400, H410	1956-1973		SI	SI P	P			SI P	P	SI	
DDD (I)	72-54-8	NE	B2		1953-1972	P*			P	P		P			
DDT (I)	50-29-3	2A	B2	H301, H351 , H372, H400, H410	1950-1975	P		P	P	P		P	P		
Methoxychlor (I)	72-43-5	3	D		1957-1974					P					
SPC (I)	239-707-6	NE			1950-1956				P						
Lindane (I)	58-89-9	1	Suggestive Evidence Of Carcinogenicity, But Not Sufficient To Assess Human Carcinogenic Potential	H301, H312, H332, H362, H373, H400, H410	1950-1998	P	SI P Sd*	SI	SI P Sd	P	SI	SI P	SI P		P
Endosulfan (I)	115-29-7	NE	Not likely to be carcinogenic to humans	H300, H312, H330, H400, H410	1961-2008	P	SI P Sd	P	P	P		P	P		P
Toxaphene (I)	8001-35-2	2B	B2	H301, H312, H315, H335, H351 , H400, H410	1955-1985				P			P	P		
Chlorfenethol (A ⁵)	80-06-8	NE		H302, H411	1970-1978										
Chlorobenzilate (A)	510-15-6	NE		H302, H400, H410	1955-1970										
Chloropropylate (A)	5836-10-2	NE			1967-1970										
Dicofol (A)	115-32-2	3	C	H302, H312, H315, H317, H400, H410	1955-2009										
Bromopropylate (A)	18181-80-1	NE			1970-2003										

Article 1 - Table 2 - Summary of the carcinogenicity evaluations (IARC, EPA), hazard statements (ECHA) and registered uses and crop concerned in France of the OCs, AGRICAN

¹IARC: 1 carcinogenic to humans; 2A probably carcinogenic to humans; 2B possibly carcinogenic to humans; 3 not classifiable as to its carcinogenicity to humans; NE: not evaluated; ²EPA: B2 probable human carcinogen; C possible human carcinogen; D not classifiable as to human carcinogenicity; ³ECHA hazard statement: H300(fatal if swallowed), H301(toxic if swallowed), H302(harmful if swallowed), H310(fatal in contact with skin), H311(toxic in contact with skin), H312(harmful in contact with skin), H315(causes skin irritation), H317(may cause an allergic skin reaction), H330 (fatal if inhaled), H33 (harmful if inhaled), H335 (may cause respiratory irritation), **H351 (suspected of causing cancer)**, H362(may cause harm to breastfed children), H372(causes damage to organs through prolonged or repeated exposure), H373(may cause damage to organs through prolonged or repeated exposure), H400 (very toxic to aquatic life), H410 (very toxic to aquatic life with long-lasting effects), H411(toxic to aquatic life with long-lasting effects); ⁴I: Insecticide; ⁵A : Acaricide; *SI: soil treatment, Sd: seed treatment, P: plant treatment



Article 1 - Figure 1 - Description of score exposure (kg-years) for each OC under study, AGRICAN

Exposure to OCs and prostate cancer risk

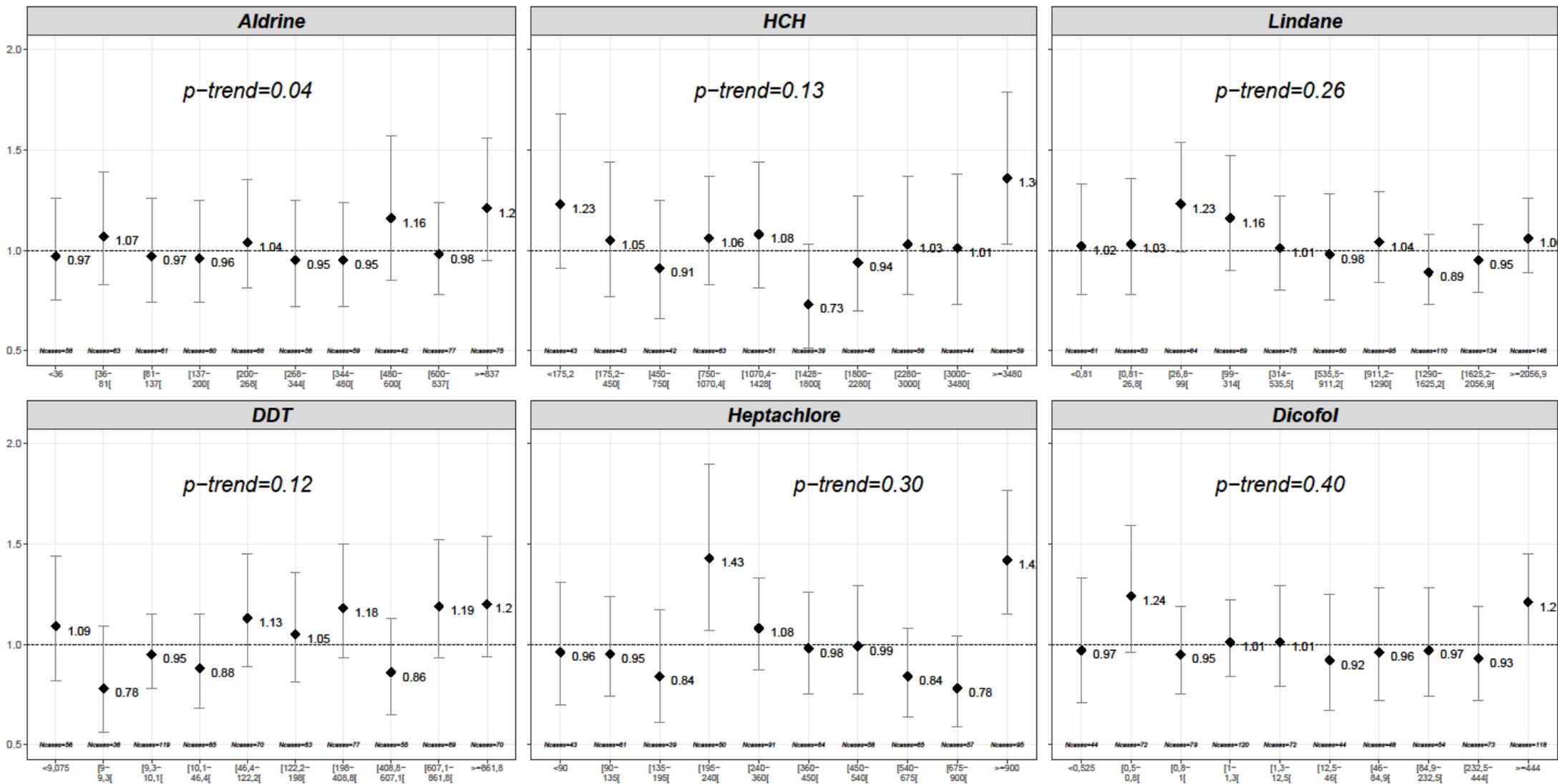
In our study population, 87% of men work in agriculture. Among farmers 59% were exposed to pesticides and 39% considered exposed to organochlorine thanks to the PESTIMAT matrix. We presented in the Article 1 - Table 3 the risk of prostate cancer for each active ingredient and for OCs overall for “ever/never” use and for duration of authorization. Overall, all risks values were around 1 when we look at ever/never use. But there was an elevated risk of prostate cancer for organochlorine authorization more than 40 years (HR=1.10 (0.97-1.25)). This risk was also seen use of aldrine and heptachlore for more than 40 years, and especially for the use of chlordane for more than 40 years (HR=1.24(1.00-1.54)). There were also increased risks of prostate cancer for dicofol and chlorobenzilate use for 10 to 19 years, with no trend. No association were detected with duration of authorisation for dieldrin, endosulfan, lindane and toxaphene. We presented the risk of prostate cancer according to score exposure (in deciles) for 6 active ingredients (aldrine, HCH, lindane, ddt, heptachlore and dicofol) in the Article 1 - Figure 2, with p-trend. All risks by decile score exposure for all active ingredient were presented in a supplementary table (Supplementary table 1). The risk of prostate cancer was globally increased for the last decile of exposure – highest exposure score - for the 6 active ingredients. For aldrine, there was an elevated risk of prostate cancer for the most elevated score of exposure (HR=1.21(0.95-1.56)), with a significant trend (p=0.04). Exposure to HCH, heptachlore and dicofol for the highest score exposure increased the risk of prostate cancer, but with no significant trend. Globally, the risk of prostate cancer increased when the score of exposure is high, with a dose-response exposure for aldrine only. We studied the age at first exposure, for each active ingredient (Article 1 - Table 4). An exposure before 20 years to aldrine, chlordane heptachlore or methoxychlore elevated the risk of prostate cancer between 10% to 29%. An exposure before 20 years to HCH significantly increased the risk of prostate cancer (HR=1.15(1.11-1.31)). For the other active ingredients there were no differences between the risk of prostate cancer for an exposure before 20 years or after 20 years.

When we compared men exposed to organochlorine to non-farmers, risks were globally increased (between 10% and 13% of positive variation).

	Yes/no			<10 years			10-19 years			20-29 years			30-39 years			≥40 years		
	N ¹	HR (IC95%) ²	P ³	N	HR (IC95%)	P	N	HR (IC95%)	P	N	HR (IC95%)	P	N	HR (IC95%)	P	N	HR (IC95%)	P
Organochlorine	1,323	1.01 (0.93-1.10)	0.82	178	1.12 (0.95-1.32)	0.18*	176	1.02 (0.87-1.21)	0.79	239	0.93 (0.80-1.07)	0.31	392	0.94 (0.84-1.07)	0.35	338	1.10 (0.97-1.25)	0.15*
Aldrin	854	1.03 (0.94-1.13)	0.56	329	1.02 (0.90-1.16)	0.76	285	1.04 (0.91-1.19)	0.59	91	0.86 (0.69-1.07)	0.18	91	1.11 (0.88-1.39)	0.37	56	1.30 (0.98-1.72)	0.07*
Chlordane	910	1.04 (0.95-1.14)	0.39	355	1.05 (0.93-1.19)	0.41	267	1.01 (0.88-1.16)	0.92	125	0.95 (0.79-1.15)	0.62	62	1.04 (0.79-1.35)	0.80	101	1.24 (1.00-1.54)	0.05*
Dieldrin	634	1.05 (0.94-1.16)	0.39	165	0.99 (0.84-1.18)	0.93	167	1.06 (0.89-1.26)	0.51	17	0.86 (0.52-1.40)	0.54	14	1.24 (0.72-2.14)	0.45			
HCH	682	1.06 (0.95-1.17)	0.30	307	1.05 (0.92-1.20)	0.49	221	1.03 (0.89-1.20)	0.67	71	1.04 (0.81-1.33)	0.78	56	1.09 (0.81-1.45)	0.58	27	1.30 (0.88-1.94)	0.19
Heptachlor	860	1.03 (0.93-1.13)	0.59	324	1.03 (0.91-1.17)	0.64	290	1.02 (0.89-1.16)	0.82	133	0.88 (0.73-1.07)	0.19*	62	1.24 (0.95-1.62)	0.11*	51	1.28 (0.96-1.72)	0.09*
DDD	585	1.07 (0.96-1.19)	0.23	259	1.02 (0.89-1.18)	0.75	264	1.10 (0.96-1.27)	0.18*	31	1.02 (0.69-1.49)	0.93	31	1.19 (0.82-1.72)	0.36			
DDT	974	1.02 (0.93-1.12)	0.72	446	1.00 (0.89-1.12)	0.99	290	0.99 (0.86-1.13)	0.88	129	1.00 (0.83-1.21)	0.98	65	1.22 (0.94-1.59)	0.13*	44	1.15 (0.84-1.57)	0.39
Methoxychlor	95	1.08 (0.87-1.33)	0.51	50	1.13 (0.84-1.50)	0.42	45	1.02 (0.75-1.38)	0.90									
Lindane	1290	1.01 (0.93-1.10)	0.82	159	1.11 (0.93-1.32)	0.25	152	0.98 (0.82-1.17)	0.80	181	1.03 (0.88-1.22)	0.68	193	0.99 (0.85-1.16)	0.90	605	1.00 (0.90-1.11)	0.96
Endosulfan	1224	1.00 (0.92-1.10)	0.93	268	1.05 (0.91-1.20)	0.52	143	0.98 (0.82-1.17)	0.81	115	0.98 (0.81-1.20)	0.87	149	1.04 (0.87-1.24)	0.70	503	0.99 (0.89-1.11)	0.90
Toxaphene	436	1.01 (0.89-1.13)	0.92	112	0.90 (0.73-1.10)	0.31	124	1.13 (0.93-1.37)	0.21	152	1.04 (0.87-1.24)	0.68	15	0.89 (0.53-1.47)	0.64	33	0.91 (0.63-1.32)	0.61
Chlorfenethol	368	1.02 (0.90-1.15)	0.79	70	0.95 (0.74-1.21)	0.65	50	1.09 (0.81-1.46)	0.56	116	0.96 (0.79-1.17)	0.69	132	1.08 (0.90-1.30)	0.39			
Chlorobenzilate	389	1.07 (0.94-1.20)	0.30	173	0.96 (0.82-1.14)	0.65	203	1.17 (1.01-1.37)	0.04*	13	1.00 (0.56-1.76)	0.99						
Bromopropylate	451	1.03 (0.92-1.15)	0.65	53	0.90 (0.68-1.19)	0.46	115	1.16 (0.95-1.42)	0.15*	146	0.97 (0.81-1.16)	0.75	114	1.03 (0.85-1.25)	0.77	23	1.21 (0.79-1.84)	0.38
Dicofol	1044	1.02 (0.93-1.12)	0.61	129	1.17 (0.97-1.42)	0.10	170	1.19 (1.00-1.40)	0.05*	234	0.93 (0.80-1.08)	0.33	253	0.99 (0.86-1.15)	0.94	258	1.00 (0.87-1.15)	0.98
SPC	14	1.27 (0.72-2.25)	0.41															
Chloropropylate	315	1.07 (0.94-1.22)	0.32															

¹N: number of cases exposed to the active ingredient; ²HR (IC95%): hazard ratio, confidence interval 95%; ³P: p-value; *p-value<0.20; *p-value<0.05

Article 1 - Table 3 - Exposure to OCs (ever/never & duration) and risk of prostate cancer in AGRICAN (2005-2017)



Article 1 - Figure 2 - Risk of prostate cancer by decile of score exposure for 6 molecules of OCs - AGRICAN (2005-2017)

Molecule	Age at first exposure	N ¹	HR (IC95%) ²	P ³
Aldrine	<20 years	323	1.10 (0.96-1.26)	0.16*
	≥20 years	531	0.98 (0.88-1.10)	0.78
Chlordane	<20 years	411	1.10 (0.98-1.24)	0.11*
	≥20 years	495	0.99 (0.88-1.11)	0.83
Dieldrine	<20 years	152	1.07 (0.90-1.28)	0.45
	≥20 years	211	0.98 (0.84-1.15)	0.84
Heptachlore	<20 years	283	1.11 (0.96-1.27)	0.15*
	≥20 years	577	0.99 (0.89-1.10)	0.81
DDD	<20 years	271	1.09 (0.95-1.25)	0.24
	≥20 years	312	1.04 (0.91-1.19)	0.58
DDT	<20 years	398	1.07 (0.95-1.21)	0.25
	≥20 years	576	0.98 (0.88-1.09)	0.68
Methoxychlore	<20 years	33	1.29 (0.91-1.83)	0.15*
	≥20 years	62	0.98 (0.75-1.27)	0.88
Endosulfan	<20 years	226	1.08 (0.92-1.26)	0.34
	≥20 years	998	0.99 (0.91-1.09)	0.88
Toxaphene	<20 years	149	1.06 (0.89-1.27)	0.52
	≥20 years	287	0.99 (0.86-1.13)	0.83
HCH	<20 years	317	1.15 (1.00-1.31)	0.04*
	≥20 years	365	0.98 (0.86-1.11)	0.74
Lindane	<20 years	463	1.09 (0.97-1.23)	0.14*
	≥20 years	827	0.97 (0.89-1.07)	0.59
Chlorfénéthol	<20 years	18	0.86 (0.53-1.41)	0.56
	≥20 years	350	1.03 (0.90-1.16)	0.70
Chlorobenzilate	<20 years	123	1.00 (0.82-1.21)	0.98
	≥20 years	266	1.09 (0.95-1.26)	0.21
Chloropropylate	<20 years	26	0.88 (0.59-1.31)	0.53
	≥20 years	286	1.09 (0.95-1.25)	0.21
Dicofol	<20 years	223	1.03 (0.88-1.20)	0.74
	≥20 years	821	1.03 (0.93-1.13)	0.58
Bromopropylate	<20 years	18	0.81 (0.50-1.31)	0.38
	≥20 years	433	1.04 (0.93-1.17)	0.50

¹N: number of cases exposed to the active ingredient; ²HR (IC95%): hazard ratio, confidence interval 95%; ³P: p-value; *p-value<0.20; *p-value<0.05

Article 1 - Table 4 - Age at first exposure and risk of prostate cancer by active ingredients - AGRICAN (2005-2017)

Discussion (1449 words)

We did not observe increased risk of prostate cancer risk associated with exposure to OCs overall or for the eighteen active ingredients when we studied them as ever/never. But we observed an increased risk of prostate cancer for cumulative number of years of exposure for OCs overall, chlordane, aldrine and heptachlore (more than 40 years). There were increased risk of prostate cancer for the highest deciles of exposure for HCH, heptachlore, dicofol and aldrine, with significant trend for aldrine (p-trend=0.04). Associations were more pronounced for men exposed before 20 years for six active ingredients (HCH, aldrine, chlordane, heptachlore, methoxychlor, lindane).

The AGRiculture and CANcer prospective cohort had several strengths. This large cohort was regularly linked with various data sources to ensure a good follow-up of study participants with a low proportion of lost to follow-up (less than 1%) and with population-based cancer registries to identify cancer cases.

We assessed the association of 18 organochlorine insecticides and prostate cancer risk with more than 1,300 prostate cancer cases exposed to at least one of organochlorine during their lifetime. To assess exposure to individual active ingredients of organochlorine insecticides in the AGRICAN participants, we used the crop-exposure matrix PESTIMAT (Baldi et al., 2017). This crop-exposure matrix combines multiple data sources with a yearly time scale since 1950's for 10 main crops in France. There were other methods to assess exposure to pesticides, like self-reporting information on commercial products or active ingredients used during lifetime, this method was used by another large agricultural cohort, the Agricultural Health Study (AHS). But this requires a considerable recall and validity of data collected and can be questionable in some contexts (Engel et al., 2001) like those usually observed in France with multiple crops in the same farm and with a higher intensity of pesticide treatments than in many place worldwide (fruit growing with 34 treatments, potatoes with 17 treatment, vineyard with 12 treatments, wheat/barley with 5 treatment per year...). In this study we focused our analysis on pesticide use on crops, it would be interesting to extend this analysis to insecticide use on animals or indirect exposure to insecticide (re-entry tasks). However, amongst the 17 OCs studied only lindane was authorized but on almost all types of livestock for many decades. The lack of observed risk of prostate cancer associated with lindane could be due that many non-exposed farmers were in fact exposed to lindane. In fact, when the referent population was non farmers, the prostate cancer risk associated with lindane exposure increased (HR=1.11(1.00-1.24)). While differences in association were sometimes observed according to aggressiveness of prostate cancer (Koutros et al., 2013), including for organochlorine use, we were not able to take this into account. It was the same for family history of prostate cancer, this information was not available in the enrollment questionnaire of AGRICAN. We could study association between age at first exposure to organochlorine and prostate cancer risk, to estimate early life exposure (Sutcliffe & Colditz, 2013) and some elevation were only observed when exposure began before 20 years old.

Aldrin and dieldrine are two insecticides closely related since Aldrin is rapidly converts in dieldrin in environment and body. IARC classified these two molecules as probably carcinogenic to humans (IARC,

vol. 117). Aldrin and dieldrin were used up to 1960's before a decrease in use and a ban in agriculture in 1973 and 1972 respectively. In our study, Aldrin was associated with an elevated risk of ovarian cancer for the most exposed farmers (HR=1.21(0.95-1.56)). Occupational exposure of farmers to Aldrin was initially associated with an increase in prostate cancer risk in the AHS (HR=1.32 [1.09-1.60]), with no relationship with cumulative exposure (Alavanja et al., 2003). No association was observed with 3 years of additional follow-up (Purdue et al., 2007) but up to a two-fold increase in risk of aggressive tumors or family history of prostate cancer, for the highest quartile of exposure (Koutros et al., 2013). In contrast, exposure to aldrin did not increase prostate cancer risk in a case-control study among British Columbia farmers, but with only eight exposed cases (Band et al., 2011). There was no association with dieldrin in our population, like it was observed in AHS (Alavanja et al., 2003; Koutros et al., 2013; Pardo et al., 2020; Purdue et al., 2007) or in the British Columbia Farmers (Band et al., 2011). Aldrine and dieldrine are suspected to induce hepatocarcinogenesis in animal studies (Stevenson et al., 1999), maybe through their binding to androgen receptors, but no mechanisms of action clearly explain association between aldrin and dieldrin and prostate cancer (Lemaire et al., 2004).

DDD was used to kill pests in agriculture, but to a far lesser extent than DDT, until they were banned in the early 1970's. DDD is, as DDE, a DDT metabolite in the environment and in the body. IARC reassessed carcinogenicity of DDT in 2016 and classified this organochlorine insecticide in Group 2A (IARC, vol. 113) whereas DDD was not considered in IARC classification. In our study, DDD was not associated with prostate cancer risk, unlike DDT for the most exposed men (HR=1.20(0.94-1.54)). We are not aware of epidemiologic studies that have studied association between DDD use and prostate cancer risk but DDT was associated with a borderline significant increase in prostate cancer risk on pooling the results of three studies (Lewis-Mikhael et al., 2015) and with a significant increase in some epidemiological studies (Alavanja et al., 2003; Band et al., 2011; Settimi et al., 2003) including with intensity of exposure (Band et al., 2011). Exposure to DDT did not increase prostate cancer risk in the most recent publications from the AHS study (Koutros et al., 2013; Purdue et al., 2007). DDT and/or its

metabolites can act on androgen receptor (Lemaire et al., 2004), have estrogenic activity (Soto et al., 1995), activate the oncogene *erbB-2* implicated in prostate cancer in cell lines (Tessier & Matsumura, 2001), activate select mutant androgen receptors and mitogen-activated protein kinase (MAPK), contributing to the prostate cancer proliferation (Shah et al., 2008) and are suspected to induce liver tumors in experimental studies on animals (Turusov et al., 2002).

Technical HCH (Hexachlorocyclohexane) is composed of a mixture of four isomers (α , β , δ and γ -HCH). The latter, better known as lindane was used in agriculture and also for the treatment of scabies and as anti-lice. HCH and lindane, were major insecticides used from the 1940's, HCH was ban in 1972 but lindane was used up to 1998 in agriculture. HCH isomers were classified in Group 2B by IARC in 1987, whereas lindane was reassessed and classified in group 1 in 2015 (IARC , vol. 113). There was an elevated risk of prostate cancer for men most exposed to HCH in our population (HR=1.15(0.96-1.36)). Only one case-control study and one nested case-control study were found on associations between blood levels of HCH isomers other than γ -HCH and prostate cancer risk, outside professional context. Mean α -HCH and/or β -HCH levels were significantly higher in prostate cancer cases than in controls in some of them (Kumar et al., 2010; Xu et al., 2010) whereas level of β -HCH tend to be inversely associated with prostate cancer in another (Sawada et al., 2010). Lindane was not statistically associated with a greater prostate cancer risk in a meta-analysis of three studies (Lewis-Mikhael et al., 2015) , neither in the two analyses in the AHS with shortest durations of follow-up (Alavanja et al., 2003; Purdue et al., 2007). In the more recent one, cumulative exposure to lindane was significantly associated with prostate cancer with a two-fold increase in risk for men in the highest quartile of exposure, only for those who had a family history of prostate cancer (Koutros et al., 2013). Toxicological effects may be different according to the HCH-isomer considered (Kalantzi et al., 2004). Treatment of prostate cancer cell lines with β -HCH increased tyrosine kinase activity, inducing progression of prostate cancer cells (Tessier & Matsumura, 2001).

Toxaphene was classified as group 2B (possibly carcinogenic to human) by the IARC, and B2 (probable human carcinogen) by the US-EPA and H351 (suspected of causing cancer) by the ECHA. In France, it was used on rape, potatoes and beets. We found no association between toxaphene use and prostate cancer (HR=1.00(0.85-1.19)) in line with results from the AHS (Alavanja et al., 2003; Koutros et al., 2013; Purdue et al., 2007) although toxaphene was found to have estrogenic activity by the E-SCREEN assay (Soto et al., 1995). Significant associations were observed with some metabolites or isomers but not with some others (DDD and HCH but no DDT and lindane). These results can be explained by the fact that pesticide toxicity may be strongly related to their chemical structure (Kaushik & Kaushik, 2007) and that pesticide metabolites can act differently, for example on hormonal receptors (Li et al., 2008).

This work provides original results on associations between 18 organochlorine insecticides and prostate cancer risk with data on score exposure, years of exposure and age at first exposure. We found new results on associations with the number of organochlorines used, with a score calculated with probability, frequency and intensity, and according to window of exposure.

As perspective, we plan to integrate pesticide exposure through use on animals, especially useful for lindane or reentry tasks to the PESTIMAT matrix, and to better characterize tumor type to study association according to aggressiveness and adjust/stratify for family history of prostate cancer. In spite of the assumption of endocrine disruption, mechanisms of action involved in these associations remain unclear and need to be better understood.

Reference list

- Alavanja, M. C. R., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C. F., Knott, C., Thomas, K., Hoppin, J. A., Barker, J., Coble, J., Sandler, D. P., & Blair, A. (2003). Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *American Journal of Epidemiology*, 157(9), 800-814.
- Baldi, I., Carles, C., Blanc-Lapierre, A., Fabbro-Peray, P., Druet-Cabanac, M., Boutet-Robinet, E., Soulat, J.-M., Bouvier, G., Lebailly, P., & PESTIMAT Group. (2017a). A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides : PESTIMAT. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 27(1), 56-63. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.72>
- Baldi, I., Carles, C., Blanc-Lapierre, A., Fabbro-Peray, P., Druet-Cabanac, M., Boutet-Robinet, E., Soulat, J.-M., Bouvier, G., Lebailly, P., & PESTIMAT Group. (2017b). A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides : PESTIMAT. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 27(1), 56-63. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.72>
- Band, P. R., Abanto, Z., Bert, J., Lang, B., Fang, R., Gallagher, R. P., & Le, N. D. (2011). Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate*, 71(2), 168-183. <https://doi.org/10.1002/pros.21232>
- Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A., Zoeller, R. T., World Health Organization, & United Nations Environment Programme. (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 : An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
- Emeville, E., Giusti, A., Coumoul, X., Thomé, J.-P., Blanchet, P., & Multigner, L. (2015). Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer : A case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environmental Health Perspectives*, 123(4), 317-323. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408407>
- Engel, L. S., Seixas, N. S., Keifer, M. C., Longstreth, W. T., & Checkoway, H. (2001). Validity study of self-reported pesticide exposure among orchardists. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 11(5), 359-368. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500176>
- Hardell, L., Andersson, S.-O., Carlberg, M., Bohr, L., van Bavel, B., Lindström, G., Björnfoth, H., & Ginman, C. (2006). Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48(7), 700-707. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000205989.46603.43>
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (Éd.). (1987). Overall evaluations of carcinogenicity : An updating of IARC monographs volumes 1 to 42: this publication represents the views and expert opinions of an IARC ad-hoc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 10-18 March 1987. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer ; Distributed by the World Health Organization, Distribution and Sales Service.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2016). 2,4-D and Some Organochlorine Insecticides (vol 113).

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2017). Petachlorophenol and some related compounds (IARM monographs volume 117).

Kalantzi, O. I., Hewitt, R., Ford, K. J., Cooper, L., Alcock, R. E., Thomas, G. O., Morris, J. A., McMillan, T. J., Jones, K. C., & Martin, F. L. (2004). Low dose induction of micronuclei by lindane. *Carcinogenesis*, 25(4), 613-622. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh048>

Kaushik, P., & Kaushik, G. (2007). An assessment of structure and toxicity correlation in organochlorine pesticides. *Journal of Hazardous Materials*, 143(1-2), 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2006.08.073>

Koutros, S., Beane Freeman, L. E., Lubin, J. H., Heltshe, S. L., Andreotti, G., Barry, K. H., DellaValle, C. T., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Blair, A., & Alavanja, M. C. R. (2013). Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 177(1), 59-74. <https://doi.org/10.1093/aje/kws225>

Krstev, S., & Knutsson, A. (2019). Occupational Risk Factors for Prostate Cancer : A Meta-analysis. *Journal of Cancer Prevention*, 24(2), 91-111. <https://doi.org/10.15430/JCP.2019.24.2.91>

Kumar, V., Yadav, C. S., Singh, S., Goel, S., Ahmed, R. S., Gupta, S., Grover, R. K., & Banerjee, B. D. (2010). CYP 1A1 polymorphism and organochlorine pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere*, 81(4), 464-468. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.07.067>

Lemaire, G., Terouanne, B., Mauvais, P., Michel, S., & Rahmani, R. (2004). Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196(2), 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.12.011>

Lemarchand, C., Tual, S., Boulanger, M., Levêque-Morlais, N., Perrier, S., Clin, B., Guizard, A.-V., Velten, M., Rigaud, E., Baldi, I., & Lebailly, P. (2016). Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 42(2), 144-152. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3552>

Levêque-Morlais, N., Tual, S., Clin, B., Adjemian, A., Baldi, I., & Lebailly, P. (2015). The AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort study : Enrollment and causes of death for the 2005-2009 period. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 88(1), 61-73. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0933-x>

Lewis-Mikhael, A.-M., Bueno-Cavanillas, A., Ofir Giron, T., Olmedo-Requena, R., Delgado-Rodríguez, M., & Jiménez-Moleón, J. J. (2016). Occupational exposure to pesticides and prostate cancer : A systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 73(2), 134-144. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102692>

Lewis-Mikhael, A.-M., Olmedo-Requena, R., Martínez-Ruiz, V., Bueno-Cavanillas, A., & Jiménez-Moleón, J. J. (2015). Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence. *Cancer Causes & Control: CCC*, 26(10), 1375-1392. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0643-z>

Li, J., Li, N., Ma, M., Giesy, J. P., & Wang, Z. (2008). In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organochlorine pesticides. *Toxicology Letters*, 183(1-3), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.10.002>

March, R. B. (1976). Properties and actions of bridged diphenyl acaricides. *Environmental Health Perspectives*, 14, 83-91. <https://doi.org/10.1289/ehp.761483>

Mills, P. K., & Yang, R. (2003). Prostate cancer risk in California farm workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(3), 249-258.

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides : A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265-2303. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062265>

Multigner, L., Ndong, J. R., Giusti, A., Romana, M., Delacroix-Maillard, H., Cordier, S., Jégou, B., Thome, J. P., & Blanchet, P. (2010). Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(21), 3457-3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2153>

Pardo, L. A., Beane Freeman, L. E., Lerro, C. C., Andreotti, G., Hofmann, J. N., Parks, C. G., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Blair, A., & Koutros, S. (2020). Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators. *Environmental Health*, 19(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00583-0>

Purdue, M. P., Hoppin, J. A., Blair, A., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. R. (2007). Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer*, 120(3), 642-649. <https://doi.org/10.1002/ijc.22258>

Sawada, N., Iwasaki, M., Inoue, M., Itoh, H., Sasazuki, S., Yamaji, T., Shimazu, T., Tsugane, S., & Japan Public Health Center Based Prospective (JPHC) Study Group. (2010). Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men : A nested case-control study. *Environmental Health Perspectives*, 118(5), 659-665. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901214>

Settimi, L., Masina, A., Andrion, A., & Axelson, O. (2003). Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *International Journal of Cancer*, 104(4), 458-461. <https://doi.org/10.1002/ijc.10955>

Shah, S., Hess-Wilson, J. K., Webb, S., Daly, H., Godoy-Tundidor, S., Kim, J., Boldison, J., Daaka, Y., & Knudsen, K. E. (2008). 2,2-bis(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene stimulates androgen independence in prostate cancer cells through combinatorial activation of mutant androgen receptor and mitogen-activated protein kinase pathways. *Molecular Cancer Research: MCR*, 6(9), 1507-1520. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-2166>

Soto, A. M., Sonnenschein, C., Chung, K. L., Fernandez, M. F., Olea, N., & Serrano, F. O. (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens : An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 Suppl 7, 113-122. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s7113>

Stevenson, D. E., Walborg, E. F., North, D. W., Sielken, R. L., Ross, C. E., Wright, A. S., Xu, Y., Kamendulis, L. M., & Klaunig, J. E. (1999). Monograph : Reassessment of human cancer risk of aldrin/dieldrin. *Toxicology Letters*, 109(3), 123-186.

Sutcliffe, S., & Colditz, G. A. (2013). Prostate cancer : Is it time to expand the research focus to early-life exposures? *Nature Reviews. Cancer*, 13(3), 208-518. <https://doi.org/10.1038/nrc3434>

Tessier, D. M., & Matsumura, F. (2001). Increased ErbB-2 tyrosine kinase activity, MAPK phosphorylation, and cell proliferation in the prostate cancer cell line LNCaP following treatment by select pesticides. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 60(1), 38-43. <https://doi.org/10.1093/toxsci/60.1.38>

Turusov, V., Rakitsky, V., & Tomatis, L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) : Ubiquity, persistence, and risks. *Environmental Health Perspectives*, 110(2), 125-128. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110125>

Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., & Lison, D. (2006). Review and Meta-analysis of Risk Estimates for Prostate Cancer in Pesticide Manufacturing Workers. *Cancer Causes & Control*, 17(4), 353-373. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0443-y>

Van Maele-Fabry, G., & Willems, J. L. (2003). Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate : A meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(9), 634-642.

Van Maele-Fabry, G., & Willems, J. L. (2004). Prostate cancer among pesticide applicators : A meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77(8), 559-570. <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0548-8>

Xu, X., Dailey, A. B., Talbott, E. O., Ilacqua, V. A., Kearney, G., & Asal, N. R. (2010). Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environmental Health Perspectives*, 118(1), 60-66. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900919>

SUPPLEMENTARY DATA: Occupational exposure to organochlorine pesticides and prostate cancer risk in AGRICAN

Supplementary table 1 - Risk of prostate cancer by decile of score exposure by active ingredients of organochlorine insecticides - AGRICAN (2005-2017)

	Libelle	Ncase	HR (IC95%)	P-value	p-trend
Organochlorines	< 77.2	13	0.83 (0.48-1.43)	0.49	0,65
	[77.2-241.3[31	0.97 (0.68-1.39)	0.88	
	[241.3-563.9[52	1.07 (0.81-1.42)	0.61	
	[563.9-987.9[67	1.10 (0.86-1.41)	0.46	
	[987.9-1405.1[80	1.03 (0.82-1.30)	0.79	
	[1405.1-1973[106	1.06 (0.87-1.30)	0.55	
	[1973-3001.6[110	0.96 (0.79-1.16)	0.66	
	[3001.6-4877.9[149	1.12 (0.94-1.33)	0.2 ⁺	
	[4877.9-8030[133	0.85 (0.71-1.03)	0.09 ⁺	
≥ 8030	161	1.09 (0.92-1.29)	0.31		
Aldrine	<36	58	0.97 (0.75-1.26)	0.83	0.04*
	[36-81[63	1.07 (0.83-1.39)	0.61	
	[81-137[61	0.97 (0.74-1.26)	0.81	
	[137-200[60	0.96 (0.74-1.25)	0.76	
	[200-268[68	1.04 (0.81-1.35)	0.73	
	[268-344[56	0.95 (0.72-1.25)	0.71	
	[344-480[59	0.95 (0.72-1.24)	0.69	
	[480-600[42	1.16 (0.85-1.57)	0.36	
	[600-837[77	0.98 (0.78-1.24)	0.88	
≥837	75	1.21 (0.95-1.56)	0.12 ⁺		
Chlordane	<205	52	1.04 (0.79-1.38)	0.76	0,17
	[205-375[60	0.97 (0.74-1.27)	0.82	
	[375-525[56	1.10 (0.84-1.44)	0.5	
	[525-750[57	1.02 (0.78-1.33)	0.89	
	[750-1050[85	1.03 (0.83-1.29)	0.78	
	[1050-1350[71	1.08 (0.84-1.40)	0.53	
	[1350-1575[54	0.98 (0.74-1.29)	0.89	
	[1575-2000[66	0.91 (0.71-1.18)	0.48	
	[2000-3000[59	0.86 (0.65-1.12)	0.26	
≥3000	84	1.37 (1.08-1.72)	0.01*		
Dieldrine	<5	13	0.67 (0.37-1.21)	0.18 ⁺	0,8
	[5-9[30	1.31 (0.91-1.88)	0.14 ⁺	
	[9-12[21	1.22 (0.79-1.87)	0.38	
	[12-15[15	0.65 (0.37-1.14)	0.13 ⁺	
	[15-24[58	1.11 (0.85-1.45)	0.45	
	[24-40[33	1.07 (0.74-1.54)	0.73	
	[40-61[43	1.43 (1.05-1.94)	0.02*	
	[61-81[17	0.69 (0.43-1.12)	0.13 ⁺	
≥81	27	1.02 (0.68-1.52)	0.93		
HCH	<175.2	43	1.23 (0.91-1.68)	0.18	0.13 ⁺
	[175.2-450[43	1.05 (0.77-1.44)	0.76	
	[450-750[42	0.91 (0.66-1.25)	0.57	
	[750-1070.4[63	1.06 (0.83-1.37)	0.63	
	[1070.4-1428[51	1.08 (0.81-1.44)	0.58	
	[1428-1800[39	0.73 (0.51-1.03)	0.07 ⁺	
	[1800-2280[46	0.94 (0.70-1.27)	0.69	
	[2280-3000[56	1.03 (0.78-1.37)	0.82	
	[3000-3480[44	1.01 (0.73-1.38)	0.97	
≥3480	59	1.36 (1.03-1.79)	0.03 ⁺		
Heptachlore	<90	43	0.96 (0.70-1.31)	0.8	0.30
	[90-135[61	0.95 (0.74-1.24)	0.72	
	[135-195[39	0.84 (0.61-1.17)	0.3	
	[195-240[50	1.43 (1.07-1.90)	0.01 ⁺	
	[240-360[91	1.08 (0.87-1.33)	0.5	
	[360-450[64	0.98 (0.75-1.26)	0.85	
	[450-540[58	0.99 (0.75-1.29)	0.93	
[540-675[65	0.84 (0.64-1.08)	0.18 ⁺		

	[675-900[57	0.78 (0.59-1.04)	0.09*	
	≥900	95	1.42 (1.15-1.77)	<0,01*	
DDD	<9	34	1.26 (0.89-1.77)	0.19*	0,96
	[9-19[26	0.80 (0.53-1.20)	0.28	
	[19-29[41	0.98 (0.71-1.34)	0.89	
	[29-33[14	1.34 (0.79-2.27)	0.27	
	[33-52.5[61	1.25 (0.96-1.61)	0.09*	
	[52.5-87[48	1.22 (0.90-1.64)	0.2*	
	[87-127.5[32	0.83 (0.58-1.19)	0.32	
	[127.5-150[23	1.30 (0.83-2.04)	0.25	
	[150-217[66	1.23 (0.95-1.58)	0.12*	
	≥217	36	1.05 (0.75-1.48)	0.76	
DDT	<9.1	56	1.09 (0.82-1.44)	0.55	0.12*
	[9.1-9.3[36	0.78 (0.56-1.09)	0.14*	
	[9.3-10.1[119	0.95 (0.78-1.15)	0.6	
	[10.1-46.4[65	0.88 (0.68-1.15)	0.35	
	[46.4-122.2[70	1.13 (0.89-1.45)	0.31	
	[122.2-198[63	1.05 (0.81-1.36)	0.73	
	[198-408.8[77	1.18 (0.93-1.50)	0.17*	
	[408.8-607.1[55	0.86 (0.65-1.13)	0.28	
	[607.1-861.8[69	1.19 (0.93-1.52)	0.17*	
	≥861.8	70	1.20 (0.94-1.54)	0.14*	
Metoxychlore	<62.5	4	0.71 (0.23-2.19)	0.55	0,3
	[62.5-87.5[1	0.49 (0.07-3.51)	0.48	
	[87.5-150[6	0.83 (0.37-1.86)	0.66	
	[150-212.5[8	1.43 (0.71-2.86)	0.32	
	[212.5-275[7	1.12 (0.53-2.36)	0.76	
	[275-362.5[7	1.15 (0.55-2.41)	0.71	
	[362.5-412.5[5	0.82 (0.31-2.19)	0.69	
	[412.5-475[5	1.69 (0.70-4.07)	0.24	
	≥475	13	0.93 (0.53-1.65)	0.81	
Lindane	<0.81	61	1.02 (0.78-1.33)	0.9	0.26
	[0.8-26.8[53	1.03 (0.78-1.36)	0.82	
	[26.8-99[84	1.23 (0.99-1.54)	0.07*	
	[99-314[69	1.16 (0.90-1.47)	0.25	
	[314-535.5[75	1.01 (0.80-1.27)	0.96	
	[535.5-911.2[60	0.98 (0.75-1.28)	0.88	
	[911.2-1290[95	1.04 (0.84-1.29)	0.72	
	[1290-1625.2[110	0.89 (0.73-1.08)	0.23	
	[1625.2-2056.9[134	0.95 (0.79-1.13)	0.55	
	≥2056.9	146	1.06 (0.89-1.26)	0.51	
Endosulfan	<0.85	38	1.05 (0.76-1.45)	0.77	0,33
	[0.85-4.2[65	1.09 (0.84-1.40)	0.53	
	[4.2-20.3[47	0.91 (0.67-1.23)	0.53	
	[20.3-59.6[75	1.07 (0.84-1.36)	0.57	
	[59.6-107.8[85	1.11 (0.89-1.39)	0.34	
	[107.8-181.7[76	1.09 (0.86-1.39)	0.48	
	[181.8-228.6[109	1.02 (0.83-1.24)	0.88	
	[228.6-269.3[96	0.78 (0.63-0.96)	0.02*	
	[269.3-400.8[155	1.11 (0.93-1.31)	0.25	
	≥400.8	104	0.96 (0.79-1.18)	0.73	
Toxaphene	<75	8	0.62 (0.31-1.23)	0.17*	0,72
	[75-135[30	1.04 (0.71-1.52)	0.84	
	[135-209.3[38	1.22 (0.88-1.71)	0.24	
	[209.3-279[37	1.18 (0.84-1.64)	0.34	
	[279-348.8[29	1.04 (0.71-1.52)	0.84	
	[348.8-435[37	1.06 (0.76-1.48)	0.72	
	[435-450[10	0.97 (0.52-1.81)	0.93	
	[450-633.8[49	0.96 (0.71-1.29)	0.77	
	[633.8-1120.5[30	0.98 (0.68-1.41)	0.91	
	≥1120.5	36	1.02 (0.72-1.43)	0.93	
Chlorfenethol	<15	12	0.86 (0.49-1.52)	0.6	0,14
	[15-22.5[11	0.74 (0.39-1.37)	0.33	
	[22.5-33.75[15	0.80 (0.47-1.36)	0.41	
	[33.75-45[27	1.01 (0.69-1.48)	0.97	

	≥45	173	1.15 (0.98-1.35)	0.08*	
Chlorobenzilate	<0.04	21	1.14 (0.74-1.76)	0.55	0,67
	[0.04-0.08[24	1.09 (0.72-1.67)	0.67	
	[0.08-0.1[27	0.95 (0.65-1.39)	0.8	
	[0.1-0.14[30	0.89 (0.61-1.3)	0.55	
	[0.14-0.19[20	1.27 (0.79-2.06)	0.32	
	[0.19-5.3[76	1.22 (0.97-1.54)	0.09*	
	[5.3-27.5[29	1.34 (0.93-1.94)	0.12*	
	≥27.5	23	0.94 (0.61-1.44)	0.77	
Chloropropylate	<0.04	10	0.89 (0.48-1.67)	0.72	0,76
	[0.04-5[160	1.19 (1.01-1.40)	0.04*	
	[5-7.5[2	0.95 (0.24-3.80)	0.94	
	≥7.5	38	1.11 (0.80-1.54)	0.54	
Bromopropylate	<6.5	12	0.90 (0.51-1.58)	0.71	0,94
	[6.5-16.5[12	0.77 (0.44-1.36)	0.37	
	[16.5-25[23	1.15 (0.75-1.77)	0.52	
	[25-33[27	1.30 (0.89-1.90)	0.18*	
	[33-42.5[29	1.28 (0.87-1.87)	0.21	
	[42.5-48.5[33	1.15 (0.81-1.63)	0.43	
	[48.5-56.5[39	1.25 (0.90-1.73)	0.18*	
	[56.5-63.5[19	0.64 (0.41-1.03)	0.06*	
	[63.5-66[17	1.17 (0.73-1.89)	0.51	
	≥66	75	1.11 (0.88-1.40)	0.39	
Dicofol	<0.5	44	0.97 (0.71-1.33)	0.86	0.40
	[0.5-0.8[72	1.24 (0.96-1.59)	0.09*	
	[0.8-1[79	0.95 (0.75-1.19)	0.63	
	[1-1.3[120	1.01 (0.84-1.22)	0.92	
	[1.3-12.5[72	1.01 (0.79-1.29)	0.93	
	[12.5-46[44	0.92 (0.67-1.25)	0.6	
	[46-84.9[48	0.96 (0.72-1.28)	0.8	
	[84.9-232.5[54	0.97 (0.74-1.28)	0.84	
	[232.5-444[73	0.93 (0.72-1.19)	0.56	
	≥444	118	1.21 (1.00-1.45)	0.05*	

Supplementary table 2 - Sensitivity analysis

Active ingredients	Ncase	Principal analysis (n=81 948)		Sensitivity analysis 1 : non- agricultural as referece (n=81 948)			Sensitivity analysis 2 : without prevalent prostate cancers (n=79 746)			Sensitivity analysis 3 : without prevalent cancers (n=77 455)			Sensitivity analysis 3 : adjusted for cattle farming (n=81 948)		
		HR	P-value	HR	P-value	Delta 1	HR	P-value	Delta 2	HR	P-value	Delta 3	HR	P-value	Delta 4
Organochlorés	1323	1,01	0,82	1,11	0,06	10	1,02	0,72	1	1,01	0,81	0	0,97	0,54	-4
Aldrin	854	1,03	0,56	1,13	0,04	10	1,04	0,43	1	1,04	0,47	1	0,99	0,83	-4
≥40 ans	56	1,30	0,07	1,45	0,01	12	1,35	0,03	4	1,36	0,03	5	1,26	0,11	-3
<36	58	0,97	0,83	1,05	0,70	8	0,97	0,81	0	0,94	0,64	-3	0,88	0,37	-9
[36-81[63	1,07	0,61	1,16	0,27	8	1,07	0,58	0	1,08	0,56	1	1,01	0,96	-6
[81-137[61	0,97	0,81	1,05	0,72	8	0,98	0,90	1	0,99	0,92	2	0,92	0,56	-5
[137-200[60	0,96	0,76	1,04	0,77	8	0,97	0,80	1	0,98	0,86	2	0,93	0,61	-3
[200-268[68	1,04	0,73	1,13	0,35	9	1,03	0,79	-1	1,03	0,85	-1	0,95	0,70	-9
[268-344[56	0,95	0,71	1,03	0,83	8	0,96	0,77	1	0,96	0,76	1	0,88	0,37	-7
[344-480[59	0,95	0,69	1,03	0,85	8	0,96	0,78	1	0,98	0,88	3	0,95	0,74	0
[480-600[42	1,16	0,36	1,25	0,16	8	1,17	0,33	1	1,19	0,27	3	1,17	0,32	1
[600-837[77	0,98	0,88	1,07	0,61	9	0,99	0,94	1	1,03	0,80	5	0,97	0,82	-1
≥837	75	1,21	0,12	1,32	0,04	9	1,25	0,08	3	1,22	0,13	1	1,18	0,21	-2
Chlordane	910	1,04	0,39	1,14	0,02	10	1,05	0,31	1	1,04	0,37	0	1,01	0,90	-3
≥40 ans	101	1,24	0,05	1,38	0,01	11	1,27	0,03	2	1,28	0,03	3	1,21	0,10	-2
Dieldrin	634	1,05	0,39	1,13	0,10	8	1,04	0,54	-1	1,05	0,43	0	0,99	0,92	-6
Heptachlor	860	1,03	0,59	1,13	0,04	10	1,04	0,47	1	1,03	0,51	0	0,99	0,80	-4
≥40 ans	51	1,28	0,09	1,43	0,02	12	1,34	0,05	5	1,34	0,05	5	1,27	0,10	-1
<90	43	0,96	0,80	1,05	0,75	9	0,96	0,81	0	0,96	0,81	0	0,86	0,37	-10
[90-135[61	0,95	0,72	1,05	0,74	11	0,96	0,75	1	0,94	0,67	-1	0,88	0,38	-7
[135-195[39	0,84	0,30	0,92	0,64	10	0,84	0,30	0	0,81	0,23	-4	0,83	0,29	-1
[195-240[50	1,43	0,01	1,57	<0,01	10	1,44	0,01	1	1,48	0,01	3	1,31	0,08	-8
[240-360[91	1,08	0,50	1,18	0,15	9	1,09	0,44	1	1,08	0,48	0	1,05	0,64	-3
[360-450[64	0,98	0,85	1,07	0,62	9	0,98	0,88	0	1,00	0,99	2	0,97	0,84	-1
[450-540[58	0,99	0,93	1,08	0,58	9	1,00	0,98	1	1,04	0,77	5	0,92	0,54	-7
[540-675[65	0,84	0,18	0,92	0,53	10	0,84	0,19	0	0,82	0,15	-2	0,81	0,11	-4
[675-900[57	0,78	0,09	0,85	0,30	9	0,78	0,09	0	0,79	0,11	1	0,74	0,05	-5
≥900	95	1,42	<0,01	1,56	<0,01	10	1,45	0,00	2	1,47	0,00	4	1,42	0,00	0
DDD	585	1,07	0,23	1,17	0,01	9	1,08	0,18	1	1,08	0,16	1	1,03	0,58	-4
DDT	974	1,02	0,72	1,12	0,05	10	1,02	0,60	0	1,02	0,67	0	0,98	0,66	-4
<9.075	56	1,09	0,55	1,19	0,24	9	1,09	0,56	0	1,10	0,52	1	1,00	0,99	-8
[9.075-9.3[36	0,78	0,14	0,85	0,35	9	0,78	0,15	0	0,77	0,14	-1	0,71	0,06	-9

[9.3-10.05[119	0,95	0,60	1,04	0,74	9	0,95	0,60	0	0,93	0,46	-2	0,92	0,38	-3
[10.05-46.35[65	0,88	0,35	0,96	0,79	9	0,89	0,40	1	0,93	0,56	6	0,90	0,43	2
[46.35-122.175[70	1,13	0,31	1,24	0,10	10	1,15	0,28	2	1,18	0,18	4	1,13	0,35	0
[122.175-198[63	1,05	0,73	1,14	0,34	9	1,04	0,76	-1	1,06	0,67	1	0,98	0,87	-7
[198-408.75[77	1,18	0,17	1,29	0,04	9	1,18	0,16	0	1,16	0,22	-2	1,13	0,36	-4
[408.75-607.05[55	0,86	0,28	0,94	0,66	9	0,87	0,32	1	0,87	0,33	1	0,80	0,15	-7
[607.05-861.75[69	1,19	0,17	1,30	0,05	9	1,21	0,12	2	1,24	0,09	4	1,22	0,14	3
≥861.75	70	1,20	0,14	1,31	0,04	9	1,21	0,13	1	1,22	0,11	2	1,03	0,83	-14
Methoxychlor	95	1,08	0,51	1,18	0,14	9	1,08	0,49	0	1,06	0,59	-2	1,12	0,33	4
Endosulfan	1224	1,00	0,93	1,10	0,08	10	1,01	0,85	1	1,00	0,94	0	0,96	0,44	-4
Toxaphene	436	1,01	0,92	1,11	0,12	10	1,03	0,68	2	1,03	0,62	2	0,98	0,77	-3
HCH	682	1,06	0,30	1,16	0,02	9	1,07	0,21	1	1,06	0,26	0	1,03	0,57	-3
<175.2	43	1,23	0,18	1,35	0,06	10	1,23	0,19	0	1,20	0,26	-2	1,41	0,03	15
[175.2-450[43	1,05	0,76	1,15	0,39	10	1,08	0,64	3	1,08	0,64	3	1,02	0,92	-3
[450-750[42	0,91	0,57	1,00	1,00	10	0,93	0,64	2	0,91	0,59	0	0,89	0,49	-2
[750-1070.4[63	1,06	0,63	1,17	0,25	10	1,07	0,61	1	1,09	0,53	3	1,02	0,88	-4
[1070.4-1428[51	1,08	0,58	1,19	0,25	10	1,09	0,56	1	1,07	0,65	-1	1,05	0,72	-3
[1428-1800[39	0,73	0,07	0,80	0,21	10	0,73	0,08	0	0,73	0,09	0	0,67	0,03	-8
[1800-2280[46	0,94	0,69	1,03	0,83	10	0,94	0,71	0	0,95	0,76	1	0,87	0,37	-7
[2280-3000[56	1,03	0,82	1,13	0,40	10	1,03	0,84	0	1,03	0,82	0	1,03	0,86	0
[3000-3480[44	1,01	0,97	1,11	0,55	10	1,04	0,81	3	1,02	0,90	1	0,96	0,79	-5
≥3480	59	1,36	0,03	1,49	0,01	10	1,38	0,02	1	1,45	0,01	7	1,35	0,03	-1
Lindane	1290	1,01	0,82	1,11	0,06	10	1,02	0,73	1	1,01	0,82	0	0,97	0,51	-4
<0.81	61	1,02	0,90	1,11	0,46	9	1,02	0,86	0	1,03	0,82	1	0,96	0,80	-6
[0.81-26.81[53	1,03	0,82	1,13	0,42	10	1,03	0,83	0	1,03	0,85	0	0,86	0,46	-17
[26.81- 99[84	1,23	0,07	1,34	0,01	9	1,23	0,07	0	1,26	0,04	2	1,16	0,32	-6
[99-314.025[69	1,16	0,25	1,26	0,08	9	1,17	0,22	1	1,14	0,29	-2	1,19	0,18	3
[314.025-535.5[75	1,01	0,96	1,10	0,46	9	1,01	0,94	0	1,01	0,95	0	0,94	0,62	-7
[535.5-911.175[60	0,98	0,88	1,07	0,64	9	0,98	0,86	0	0,99	0,94	1	0,94	0,65	-4
[911.175-1290[95	1,04	0,72	1,13	0,28	9	1,05	0,68	1	1,05	0,68	1	0,99	0,90	-5
[1290-1625.175[110	0,89	0,23	0,97	0,75	9	0,89	0,26	0	0,90	0,31	1	0,87	0,16	-2
[1625.175-2056.91[134	0,95	0,55	1,03	0,75	8	0,95	0,57	0	0,94	0,49	-1	0,91	0,29	-4
≥2056.91	146	1,06	0,51	1,16	0,14	9	1,07	0,45	1	1,09	0,34	3	1,02	0,81	-4
Chlorfenethol	368	1,02	0,79	1,12	0,12	10	1,02	0,75	0	1,02	0,79	0	0,98	0,74	-4
Chlorobenzilate	389	1,07	0,30	1,17	0,02	9	1,07	0,29	0	1,06	0,35	-1	1,02	0,71	-5
10-19 ans	203	1,17	0,04	1,31	<0,01	12	1,18	0,03	1	1,18	0,04	1	1,11	0,21	-5
Chloropropylate	315	1,07	0,32	1,18	0,03	10	1,08	0,25	1	1,08	0,27	1	1,01	0,87	-6
Dicofol	1044	1,02	0,61	1,12	0,04	10	1,03	0,57	1	1,02	0,70	0	0,98	0,73	-4

10-19 ans	170	1,19	0,05	1,32	<0,01	11	1,19	0,05	0	1,19	0,05	0	1,12	0,20	-6
<0.525	44	0,97	0,86	1,06	0,73	9	0,97	0,86	0	0,96	0,81	-1	0,98	0,90	1
[0.525-0.805[72	1,24	0,09	1,35	0,03	9	1,24	0,09	0	1,26	0,08	2	1,20	0,16	-3
[0.805-1.015[79	0,95	0,63	1,03	0,82	8	0,95	0,64	0	0,92	0,48	-3	0,89	0,36	-6
[1.015-1.26[120	1,01	0,92	1,10	0,36	9	1,01	0,93	0	1,00	0,96	-1	0,95	0,63	-6
[1.26-12.5[72	1,01	0,93	1,10	0,46	9	1,02	0,90	1	1,04	0,77	3	0,96	0,77	-5
[12.5-46[44	0,92	0,60	1,00	0,99	9	0,91	0,57	-1	0,94	0,68	2	0,90	0,53	-2
[46-84.85[48	0,96	0,80	1,05	0,76	9	0,97	0,83	1	0,95	0,72	-1	0,91	0,57	-5
[84.85-232.5[54	0,97	0,84	1,06	0,70	9	0,98	0,88	1	0,99	0,94	2	0,89	0,46	-8
[232.5-444[73	0,93	0,56	1,01	0,94	9	0,92	0,54	-1	0,94	0,62	1	0,83	0,20	-11
≥444	118	1,21	0,05	1,31	0,01	8	1,21	0,04	0	1,23	0,03	2	1,14	0,25	-6
Bromopropylate	451	1,03	0,65	1,13	0,07	10	1,03	0,63	0	1,02	0,73	-1	0,98	0,80	-5
10-19 ans	115	1,16	0,15	1,29	0,03	11	1,16	0,15	0	1,14	0,22	-2	1,05	0,66	-9

D. Associations entre cancer de la prostate et utilisation d'herbicides chloroacétanilides (2005-2017)

Ce travail a été effectué dans le cadre de l'encadrement d'une étudiante de Master 2 en Santé Publique, Juliette Hippert. Nous avons conjointement réalisé les analyses, et je suis 2^{ème} auteure de l'article qui est en cours de finalisation avant soumission. Un résumé des résultats sera présenté dans cette partie de la thèse.

I. Les herbicides chloroacétanilides

La table PESTIMAT des herbicides chloroacétanilides compte 12 matières actives, dont 10 qui ont été utilisées sur les cultures présentes dans le questionnaire d'inclusion d'AGRICAN entre 1950 et 2009. Aucune des molécules n'a été évaluée par le CIRC, 9 ont été évaluées par l'US-EPA, dont deux ont été classées cancérogènes probables pour l'homme (acetochlore, alachlore) et 3 ont été évaluées par l'ECHA comme suspectées d'être cancérogènes pour l'homme (acetochlore, alachlore, metazachlore). L'utilisation des matières actives de chloroacétanilides remonte aux années 1970 (alachlore) et la plus récente date des années 2000 (acetochlor, flufenacet, DMTAP). La plupart des molécules d'herbicides chloroacétanilide était encore autorisée après 2009. Les matières actives métolachlore et s-métolachlore sont deux molécules ayant des caractéristiques similaires et qui se sont succédées dans le temps, elles ont été analysées comme une seule molécule. La majorité des molécules d'herbicides chloroacétanilides étaient utilisées sur une culture, principalement la culture de maïs. Seuls le flufenacet, metolachlore, s-metolachlore, metazachlore et napropamide étaient utilisés sur plusieurs cultures.

Tableau 38 – Description des utilisations des chloroacétanilides dans PESTIMAT ainsi que l'évaluation de la cancérogénicité des molécules par les agences Américaines, Européenne et le CIRC

Herbicides chloroacétanilides		Evaluation de la cancérogénicité			Autorisation d'utilisation en France ⁴	Vigne	Blé/orge	Maïs	Colza	Arboriculture	Tournesol	Pommes de terre	Betteraves	Tabac	Pois/févoles
Nom	CAS	CIRC ¹	US-EPA ²	ECHA ³	Période										
Acetochlore	34256-82-1		B	2	1999-2009										
Alachlore	15972-60-8		Likely To Be Carcinogenic To Humans: At High Doses; Not Likely To Be Carcinogenic To Humans At Low Doses	2	1970-2008										
Dimethachlore	50563-36-5				1979-2009										
DMTA	87674-68-8		C		1995-2008										
DMTAP	163515-14-8		C		2002-2009										
Flufenacet	142459-58-3		E		1999-2009										
Metolachlore	51218-45-2		E		1977-2009										
s-metolachlore	87392-12-9		E												
Metazachlore	67129-08-2			2	1983-2009										
Napropamide	15299-99-7		E		1972-2009										
Pethoxamid	106700-29-2				Non utilisé										
Propachlore	1918-16-7		E		Non utilisé										

1 : Centre International de recherche sur le Cancer. Classification : 1 L'agent est cancérogène pour l'Homme, 2A L'agent est probablement cancérogène pour l'Homme, 2B L'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme, 3 L'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme, 4 L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme.

2 : US-Environmental Protection Agency ; A Cancérogène pour l'Homme, B Cancérogènes probables pour l'Homme, C Possiblement cancérogène pour l'Homme, D Inclassable au regard de la cancérogénicité pour l'Homme, E Probablement non cancérogène pour l'Homme

3 : European Chemicals Agency ; 1A Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est avéré (H350 : peut provoquer le cancer), 1B Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est supposé (H350 : peut provoquer le cancer), 2 Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'Homme (H351 : susceptibles de provoquer le cancer)

4 : autorisation d'utilisation en France entre 1950 et 2009 sur les cultures étudiées par AGRICAN

II. Résumé des résultats de l'article Hippert et al. : Chloroacetanilide use and prostate cancer risk among agricultural French pesticide users in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort

La population d'étude utilisée pour cette analyse est la même que pour les analyses précédentes sur le cancer de la prostate. Elle est donc composée de 81 948 hommes, dont 71 355 ayant travaillé sur une exploitation agricole. Les hommes exposés aux chloroacétanilides, par rapport aux hommes exposés aux pesticides avaient tendance à être plus jeunes, à présenter un niveau d'éducation plus élevé (59% avec un niveau d'éducation secondaire contre 50% pour les utilisateurs de pesticides), à fumer plus (14% de fumeurs actuels contre 13% chez les utilisateurs de pesticides) et à plus consommer d'alcool (16% n'en consomment jamais contre 20% chez les utilisateurs de pesticides). Tous ces facteurs peuvent s'expliquer par le fait que ces personnes étaient plus jeunes.

Nous avons, comme pour les insecticides organochlorés calculé un score d'exposition aux herbicides chloroacétanilides grâce à la table PESTIMAT (1950-2009). L'évolution des scores d'exposition est présentée dans la *Figure 58*. Les valeurs de scores sont très hétérogènes en fonction des molécules, l'alachlore et le métolachlore sont les deux molécules avec le score le plus élevé jusqu'en 2001, leur score a ensuite diminué. Le napropamide est une des molécules les plus anciennes, son score a été relativement stable dans le temps et moins élevé que l'alachlore ou l'acétochlore, mais son score a augmenté dans les dernières années (2001-2009). Le flufenacet, le dimethenamid-p et l'acétochlore sont des molécules plus récentes, arrivées dans le début des années 2000. Enfin, le dimethachlore est une molécule un peu particulière puisqu'elle a été utilisée à deux périodes différentes, une période entre 1970 et 1990, avec un score d'exposition plutôt bas, et une autre période au début des années 2000 avec un score d'exposition un peu plus élevé.

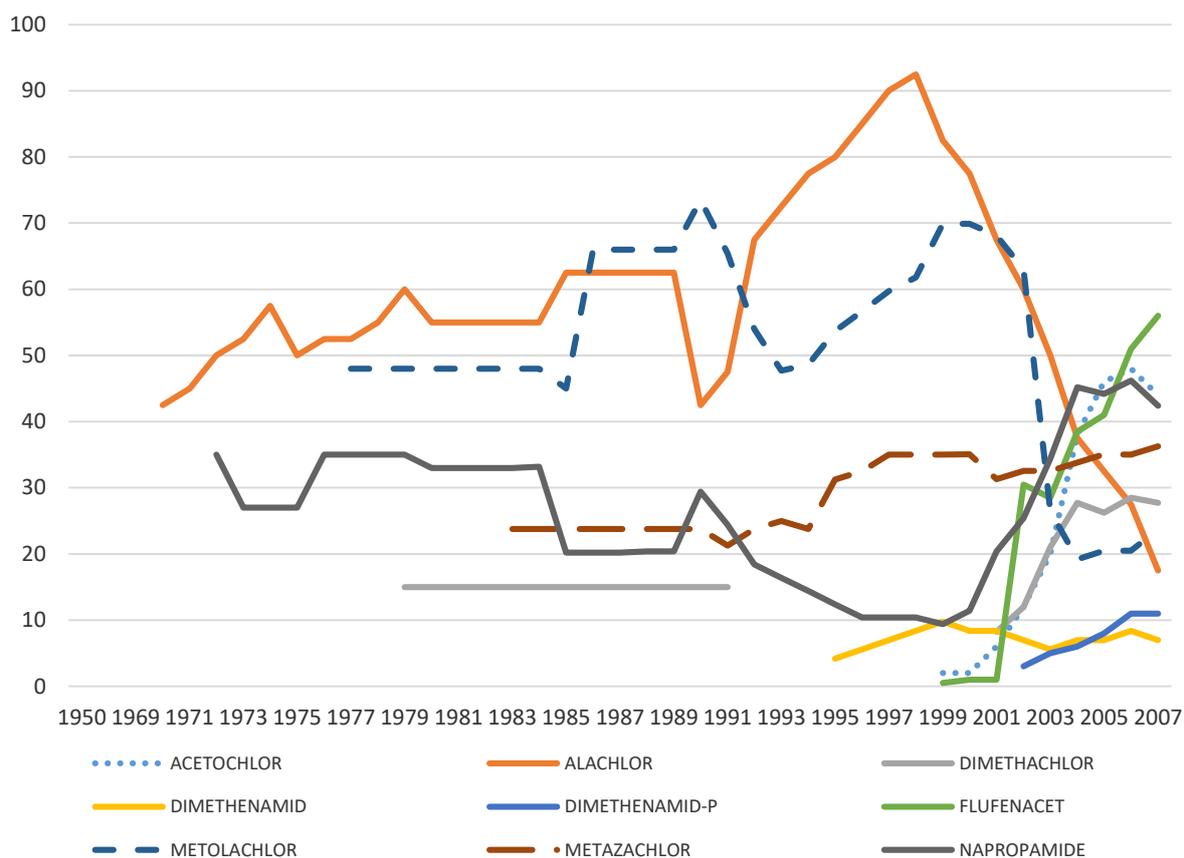


Figure 58 - Evolution des scores de chaque molécule de chloroacétanilides entre 1950 et 2009

Si on s'intéresse à la distribution des scores d'exposition des hommes au chloroacétanilides (Figure 59), on a de nouveau une forte hétérogénéité dans les molécules, qui reflète la figure précédente, puisque les scores sont liés à la fois aux probabilités et intensités d'utilisation mais aussi à la durée d'utilisation de la molécule. Les molécules avec les scores les plus élevés sont donc l'alachlore (médiane=1 375 kg-années) et le métolachlore (médiane=820), et les molécules avec les scores les moins élevés sont le flufenacet (médiane=6) et le napropamide (médiane=4,4).

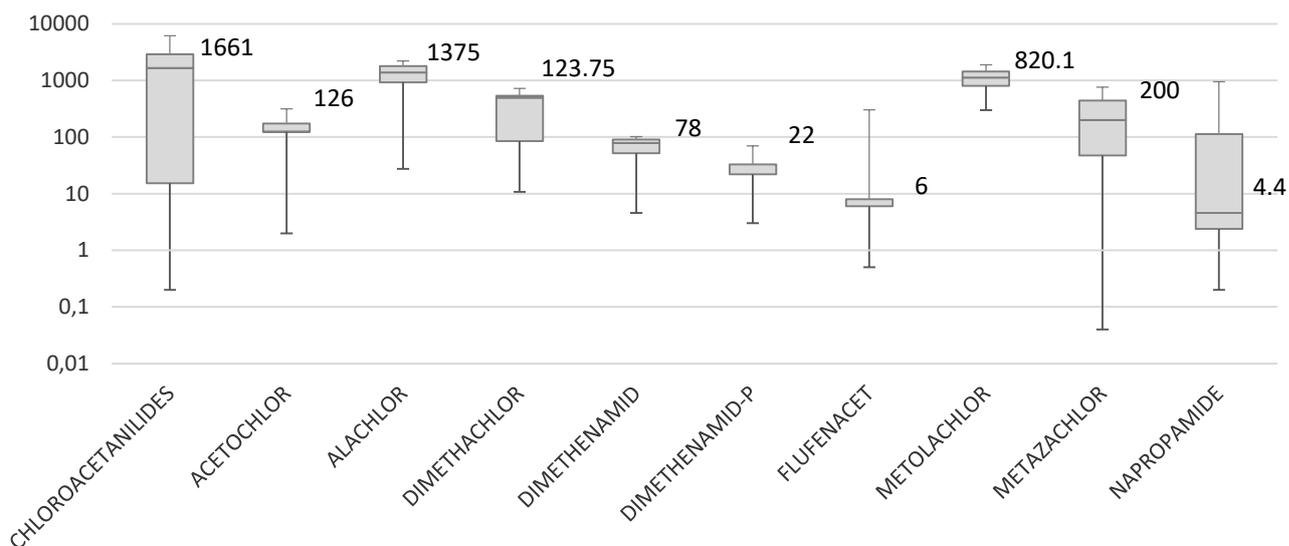


Figure 59 - Distribution des scores d'exposition des hommes de la cohorte aux herbicides chloroacétanilides et pour chaque molécule

L'exposition directe aux herbicides chloroacétanilides quelle que soit la molécule n'était pas associée au risque de cancer de la prostate (HR=1,03 [0,94-1,12]) (Tableau 39). Lorsqu'on étudiait les molécules une par une, aucune tendance significative se dessinait. On retrouvait un risque de cancer de la prostate légèrement diminué pour les hommes exposés avec un score entre le 5^{ème} et le 6^{ème} décile au diméthachlore (HR=0,68 [0,37-1,23]), au metolachlore (HR=0,79 [0,59-1,06]) et à l'alachlore (HR=0,82 [0,62-1,09]). On observait également une augmentation de risque pour les hommes exposés plutôt faiblement (2^{ème} décile) à l'alachlore (HR=1,42 [1,11-1,80]) et au métolachlore (HR=1,39 [1,08-1,80]). On observait également une légère augmentation de risque pour les hommes exposés moyennement au napropamide (HR=1,19 [0,94-1,52], p=0,16). Une analyse plus approfondie des scores d'exposition les plus élevés a été effectuée en découpant le dernier décile en plusieurs percentiles (90^{ème}, 95^{ème}, 99^{ème} et entre 99^{ème} et 100^{ème}), les risques de cancer de la prostate augmentaient avec l'augmentation des scores dans les derniers percentiles pour les utilisateurs de chloroacétanilides, d'alachlore et de napropamide.

Tableau 39 - Risques de cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux molécules d'herbicides chloroacétanilides les plus anciennes selon les déciles d'exposition

Molécule	Oui/non	<D1	D1-D2	D2-D3	D3-D4	D4-D5	D5-D6	D6-D7	D7-D8	D8-D9	D9-D10
Chloroacétanilides	1,03[0,94-1,12]	1,04[0,82-1,31]	1,03[0,82-1,31]	1,08[0,89-1,31]	1,08[0,87-1,35]	1,12[0,90-1,39]	1,03[0,84-1,26]	1,06[0,88-1,29]	0,84[0,67-1,04]	0,87[0,70-1,09]	1,12[0,92-1,35]
Alachlore	1,06[0,93-1,13]	1,22[0,92-1,62]	1,02[0,75-1,39]	1,42[1,11-1,80]	0,95[0,73-1,23]	0,97[0,77-1,24]	1,02[0,80-1,30]	0,82[0,62-1,09]	0,95[0,74-1,23]	1,03[0,82-1,29]	1,00[0,81-1,24]
Dimethachlore	1,06[0,85-1,23]	1,20[0,54-2,67]	0,94[0,56-1,56]	1,28[0,77-2,14]	1,17[0,55-2,46]	0,92[0,48-1,76]	0,85[0,46-1,59]	0,68[0,37-1,23]	1,16[0,29-4,64]	1,20[0,87-1,65]	0,99[0,60-1,67]
Metolachlore	1,01[0,92-1,12]	0,93[0,68-1,28]	1,09[0,81-1,47]	1,39[1,08-1,80]	0,99[0,77-1,27]	1,05[0,84-1,32]	0,97[0,78-1,22]	0,79[0,59-1,06]	0,87[0,69-1,09]	1,08[0,85-1,36]	1,12[0,89-1,41]
Metazachlore	1,06[0,86-1,22]	1,09[0,65-1,81]	1,19[0,72-1,95]	1,21[0,68-2,14]	0,86[0,51-1,45]	0,92[0,57-1,49]	1,21[0,78-1,89]	0,72[0,41-1,27]	0,96[0,56-1,62]	1,15[0,72-1,83]	1,09[0,68-1,74]
Napropamide	1,04[0,93-1,16]	0,89[0,63-1,27]	0,97[0,76-1,25]	1,16[0,86-1,55]	0,98[0,72-1,33]	1,01[0,72-1,42]	1,00[0,78-1,30]	1,19[0,94-1,52]	1,10[0,80-1,51]	0,94[0,67-1,31]	1,07[0,84-1,37]

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

Afin de mieux interpréter les résultats, nous avons étudié les corrélations entre les scores des molécules (*Tableau 40*). La corrélation était très forte entre l'alachlore et le métolachlore (coef. Pearson=0,97), ces deux molécules étaient utilisées sur les mêmes périodes et sur la culture de maïs. La corrélation était également forte entre le dimethachlore et le metazachlore (coef. Pearson=0,87).

Tableau 40 - Coefficients de corrélation de Pearson entre les molécules d'herbicides chloroacétanilides

	Alachlor	Dimethachlor	Metolachlor	Metazachlor	Naproapamide
Alachlor					
Dimethachlor	0,14				
Metolachlor	0,97	0,20			
Metazachlor	0,17	0,87	0,27		
Naproapamide	-0,24	0,66	-0,20	0,57	

Légende : Entre 0 et 0,20 : absence de corrélation,
0,20-0,40 corrélation faible, 0,40-0,60 corrélation modérée,
0,60-0,80 corrélation forte et $\geq 0,80$ corrélation très fort

Les trois analyses de sensibilité effectuées, le changement de référence en mettant les non agricoles au lieu des non exposés aux pesticides, le retrait des cancers de la prostate prévalents diagnostiqués avant l'année 2005 de la population des non-cas, le retrait des cancers prévalents quelle que soit la localisation de la population des non-cas ne changeaient pas les résultats (variation de moins de 20% par rapport à l'analyse principale).

Partie 3. Expositions professionnelles agricoles et cancer hormono- dépendant chez la femme

A. Description de la population d'étude des femmes pour le cancer de l'ovaire et du sein

I. Description des cas de cancer du sein et de la population d'étude

Nous avons identifié entre l'inclusion (2005-2007) et le 31 décembre 2017 dans AGRICAN, 1 836 cas de cancers du sein incidents. Il y avait pour ces 1 836 cas incidents 9 codes topographiques différents correspondant tous à des tumeurs malignes du sein, les deux localisations majoritaires étaient les tumeurs du quadrant supéro-externe et supéro-interne du sein (61%) (Tableau 40). La majorité des cancers du sein de notre population étaient des carcinomes canaux infiltrants (74%), ou des carcinomes lobulaires (14%), les autres types de cancers étaient plus minoritaires (Tableau 41).

Tableau 41 - Description des codes topographiques des cas incidents de cancer du sein chez les femmes dans notre population

Code	Description	Nombre de cas
C504	Quadrant supéro-externe du sein	701
C502	Quadrant supéro-interne du sein	420
C501	Région centrale du sein	169
C503	Quadrant inféro-interne du sein	162
C508	Lésion à localisation contiguës du sein	143
C505	Quadrant supéro-interne du sein	116
C509	Sein	88
C506	Prolongement axillaire du sein	20
C500	Mamelon	17

Tableau 42 - Description des codes morphologiques des cas incidents de cancer du sein chez les femmes dans notre population

Code	Description	Nombre de cas
85003	Adénocarcinome canalaire infiltrant	1 354
85203	Carcinome lobulaire	266
84803	Adénocarcinome colloïde	45
80003	Tumeur maligne	23
85233	Carcinome canalaire infiltrant avec d'autres types de carcinomes	21
85223	Carcinome canalaire et lobulaire infiltrant	18
82113	Adénocarcinome tubuleux	14
85033	Adénocarcinome papillaire intracanaire non infiltrant	12
85403	Maladie de Paget du sein	8
81403	Adénocarcinome	7
85753	Carcinome métaplasique	7
80103	Carcinome	6
82003	Carcinome adénoïde kystique	5
84813	Adénocarcinome mucipare	5
80503	Carcinome papillaire	4
85043	Carcinome intrakystique	4
85073	Carcinome intracanaire micropapillaire invasif	4
85413	Maladie de Paget et carcinome canalaire infiltrant du sein	4
85013	Comédocarcinome	3
85123	Carcinome médullaire à stroma lymphoïde	3
85243	Carcinome lobulaire infiltrant avec autres types de carcinomes	3
90203	Tumeur phyllode maligne	3
84013	Adénocarcinome apocrine	2
85723	Adénocarcinome avec métaplasie fusocellulaire	2
85733	Adénocarcinome avec métaplasie apocrine	2
82013	Carcinome cribriforme	1
82303	Carcinome solide	1
82463	Carcinome neuroendocrinien	1
83433	Carcinome papillaire encapsulé	1
84903	Adénocarcinome à cellules en bagues à chaton	1
85133	Carcinome médullaire atypique	1
85433	Maladie de Paget et carcinome intracanaire du sein	1
85703	Adénocarcinome avec métaplasie malpighienne	1
85713	Adénocarcinome avec métaplasie cartilagineuse et osseuse	1
85743	Adénocarcinome avec différenciation neuroendocrinienne	1
89803	Carcinosarcome	1

L'âge au diagnostic des cas de cancer du sein variait entre 31 et 101 ans, avec un pic d'âge au diagnostic entre 70 et 74 ans (Figure 60). La majorité des cas de notre population d'étude était diagnostiqué après 60 ans, mais 224 cas (12%) ont été diagnostiqués avant 55 ans.

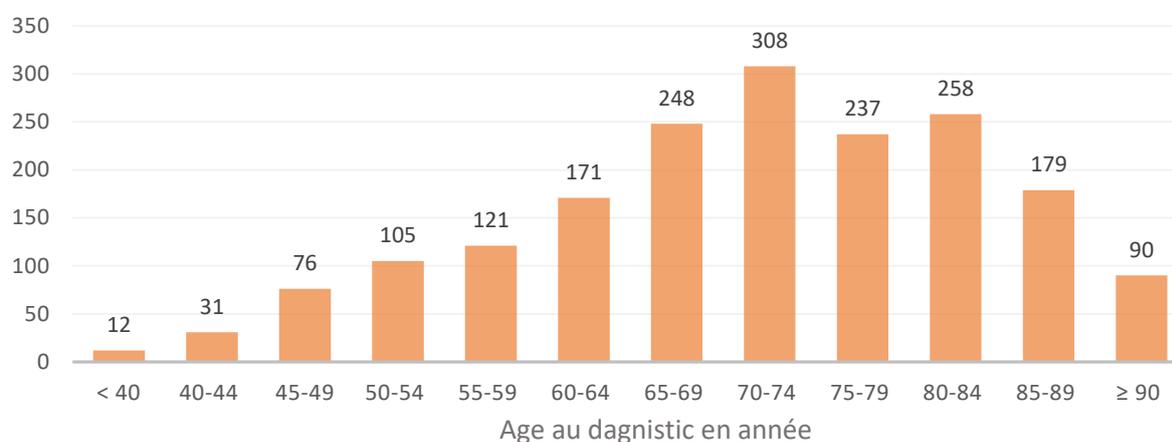


Figure 60 - Répartition du nombre de cas incidents de cancer du sein selon l'âge au diagnostic dans notre population

Nous avons suivi les femmes de notre population dès leur inclusion entre 2005 et 2007 jusqu'au 31 décembre 2017. Les premiers cas de cancer du sein ont été identifiés en 2005-2006, le nombre de cas identifié a été relativement stable au cours du temps (autour de 150), entre 92 et 181 cas ont été identifiés par an (Figure 61).

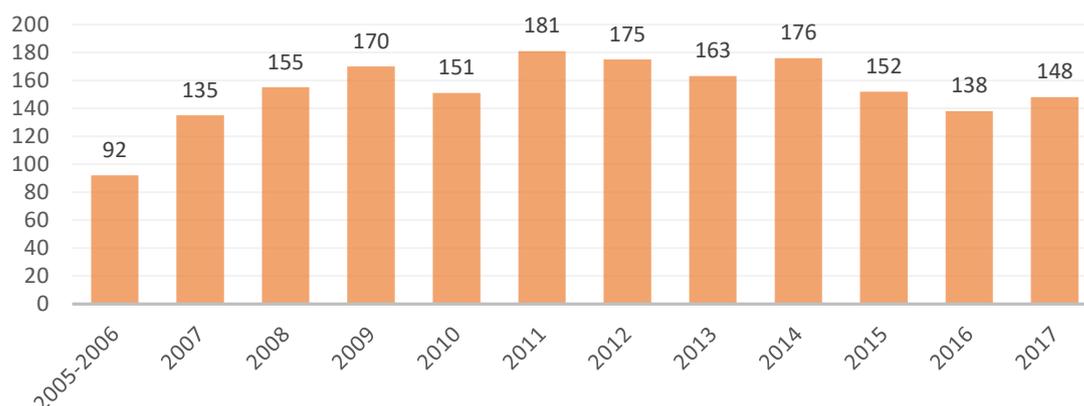


Figure 61 - Répartition du nombre de cas incident diagnostiqués de cancer du sein selon l'année de diagnostic

Notre population d'étude comptait 68 918 femmes et 1 836 cas de cancer du sein ont été diagnostiqués jusqu'au 31 décembre 2017, une présentation de la population d'étude selon des facteurs sociodémographiques et reproductifs est présentée dans le tableau 42.

La majorité des femmes étaient mariées (63%) et le statut marital n'était pas associé au risque de cancer du sein. Quasiment 59% des femmes avaient un niveau d'éducation primaire dans notre population, le fait d'avoir un niveau d'éducation secondaire (HR=1,20 [1,07-1,35]) ou supérieur (HR=1,23 [0,99-1,52]) augmentait le risque de cancer du sein. Quatre-vingt-cinq pourcent des femmes étaient non-fumeuses, on peut observer une légère augmentation de risque chez les fumeuses actuelles (HR=1,09 [0,86-1,38]) ou les anciennes fumeuses (HR=1,07 [0,90-1,27]), confirmée chez les fumeuses de plus de 30 paquet-année (HR=1,47 [0,89-2,46]). Trente-deux pourcent ne buvaient jamais d'alcool ou rarement (-1 fois par mois), 34% avaient une consommation d'alcool hebdomadaire, ce qui augmentait le risque de cancer du sein (HR=1,12 [0,99-1,26]), et 8% avaient une consommation d'alcool quotidienne qui augmentait également le risque (HR=1,15 [0,95-1,38]). Le risque de cancer du sein était différent selon le type d'alcool consommé, il n'y avait pas d'association avec la consommation quotidienne de bière (HR=0,82 [0,37-1,82]) ou d'apéritif (HR=1,03 [0,39-2,76]), mais le risque augmentait significativement pour la consommation quotidienne de vin (HR=1,29 [1,06-1,56]). Le risque associé à la consommation d'alcool ne différait pas selon le statut ménopausique des femmes (avant ménopause : HR=1,28 [0,68-2,41] (n=12) ; après ménopause HR=1,12 [0,92-1,37] (n=132)). La moitié des femmes avaient un IMC normal (49%), et 14% d'entre elles étaient obèses, et avaient un risque plus élevé de cancer du sein (HR=1,32 [1,14-1,52]). L'association entre cancer du sein et IMC semblait différente selon le statut ménopausique des femmes, en effet le risque était plus élevé pour un IMC plus élevé chez les femmes ménopausées (HR=1,39 [1,19-1,62]), alors que chez les femmes avant ménopause, le risque avait plutôt tendance à diminuer avec un IMC élevé (HR=0,89 [0,57-1,38]). La prise de contraceptifs oraux concernait 34% des femmes, et augmentait le risque de cancer du sein (HR=1,14 [1,00-1,29]), plus particulièrement avec une durée de prise de contraceptifs oraux supérieure ou égale à 10 ans (HR=1,17 [0,99-1,38]). Le fait d'être ménopausée ne modifiait pas le risque de cancer du sein dans notre population, où 84% des femmes étaient ménopausées, mais plus l'âge à la ménopause était tardif, plus le risque de cancer du sein augmentait (HR=1,74 [1,48-2,05]). La parité diminuait le risque de cancer du sein, en particulier pour les femmes ayant eu plus de

6 enfants (HR=0,67 [0,49-0,92]). L'âge au premier enfant et l'allaitement ne modifiaient pas le risque de cancer du sein.

Notre population était composée à 85% de femmes ayant travaillé sur une exploitation agricole, elles avaient un risque de cancer du sein plus faible que les femmes n'ayant jamais travaillé sur une exploitation agricole (HR=0,79 [0,69-0,91]). Les femmes ayant passé leur première année de vie sur une exploitation agricole (69%) avaient également un risque plus faible de cancer du sein (HR=0,86 [0,77-0,96]). Les femmes ayant passé leur première année de vie sur une exploitation agricole où étaient cultivés des vergers avaient un risque diminué de cancer du sein (HR=0,85 [0,69-1,05]), contrairement à celles ayant vécu leur première année de vie sur une exploitation cultivant des céréales (HR=1,09 [0,96-1,23]).

Tableau 43 - Répartition du nombre de cas incidents de cancer du sein par année de diagnostic dans notre population

	Population d'étude (n=68 918)			
	N	%	N cas	HR (IC95%)
Statut marital				
Célibataire	3 515	5,3%	75	Ref
Mariée	42 227	63,0%	1 206	1,06 (0,83-1,35)
Divorcée ou séparée	2 488	3,7%	74	1,11 (0,80-1,54)
Veuve	18 784	28,0%	437	1,08 (0,84-1,39)
Manquant	N=1 904		N=44	
Niveau d'éducation				
Primaire	37 951	58,8%	945	Ref
Secondaire	21 495	33,3%	652	1,20 (1,07-1,35)
Supérieur	5 087	7,9%	119	1,23 (0,99-1,52)
Manquant	N=4 385		N=120	
Statut tabagique				
Non-fumeuses	53 969	85,0%	1 451	Ref
Ancienne fumeuse	6 035	9,5%	161	1,07 (0,90-1,27)
Fumeuse actuelle	3 478	5,5%	85	1,09 (0,86-1,38)
Manquant	N=5 436		N=139	
<10 ans	2 816	32,0%	64	0,93 (0,72-1,21)
10-19 ans	2 718	31,0%	61	1,03 (0,79-1,36)
20-29 ans	2 108	24,0%	67	1,24 (0,95-1,61)
≥30 ans	1 160	13,0%	33	1,01 (0,71-1,44)
Manquant	N=5 987		N=160	
<10 paquet-année	5 283	65,0%	127	1,01 (0,83-1,23)
10-19 paquet-année	1 579	19,5%	44	1,11 (0,80-1,52)
20-29 paquet-année	620	7,6%	16	0,96 (0,57-1,60)
≥30 paquet-année	391	4,8%	16	1,47 (0,89-2,46)
Fumeurs d'autres types de tabac	251	3,1%	5	0,75 (0,31-1,80)
Manquant	N=6 643		N=177	
Consommation d'alcool				
Jamais ou - 1 fois par mois	20 330	32,4%	506	Ref
Conso alcool mensuelle	16 086	25,6%	409	0,94 (0,82-1,07)
Conso alcool hebdomadaire	21 369	34,1%	641	1,12 (0,99-1,26)
Conso alcool quotidienne	4 969	7,9%	145	1,15 (0,95-1,38)
Manquant	N=6 164		N=135	
IMC				
<18.5	1 501	2,6%	30	0,94 (0,64-1,38)
18.5-24	28 353	49,2%	700	Ref
[25-30[19 694	34,2%	566	1,10 (0,98-1,23)
≥30	8 075	14,0%	269	1,32 (1,14-1,52)
Manquant	N=11 295		N=271	
Prise de contraceptif oraux				
Oui	22 601	34,4%	645	1,14 (1,00-1,29)
< 5 ans	6 190	27,4%	177	1,09 (0,91-1,30)
[5-10] ans	5 916	26,2%	170	1,17 (0,97-1,40)
> 10 ans	8 974	39,7%	259	1,17 (0,99-1,38)
Manquant	N=4 764		N=102	
Ménopause				
Ménopause	55 579	81,4%	1540	1,00 (0,79-1,27)
Depuis moins de 20 ans	8 888	16,0%	322	1,05 (0,82-1,34)
Depuis au moins 20 ans	35 357	63,6%	969	0,90 (0,67-1,19)
Manquant	N=11 973		N=261	
Age à la ménopause				
<50 ans	17 110	30,8	473	1,39 (1,20-1,62)
50-54 ans	18 924	34,1%	537	1,41 (1,22-1,63)

≥55 ans	8 278	14,9%	284	1,74 (1,48-2,05)
<i>Manquant</i>	<i>N=11 906</i>		<i>N=258</i>	
Traitement hormonal substitutif				
Oui	13 025	28,0%	453	1,07 (0,95-1,21)
<i>Manquant</i>	<i>N=9 119</i>		<i>N=180</i>	
Âge aux premières règles				
<13 ans	20 057	31,7%	577	1,08 (0,97-1,20)
≥13 ans	43 125	68,3%	1133	Ref
<i>Manquant</i>	<i>N=5 736</i>		<i>N=126</i>	
Enfants				
Oui	62 347	95,1%	1673	0,88 (0,71-1,11)
1 Enfant	8 249	13,2%	221	0,89 (0,68-1,15)
[2-4[Enfants	36 189	58,0%	1032	0,90 (0,72-1,14)
[4-6[Enfants	11 804	18,9%	336	0,89 (0,69-1,14)
≥ 6 Enfants	4 397	7,1%	82	0,67 (0,49-0,92)
<i>Manquant</i>	<i>N=3 420</i>		<i>N=82</i>	
Âge au premier enfant				
<20 ans	4 585	7,4%	130	1,09 (0,82-1,43)
20-24 ans	31 700	50,8%	883	1,05 (0,84-1,31)
≥ 25 ans	25 227	40,5%	634	0,97 (0,77-1,22)
<i>Manquant</i>	<i>N=4 218</i>		<i>N=106</i>	
Allaitement				
Oui	32 320	59,0%	841	0,96 (0,86-1,07)
1-3 mois	13 404	41,5%	384	1,11 (0,92-1,35)
4-6 mois	6 657	20,6%	154	1,00 (0,79-1,26)
7-12 mois	3 365	10,4%	82	1,04 (0,78-1,37)
≥ 12 mois	1 917	5,9%	50	1,18 (0,85-1,65)
<i>Manquant</i>	<i>N=14 134</i>		<i>N=362</i>	
1ère année de vie sur une exploitation agricole				
Oui	43 904	69,4%	1156	0,86 (0,77-0,96)
Prairie	27 450	66,4%	748	1,06 (0,93-1,21)
Vigne	11 096	26,8%	299	1,08 (0,94-1,23)
Verger	4 920	11,9%	107	0,85 (0,69-1,05)
Serres	553	1,3%	13	0,94 (0,55-1,63)
Maraîchage	1 082	4,4%	55	1,18 (0,89-1,55)
Céréales	21 477	51,9%	585	1,09 (0,96-1,23)
Bovin	32 560	78,7%	871	0,99 (0,85-1,15)
Mouton	4 306	10,4%	97	0,81 (0,65-1,01)
Cochon	14 160	34,2%	365	0,97 (0,85-1,10)
Volaille	16 841	40,7%	433	0,97 (0,85-1,10)
<i>Manquant</i>	<i>N=2 539</i>		<i>N=59</i>	
Agriculture				
Agriculture	59 226	85,9%	1532	0,79 (0,69-0,91)
Ni élevages, ni cultures (du questionnaire AGRICAN)	1 060	1,8%	21	0,63 (0,40-0,99)
Eleveuses uniquement	5 360	9,1%	152	0,83 (0,68-1,01)
Cultivatrices uniquement	5 479	9,3%	148	0,84 (0,72-1,08)
Eleveuses et cultivatrices	30 553	51,6%	751	0,74 (0,63-0,85)

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

II. Description des cas de cancer de l’ovaire

Nous avons identifié 262 cas incidents de cancer de l’ovaire dans notre population d’étude entre l’inclusion (2005-2007) et notre date de point (31 décembre 2017). Le code topographique majoritaire était celui des cancers de l’ovaire (C569), et il y avait également 7 cas avec une topographie C570 (trompes de Fallope) et 1 cas C574 (Annexes de l’utérus). Les codes morphologiques les plus retrouvés étaient les cystadénocarcinomes séreux papillaires (24%), les cystadénocarcinomes séreux (21%), et les adénocarcinomes (15%).

Tableau 44 - Description des codes topographiques et morphologiques des cas incidents de cancer de l'ovaire dans notre population

Code Topographique	Description	Code Morphologique	Description	N
C569	Cancer de l’ovaire	84603	Cystadénocarcinome séreux papillaire	62
		84413	Cystadénocarcinome séreux	54
		81403	Adénocarcinome	40
		80003	Tumeur maligne	28
		83803	Adénocarcinome endométrioïde	11
		84613	Carcinome séreux papillaire de surface	10
		83103	Adénocarcinome à cellules claires	8
		84803	Adénocarcinome colloïde	7
		84703	Cystadénocarcinome mucineux	6
		80103	Carcinome	3
		82603	Adénocarcinome papillaire	3
		89503	Mulleroblastome	3
		89803	Carcinosarcome	3
		80013	Cellules tumorales malignes	2
		84503	Cystadénocarcinome papillaire	2
		84813	Adénocarcinome mucipare	2
		90003	Tumeur de Brenner maligne	2
		80203	Carcinome indifférencié	1
		80213	Carcinome anaplasique	1
		81413	Adénocarcinome squirrheux	1
83233	Adénocarcinome à cellules mixtes	1		
85603	Carcinome adénosquameux	1		
86203	Tumeur maligne de la granulosa	1		
89513	Tumeur mixte mésodermique	1		
90713	Tumeur vitelline	1		
C570	Trompe de Fallope	84603	Cystadénocarcinome séreux papillaire	3
		81403	Adénocarcinome	2
		84413	Cystadénocarcinome séreux	2
C574	Annexes de l’utérus	83803	Adénocarcinome endométrioïde	1

L’âge au diagnostic des cas de cancers de l’ovaire s’étalait entre 34 et 97 ans avec un âge médian à 78 ans, le plus grand nombre de cancer de l’ovaire a été diagnostiqué chez les femmes entre 80 et 84

ans, le nombre de cancer de l’ovaire diagnostiqués chez les femmes avant 55 ans était faible (14 cas, 5%), et augmentait avec l’âge jusqu’au pic entre 80 et 84 ans (Figure 62).

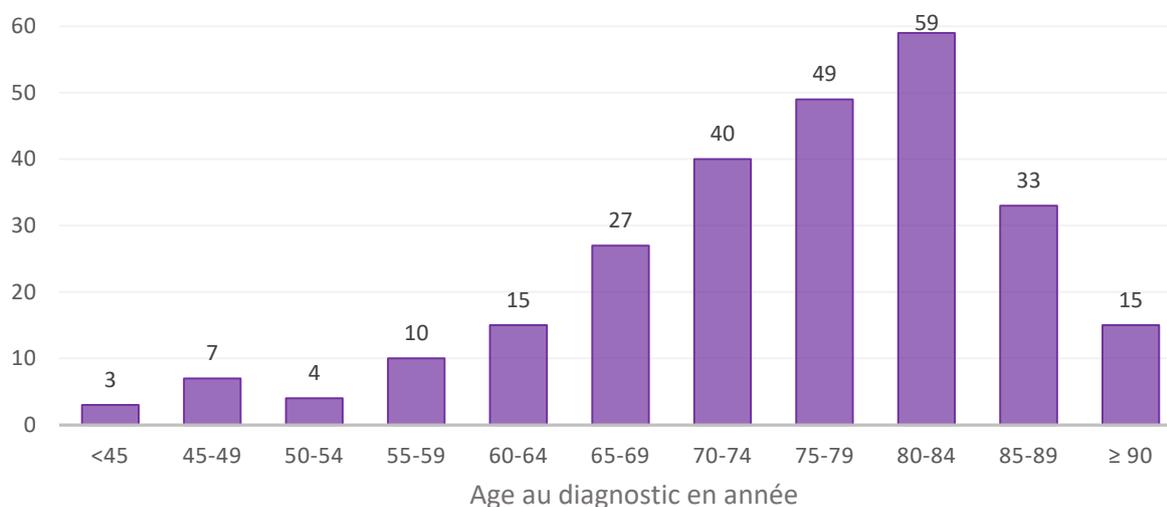


Figure 62 - Répartition du nombre de cas de cancer de l'ovaire incidents selon l'âge au diagnostic dans notre population

Le nombre de cas de cancer de l’ovaire diagnostiqués entre l’inclusion (2005-2007) et le 31 décembre 2017 a été relativement stable dans le temps. Il n’y a pas eu de cas diagnostiqué en 2005 et peu en 2006 mais l’inclusion était en cours à ce moment-là, à partir de 2007 une vingtaine de cas ont été identifiés par an (Figure 63).



Figure 63 - Répartition du nombre de cas de cancer de l'ovaire incidents par année de diagnostic dans notre population

Nous avons identifié 262 cas incidents de cancer de l’ovaire, parmi lesquels 228 étaient des agricultrices. La majorité des femmes étaient en couple (95%), avaient un niveau d’éducation primaire ou secondaire (59%) et étaient non-fumeuses (85%). Les caractéristiques de notre population d’étude sur les facteurs sociodémographiques, habitudes de vie et facteurs hormonaux sont présentés dans la table 1 de l’article sur le cancer de l’ovaire et les activités et tâches agricoles.

La majorité des femmes (68%) avaient un âge aux premières règles supérieur ou égal à 13 ans. Avoir ses premières règles entre 12 et 14 ans diminuait le risque de cancer de l’ovaire, en comparaison aux femmes ayant eu leurs règles avant 12 ans. De façon plus surprenante, les femmes ayant eu leurs règles après l’âge de 14 ans avaient un risque de cancer de l’ovaire augmenté (HR=1,14 [0,71-1,83]). Les femmes ménopausées avaient un risque plus élevé de cancer de l’ovaire (HR=2,14 [0,82-5,57]), l’âge médian à la ménopause était de 50 ans, et plus la ménopause était tardive, plus le risque de cancer de l’ovaire augmentait (HR=1,02 [0,99-1,05], pour chaque année supplémentaire). Uniquement 28% des femmes avaient eu recours à une thérapie hormonale pour la ménopause, sans réelle association avec le risque de cancer de l’ovaire (HR=1,06 [0,77-1,47]). La prise de contraceptifs oraux, concernant 34% des femmes, était associée à une diminution de risque de cancer de l’ovaire (HR=0,52 [0,35-0,79]), renforcé chez les femmes ayant pris la pilule plus de 10 ans (HR=0,34 [0,17-0,68]). La quasi-totalité des femmes avaient au moins un enfant (95%) et la parité était associée à une diminution du risque de cancer de l’ovaire (HR=0,64 [0,37-1,11]), l’allaitement concernait 59% des femmes et il n’y avait pas d’association claire avec le cancer de l’ovaire (HR=0,93 [0,69-1,24]).

III. Description des activités agricoles réalisées par les femmes

Parmi les agricultrices, l’élevage le plus représenté était l’élevage de bovins (77%), suivi de l’élevage de volaille (50%), 30% des femmes étaient impliquées dans l’élevage porcin et environ 10% dans l’élevage équin ou ovin/caprin (tableau 44

Tableau 45). Parmi les femmes impliquées dans l'élevage de bovins, la tâche de traite était la plus représentée (85%) suivi du soin aux animaux (78%), les tâches de désinfection des locaux et traitement insecticides étaient réalisées par moins de 20% des femmes. Pour tous les autres élevages, la tâche de soin d'animaux était la tâche que les femmes effectuaient le plus (74% en élevage volaille, 86% en élevage porcin, 72% en élevage équin et 80% en élevage ovin), celle que les femmes réalisaient le moins était la tâche de traitement insecticides (environ 10%). Les secteurs de cultures les plus représentés chez les femmes étaient ceux des cultures de prairies avec 54% des femmes impliquées, suivi de la culture de vigne (40%) et de la culture de pommes de terre (34%) et de blé/orge (31%). Les femmes impliquées dans la culture de prairies faisaient en grande majorité la tâche des foins (91%), pour celles impliquées en viticulture, elles réalisaient plutôt les vendanges (84%) et les petites façons (61%). Pour toutes les autres cultures (pommes de terre, blé/orge, arboriculture, betterave, maïs, tabac, colza, pois/féverolle, tournesol), la majorité des femmes réalisaient les tâches de moissons/récoltes (environ 70%) et la tâche réalisée par une minorité de femmes était pour chaque culture le traitement pesticide et le traitement de semences (environ 10%).

Tableau 45 - Activités et tâches réalisées chez les agricultrices de notre population d'étude

	N	%
Elevages		
Soins des animaux	31 173	77%
Traite	33 758	69%
Désinfection des locaux	11 618	27%
Traitement insecticide	9 302	22%
Bovins	38 719	77%
Traite	33 075	85%
Soins d'animaux	30 230	78%
Désinfection du matériel de traite	14 364	37%
Désinfection des locaux	6 947	18%
Traitement insecticide	6 306	16%
Volaille	24 628	50%
Soins d'animaux	18 264	74%
Désinfection des locaux	6 364	26%
Traitement insecticide	3 615	15%
Cochons	15 826	32%
Soins d'animaux	13 624	86%
Désinfection des locaux	3 800	24%
Traitement insecticide	1 619	10%
Chevaux	7 363	15%
Soins d'animaux	5 330	72%
Traitement insecticide	891	12%
Moutons/chèvres	6 504	13%
Soins d'animaux	5 176	80%
Traite	2 694	41%
Désinfection des locaux	1 226	19%
Désinfection du matériel de traite	1 165	18%
Traitement insecticide	932	14%
Cultures		
Traitement de semences	3 560	14%
Utilisation de pesticides	6 687	16%
Prairie	25 070	54%
Foins	22 705	91%
Traitements herbicides	2 629	10%
Vigne	18 496	40%
Vendange/cueillette	15 511	84%
Petites façons	11 230	61%
Travail au chai	4 378	24%
Entretien des espaces verts	2 386	13%
Traitements pesticides	1 748	9%
Pommes de terre	14 708	34%
Récoltes	8 173	56%
Semis	6 504	44%
Traitements pesticides	1 071	7%
Traitements de semences	716	5%
Blé/orge	14 266	31%
Moissons/récoltes	11 327	79%
Semis	3 537	25%
Traitements de semences	2 481	17%
Traitements pesticides	1 251	9%

Arboriculture	9 935	25%
Cueillette/récoltes	7 585	76%
Taille	1 526	15%
Traitements pesticides	719	7%
Betterave	8 449	18%
Moissons/récoltes	6 247	74%
Semis	4 196	50%
Traitements de semences	678	8%
Traitements pesticides	455	5%
Maïs	7 584	17%
Moissons/récoltes	5 536	73%
Semis	2 318	31%
Traitements de semences	1 117	15%
Traitements pesticides	904	12%
Tabac	5 531	13%
Cueillette/récoltes	4 576	83%
Semis	3 801	69%
Traitements pesticides	983	18%
Légumes en plein champs	5 323	13%
Culture sous serres	2 437	6%
Colza	1 892	4%
Moissons/récoltes	1 320	70%
Semis	575	30%
Traitements pesticides	255	13%
Traitements de semences	252	13%
Pois/féverolles	1 640	4%
Moissons/récoltes	1 203	73%
Semis	450	27%
Traitements de semences	280	17%
Traitements pesticides	166	10%
Tournesol	1 160	3%
Moissons/récoltes	725	63%
Semis	394	34%
Traitements pesticides	204	18%
Traitements de semences	188	16%

Au cours de leur vie professionnelle, les agricultrices pouvaient être amenées à réaliser plusieurs activités sur une même période ou successivement dans leur carrière. Afin de mieux comprendre les liens qui peuvent exister entre les différentes activités agricoles nous avons réalisé une matrice de corrélation des activités agricoles (oui/non) en utilisant comme coefficient de corrélation le V de Cramer, chez les femmes de notre population d'étude (Tableau 46). Globalement, les activités agricoles étaient peu corrélées entre elles, les variables les plus corrélées étaient la culture de blé/orge et de betteraves ($V=0,52$), entre la culture de blé/orge et de maïs ($V=0,50$), ou encore entre l'élevage de volaille et de porcs ($V=0,48$) ou l'élevage bovine et la culture de prairie ($V=0,45$). Ces corrélations étaient cependant avec des valeurs de coefficients assez faibles.

Tableau 46 - Matrice des corrélations entre activités chez les femmes dans notre population d'étude (n=59 226)

	Bovin	Volaille	Chevaux	Cochon	Mouton /Chèvre	Prairie	Blé/ orge	Maïs	Vigne	Pommes De terre	Betteraves	Arboriculture	Colza	Tabac	Légumes plein champs	Tournesol	Pois/ Feverole	Culture sous serres	
Bovin	1																		
Volaille	0,21	1																	
Chevaux	0,09	0,27	1																
Cochon	0,28	0,48	0,32	1															
Mouton/Chèvre	0,08	0,20	0,16	0,21	1														
Prairie	0,45	0,29	0,18	0,23	0,14	1													
Blé/orge	0,29	0,31	0,25	0,37	0,12	0,47	1												
Maïs	0,17	0,18	0,14	0,10	0,10	0,31	0,50	1											
Vigne	-0,20	0,04	0,04	0,06	0,01	-0,04	0,02	0,10	1										
Pommes de terre	0,23	0,38	0,24	0,40	0,13	0,36	0,45	0,24	0,08	1									
Betterave	0,23	0,27	0,26	0,35	0,08	0,33	0,52	0,28	0,02	0,43	1								
Arboriculture	0,08	0,22	0,17	0,24	0,09	0,20	0,22	0,13	0,05	0,32	0,24	1							
Colza	0,07	0,11	0,13	0,13	0,08	0,13	0,29	0,26	0,03	0,15	0,24	0,10	1						
Tabac	0,08	0,10	0,06	0,12	0,03	0,12	0,15	0,18	0,13	0,13	0,12	0,11	0,08	1					
Légumes plein champs	-0,02	0,08	0,08	0,10	0,08	0,05	0,12	0,10	0,05	0,31	0,15	0,12	0,09	0,03	1				
Tournesol	0,04	0,07	0,06	0,06	0,07	0,09	0,21	0,25	0,06	0,07	0,13	0,04	0,42	0,10	0,06	1			
Pois/Feverole	0,07	0,09	0,11	0,12	0,09	0,11	0,21	0,21	0,04	0,15	0,24	0,08	0,28	0,05	0,11	0,24	1		
Culture sous serres	-0,15	-0,08	-0,01	-0,05	-0,02	-0,11	-0,05	-0,02	<0,001	0,04	-0,02	0,03	<0,001	<0,001	0,34	0,01	<0,001	1	

Légende : les coefficients de Cramer ont été colorés en jaune, les nuances représentent la force de la corrélation. Entre 0 et 0,20 : absence de corrélation, 0,20-0,40 corrélation faible, 0,40-0,60 corrélation modérée, 0,60-0,80 corrélation forte et >0,80 corrélation très forte.

Les femmes étaient possiblement impliquées dans plusieurs tâches, la figure ci-dessous présente le nombre de tâches réalisées par les femmes selon l'élevage dans lequel elles travaillaient (*Figure 64*). En élevage bovin, la majorité des femmes ne réalisaient que deux tâches (37%) sur les 5 tâches possibles. Pour les autres élevages, la majorité des femmes ne réalisaient qu'une seule tâche.



Figure 64 - Nombre de tâches réalisées par les agricultrices selon l'élevage

La *Figure 65* décrit le nombre de tâches effectuées par les femmes selon les cultures. Pour la culture de prairie, seules deux tâches étaient proposées, la majorité des femmes n'en réalisaient qu'une seule, les foins. Pour la vigne 5 tâches étaient possibles, la majorité des femmes en réalisaient une ou deux. Pour les autres cultures, comme pour les élevages, les femmes réalisaient une seule tâche.

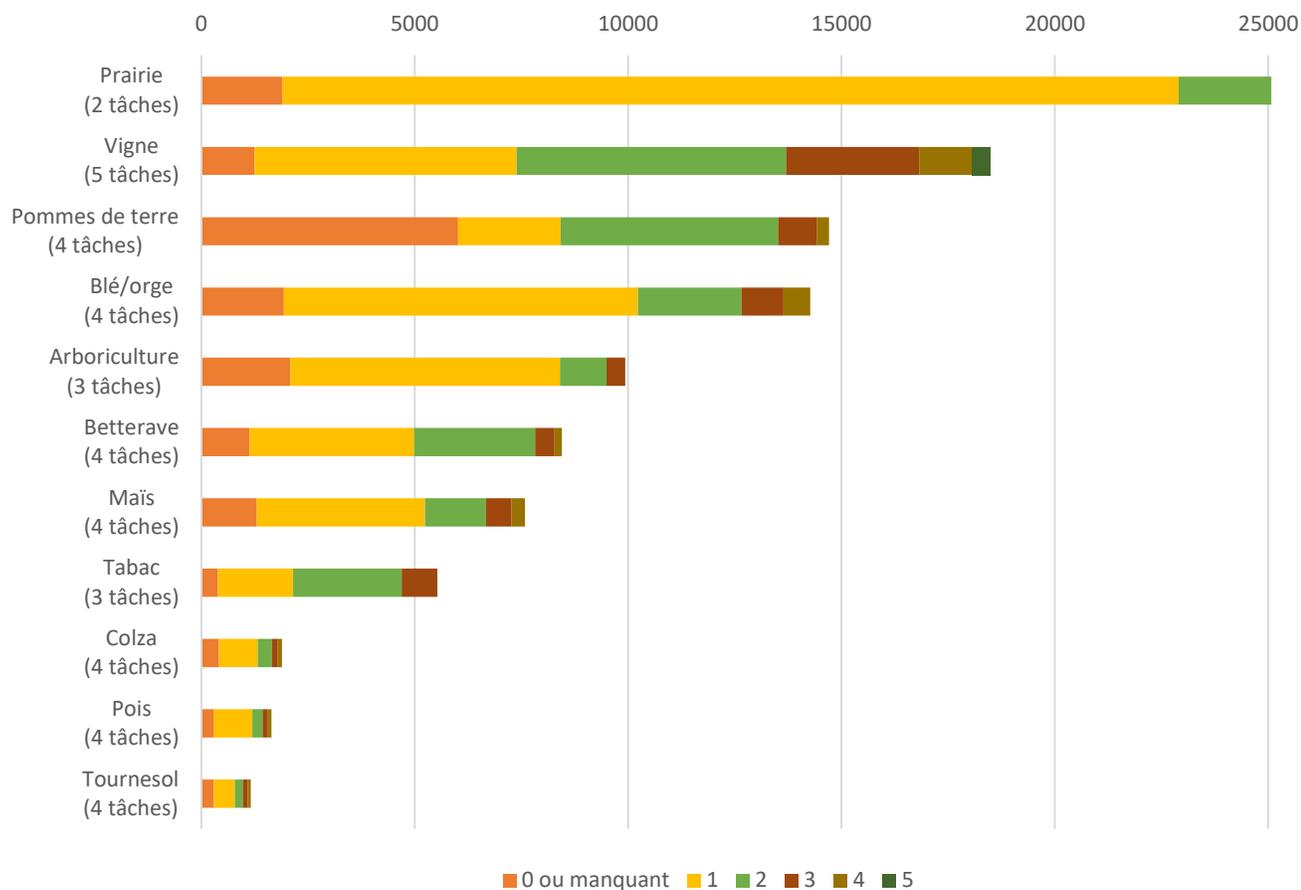


Figure 65 - Nombre de tâches réalisées par les agricultrices selon la culture

B. Association entre cancer de l’ovaire et activités agricoles (2005-2017)

I. Résumé des résultats de l’article sur cancer de l’ovaire et expositions agricoles

Plusieurs facteurs sociodémographiques et hormonaux étaient associés avec une p-value < 0,20 au risque de cancer de l’ovaire. Après vérification des interactions entre ces facteurs et l’activité agricole, la seule interaction statistiquement significative retrouvée était celle avec la prise de contraceptifs oraux. Nous avons donc stratifié nos analyses sur la prise de contraceptifs oraux. Parmi les femmes de notre population, seulement 34% utilisaient des contraceptifs oraux, nous avons été très limités en nombre de cas pour ces femmes pour la majorité des activités agricoles, c’est pourquoi nous avons présenté ces analyses en tableaux supplémentaires (Article – Supplementary Table 1 & Supplementary Table 2).

Concernant le rôle des expositions agricoles, 86% des femmes avaient travaillé sur une exploitation agricole, et on ne retrouvait pas d’association entre cette activité et le cancer de l’ovaire (HR=0,79 [0,53-1,17]). En revanche, une relation inverse était trouvée entre le risque de cancer de l’ovaire et le fait d’avoir passé sa première année de vie sur une exploitation agricole faisant de l’élevage porcin (HR=0,75 [0,53-1,07]), ou cultivant des céréales (HR=0,67 [0,49-0,93]).

Pour les femmes n’utilisant pas de contraceptifs oraux, le fait de travailler avec des animaux d’élevages diminuait le risque de cancer de l’ovaire (HR=0,71 [0,44-1,15]). Mais nous avons observé des augmentations de risques de cancer de l’ovaire pour les femmes impliquées en élevage porcin, en particulier pour les élevages de plus de 15 animaux (HR=2,08 [1,21-3,58]), et chez les femmes s’occupant des soins aux animaux (HR=2,14 [1,24-3,68]) (Article – Figure 1). Un risque augmenté a également été observé chez les femmes élevant des volailles, en particulier pour plus de 45 volailles pour les soins aux animaux (HR=1,60 [0,93-2,75]). Aucune association n’était retrouvée pour les autres élevages (chevaux, bovin, mouton).

Le travail dans les cultures (toutes cultures confondues), pour les femmes n'utilisant pas de contraceptifs oraux, n'était pas associé au risque de cancer de l'ovaire. Les femmes travaillant dans les cultures de maïs avaient un risque de cancer de l'ovaire diminué (HR=0,67 [0,41-1,10]), ainsi que pour toutes les tâches de cette culture, mais le nombre de cas exposés étant limité, il n'a pas été possible d'analyser un effet de la durée des tâches ou surface d'exploitation pour cette culture. Cependant, nous avons observé des augmentations de risque pour les femmes impliquées dans le traitement de semences de pommes de terres (HR=3,05 [1,40-6,65]), ou de betteraves (HR=2,03 [0,83-4,98]). Le risque de cancer de l'ovaire était également augmenté pour les femmes travaillant en arboriculture, en particulier pour des durées de moins de 20 ans (HR=2,87 [1,44-5,73]) et sur moins de 2 hectares (HR=2,64 [1,22-5,75]). Le risque de cancer de l'ovaire était également augmenté pour les femmes impliquées dans les cultures de blé/orge pendant moins de 25 ans (HR=1,53 [0,86-2,73]). Le travail dans les autres cultures (prairies, vigne, colza, tabac, pois/féverolle, serres et cultures légumières en plein champs) n'était pas associé au risque de cancer de l'ovaire.

Nous avons également étudié les expositions à différents moments de la vie pour les cultures/élevages pour lesquels des associations avaient été identifiées. Comme évoqué plus haut, les femmes ayant passé la première année de leur vie sur une exploitation agricole avec un élevage porcin avaient un risque de cancer de l'ovaire plus faible que les femmes qui n'avaient pas vécu sur une exploitation pendant leur première année de vie (HR=0,74 [0,51-1,08]). En revanche, une exposition à l'élevage porcin durant la puberté augmentait le risque de cancer de l'ovaire (HR=1,70 [1,06-2,74]) (Article – Table 3). Les femmes ayant à la fois vécu leur première année de vie sur une ferme avec un élevage porcin, ayant travaillé en élevage porcin pendant la puberté et pendant leur ménopause avaient un risque augmenté de cancer de l'ovaire (HR=2,26 [1,04-4,92]). Cette tendance était également retrouvée pour l'élevage de volaille mais de manière non statistiquement significative.

Nous avons également étudié l'association entre cancer de l'ovaire et exposition aux herbicides triazines, mais le nombre de femmes exposées directement aux pesticides est très faible (22 femmes exposées). Le nombre de femmes exposées directement aux herbicides triazines était d'autant plus faible (ametryn n=1; anilazine n=1; atrazine n=1; cyanatrin=0; cyanazine n=1; metoprotryn n=1; terbuthylazine n=1; terbutryn n=1; prometryn n=0) ce qui ne nous permettait pas d'effectuer des tests statistiques robustes. Nous avons cependant regardé l'exposition directe et indirecte à 3 herbicides triazines (atrazine, simazine, cyanazine). Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le risque de cancer de l'ovaire et l'exposition à l'atrazine (HR=1,09 [0,72-1,67], n=40), à la simazine (HR=0,97 [0,65-1,46], n=51) ou à la cyanazine (HR=1,14 [0,68-1,93], n=18). Nous avons également stratifié les analyses sur la prise de contraceptifs oraux, les valeurs de risques semblaient légèrement plus élevées pour les femmes ne prenant pas de contraceptifs oraux mais les effectifs chez les femmes n'en utilisant pas étaient très faibles ($2 < n < 7$).

*Synthèse lien entre cancer de l'ovaire et activités et tâches agricoles (Figure 66) : Le cancer de l'ovaire a été associé à une diminution de risque chez les femmes impliquées dans la culture de **maïs** pour les tâches de semis et de récolte. Le risque de cancer de l'ovaire était augmenté chez les femmes élevant des **porcs**, et des **volailles**, notamment pour les soins aux animaux. Pour les cultures, le cancer de l'ovaire était associé positivement à l'**arboriculture**, notamment pour la récolte, et le traitement de semences en culture de **pommes de terre**.*

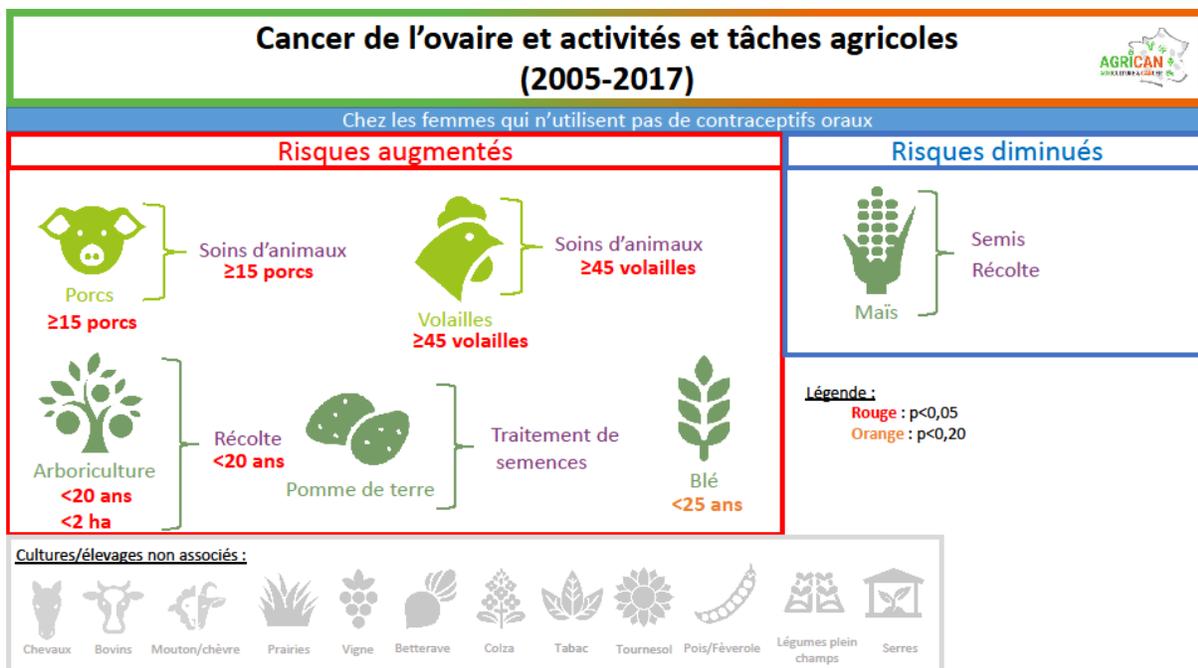


Figure 66 - Résumé des associations entre activités/tâches agricoles et le cancer de l'ovaire dans AGRICAN chez les femmes n'utilisant pas de contraceptifs oraux (2005-2007)

II. Article 2: Agricultural exposure and risk of ovarian cancer in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort

Agricultural exposure and risk of ovarian cancer in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort

AUTHORS

*Renier Marine^{1,2,3}, Hippert Juliette^{1,2,3}, Weiswald Louis-Bastien^{1,2,3}, Tual Séverine^{1,2,3}, Meryet-Figuere Matthieu^{1,2,3}, Guizard Anne-Valérie^{1,2,6}, Marcotulio Elisabeth⁷, AGRICAN group, Baldi Isabelle^{4,5}, Pierre Lebailly^{1,2,3}

*corresponding author: Renier Marine, Université de Caen Normandie, UMR 1086 ANTICIPE, Centre François Baclesse, Caen, France, e-mail : marine.renier@unicaen.fr

AUTHORS AFFILIATION

¹ INSERM, UMR 1086 ANTICIPE, INSERM, Caen, France

² Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, Caen, France

³ Université de Caen Normandie, Caen, France

⁴ Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team EPICENE, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

⁵ CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, Service de Médecine du Travail et Pathologies professionnelles, F-33000 Bordeaux, France

⁶ Registre général des tumeurs du Calvados, Caen, France

⁷ Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole, Echelon National Santé sécurité au travail, Bagnolet, France

ABSTRACT (250 words)

Background: Ovarian cancer is a rare cancer with a poor prognosis and few established risk factors. Among occupational exposures, only asbestos demonstrated sufficient evidence in humans. The marked influence of hormones and reproductive factors on ovarian cancer suggested that endocrine disrupters – including some pesticides – may increase the risks. Agricultural exposures including pesticides have been seldom studied.

Methods: In the prospective AGRICAN cohort, that included 181,842 participants in 2005-2007 in 11 French areas, 83,048 women completed, at enrolment, data on lifelong agricultural exposures and reproductive life. Associations between agricultural exposures and ovarian cancer were analyzed with a Cox model with attained age as time scale considering possible confounding with established determinants (BMI, hormonal factors...) and allowing the analysis of periods of exposure.

Results: Until 2017, 262 incident cases of ovarian cancers were identified. An interaction was observed between oral contraceptive use and farming ($p=0.03$). When considering only farmers who did not use oral contraceptives, a doubling in risk was observed in women exposed to specific crops or livestock: pig breeders growing more than 15 pigs ($HR=2.08$), fruit growers for less than 20 years ($HR=2.87$), women who treated seeds of potatoes ($HR=3.05$), or beets ($HR=2.03$). Women born in farms growing grain cereals or with pigs had a diminished risk of ovarian cancer $HR=0.67$ and 0.75 , respectively.

Conclusion: In the AGRICAN cohort, established risk factors were confirmed in female farmers. Positive associations with pig breeding, fruit-growing, and seed treatments of potatoes were particularly observed among women with no use of oral contraceptive.

Key terms: farming, agricultural activities, triazines, cohort, ovarian cancer

INTRODUCTION (1051 words)

Ovarian cancer is a rare cancer with an incidence of 6.6 cases per 100,000 women worldwide (Bray et al., 2018), higher in some parts of the world like America (8.4/100,000) or Europe (9.5/100,000) (GLOBOCAN 2018). In France, around 5,000 new cases were estimated in 2018 and the incidence rate was 7.5 per 100,000 inhabitants in 2018, lower than in 1990 (9.9/100,000) (FRANCIM 2019). It ranks 5th among causes of cancer death in females in Europe. There is no organized screening for ovarian cancer, and it is often diagnosed at a late stage with dissemination and frequent chemoresistance, resulting in a poor prognosis. In Europe, the age-standardized net survival was 38% at 5 years for the period 2005-2007 (Sant et al., 2015). In France, it was 43% at 5 years for the period 2005-2010 (Cowppli-Bony et al., 2017). Among the different histologies of ovarian cancer, the most common is the epithelial type (90%), with five major subtypes: serous (70%), endometrioid (10%), clear cell (10%), mucinous (3%) and unspecified (5%) (Gaona-Luviano et al., 2020).

Considering the poor prognosis, identifying preventable risk factors is a foremost concern. The few established risk factors - some of which related to specific subtypes - are age, genetic predispositions (mutations in *BRCA1* and *BRCA2 genes*), lifestyle and hormonal factors. The International Agency for Cancer Research classified asbestos, estrogen postmenopausal therapy and tobacco smoking (for mucinous subtype) as carcinogenic for humans with sufficient evidence for ovarian cancer (IARC, 2012) while the perineal use of talc-based body powder and X or γ radiations were classified as probable carcinogenic (2A). Several other factors associated with reproductive life have been associated with an increased ovarian cancer risk such as an early age at menarche (Yang et al., 2019), a later age at menopause (Wentzensen et al., 2016) while others decreased the risk: oral contraceptive use (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2008), breastfeeding and parity (Sung et al., 2016). A range of nutritional, lifestyle and medical conditions are also suspected risk factors like BMI, height (tall women), lack of physical activity as well as alcohol consumption, coffee intake, fat

consumption (Tanha et al., 2021). Occupational exposures were poorly studied but some occupations have been mentioned as possibly associated with ovarian cancer: teachers, biologists, scientific, nurses, hairdressers, beautician or agricultural workers (Shen et al., 1998), without clear explanations on the responsible exposures. However, pesticides, were suggested to play a role following the results of two case-control studies conducted in the 1980's that observed a link with exposure to triazine herbicides in women working in corn crops (RR=4.38 [1.90-16.07] & RR=2.7 [1.0-6.9] respectively) (Donna et al., 1984, 1989) but with a limited numbers (N<10). A more recent study in California intended to replicate these results and explored the role of 3 triazine herbicides (simazine, atrazine, cyanazine) using a job exposure matrix (Young et al., 2005). Occupational exposure to at least one of these triazines was associated with an elevated risk of ovarian cancer (OR=1.34, CI95%: 0.77-2.30, 20 exposed cases - only 2 cases for atrazine). Conversely, an ecological study exploring ovarian cancer in the United States suggested an inverse association with atrazine exposure indices (measurements in water, acres of corn planted, and pounds of atrazine sold) (Hopenhayn-Rich et al., 2002). Subsequently, the role of triazines in cancers (ovarian and others) was further investigated and largely debated in the past decades and denied in a review, funded by a pesticide company (Sathiakumar et al., 2011). Besides the specific question on triazines, the role of agriculture and pesticides has been more widely explored. Historical cohorts conducted in Scandinavian countries and North America, deducting exposures from job titles and crop histories obtained conflicting results. While in Norway an increased risk of ovarian cancer was found in chicken growers (RR=1.52[1.07-2.17]) (Kristensen, Andersen, Irgens, Laake, et al., 1996) other studies in the USA (Wang et al 2002), Scandinavian countries (NOCCA, Pukkala et al., 2009), Sweden (Shields et al., 2002) and Canada (Kachuri et al., 2017) found no association between ovarian cancer and farming, but with little detail on farm exposures.

Informative data were also provided by large prospective studies in agriculture. Comparing the incidence to that of the general population, the Agricultural Health Study (AHS) in the USA initially found a trebling

in the risk of ovarian cancer in female private applicators (SIR=2.97[1.28-5.85], n=8 cases) (Alavanja et al 2005) that tended to diminish with time but remained doubled after 20 years of follow-up (SIR=1.80[0.90-3.22], n=11 cases) (Lerro et al., 2019). Conversely, the risk of ovarian cancer in spouses of farmers appeared decreased (SIR=0.87[0.72-1.04]) (Lerro et al., 2019). In the French AGRICAN cohort, no increase in the risk of ovarian cancer was observed in comparison with the general population after 5 years of follow-up (SIR=1.00[0.81-1.21]), but female farmers using pesticides on crops tended to have an increased risk (SIR=1.28[0.80-1.93], n= 22 cases) (Lemarchand et al., 2017). Nor was an increase in risk observed in the consortium of agricultural cohorts (AGRICOH) (SIR=0.98[0.69-1.40]), based on 3 studies (AGRICAN, AHS and Cancer in the Norwegian Agricultural Population cohort (CNAP)(Togawa et al., 2021). Only two case-control studies provided data on ovarian cancer and farming. In Canada the risk of ovarian cancer tended to be not significantly elevated with ever farming (OR=0.89[0.47-1.75]) but elevated risk when the usual occupation was reported to be on a farm (OR=1.18[0.39-4.03]), with no detail on the type of crop or livestock (Le et al., 2014). The second case-control study was performed in Central California and showed increased risks associated with current (OR=1.67[0.77-3.65]) and past (OR=1.17[0.87-1.58]) occupation in agriculture, more pronounced for sorghum (OR=6.43[1.20-26.85], 3 exposed cases) as well as some elevated risks with alfalfa, Christmas trees, grapes, cotton or corn with limited number of exposed cases for most of these crops (Young 2005).

Globally, the investigation of the role of farming or pesticides in ovarian cancer relied on studies with limited numbers (N_{cases} between 7 and 147, except for the NOCCA $N=1,593$ cases), rough assessment of exposures, and incomplete adjustment on potential confounders. In this context, we aimed at exploring in more details the link between ovarian cancer and farming exposures on a large number of women working in agriculture in the AGRICAN cohort, exploring specific exposure time-windows (childhood, puberty and menopause), analyzing the specific effect of triazine herbicides and considering main potential confounders, including those related to hormonal factors.

METHODS (711 words)

Study population

AGRICAN is a prospective cohort of 83,048 women and 98,794 men (181,842 individuals) who were affiliated to the *Mutualité Sociale Agricole* (MSA), the insurance organization for farmers and workers in sectors related to agriculture such as foresters, gardeners, employees of agricultural cooperatives, employees of banks initially devoted to farmers, active and retired, aged 18 and over, affiliated for at least 3 years to the MSA and living in one of the 11 French areas covered by a population-based cancer registry at the time of enrolment (1st November 2005 to 31st December 2007). This cohort study has been previously described in detail (Levêque-Morlais et al., 2015).

Follow-up

Women were followed from the date of enrolment until diagnosis of first incident ovarian cancer, date of death, date they left the study areas, or date they were lost to or ended follow-up (31st December 2017). Incident as well as prevalent cases of ovarian cancer were identified by regular linkages with cancer registries in each of the participating geographical areas. Vital status was ascertained annually using the MSA files, the *Répertoire National pour l'identification des Personnes Physiques* (RNIPP) and the *Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques* (INSEE) files. We also annually identified cohort members no longer residing in each participating area via MSA files and the French postal service database.

Finally, among women of AGRICAN (n=83,048), we excluded those censored at enrolment date because they died at the time of their enrollment (n=3) and those for whom data on lifelong agricultural status was incomplete (n=13,796). Concerning prevalent ovarian cancers, we excluded women diagnosed with ovarian cancer between the creation of the most recent registry (1st January 2005) and the date of enrolment (n=28). We kept for the main analysis and for person-time calculation only the prevalent ovarian cancers diagnosed before 2005 (n=105) - to avoid selection bias between cancer registries, since

they were created from 1975 to 2005 in the different geographical areas (related with specific crops and livestock). The remaining study population comprised 69,221 women.

Statistical analysis

We used cox proportional hazard models to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI), with attained age as time scale and incident ovarian cancer cases as the outcome to assess ovarian cancer risk related to agricultural exposure. Risks of ovarian cancer were assessed in women according to their exposures to 5 livestock and 13 crops, and to some tasks (2 to 5) related to these crops/livestock including pesticide use on each crop or animal, whenever the number of cases was greater than 4. The referent group consisted of women farmers who had never been exposed to the given crop or breeding. Some specific periods of exposure (first year of life, exposure at the time of puberty, exposure at the time of menopause) were analyzed. We considered also direct exposures to the 8 triazine herbicides (ever/never) that have been registered in France since the 1950s (ametryn, atrazine, cyanatryn, cyanazine, metoprotrolyne, prometryn, terbuthylazine, terbutryn), using the PESTIMAT matrix (Baldi et al., 2017). We also analyzed indirect exposure to 3 triazine herbicides (atrazine, simazine and cyanazine). We considered women as indirectly exposed, if they had worked on the crops on years when the 3 triazine herbicides were authorized for use (atrazine: vineyard, fruit growing and corn; simazine: vineyard, wheat/barley, fruit growing and corn; cyanazine: wheat). Because some hormonal factors have been shown as strong protective factors, especially oral contraceptive use and parity, the effect of occupational exposures may vary according to these variables, thus we tested potential interactions.

Models adjusted for menopause, BMI and parity did not modify our main results (variation of Hazard ratios smaller than 20%) (Supplementary table 1). Main analyses were thus performed with no other adjustment than age.

As main analysis, we presented results for all women and a stratified analysis on oral contraceptive use. Sensitivity analyses included: (i) non-farming women as the reference group (n=9,737); (ii) excluding from the person-time all prevalent ovarian cancers whatever the date of diagnoses before 1st January 2005 (n=101); (iii) excluding all prevalent cancers from the person-time calculation whatever the date of diagnoses and censored women at the 1st incident cancer case; (vi) studying only epithelial ovarian cancers. All statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS (1080 words)

General characteristics of the population

Among the 69,221 women enrolled in the cohort (median age at enrollment: 69 years), 262 incident ovarian cancers - 228 in farmers - occurred after 10 years' follow-up. Median age at diagnosis was 77 [69-83] years (Me[Q1-Q3]). Most women were in couple (95%), with a middle school or less education level (59%), never-smokers (85%) and 51% had a BMI lower than 25 (Table 1). Increased age was associated with an increased risk of ovarian cancer, and women who were in couple had a lower risk of ovarian cancer (HR=0.64, p-value=0.09) in contrast with women overweighted (25<BMI<30) (HR=1.26[0.94-1.69]). No association between smoking and ovarian cancer risk was observed whatever the parameter used to estimate smoking (number of cigarettes/pips/cigars, duration of smoking or pack-years (data not shown)).

Hormonal factors

Age at menarche was greater than 13 years in 68% women. Having menarche between 12 and 14 decreased ovarian cancer risk in comparison with girls with a menarche below 12 years old. In contrast, we observed an unexpected increased risk for girls having a menarche over 14 years old (HR=1.14[0.71-1.83]). Menopause women had an elevated risk of ovarian cancer (HR=2.14[0.82-5.57]), median age at menopause was 50 years, and advanced age at menopause also increased risk (HR=1.02[0.99-1.05], for each year older). Only 28% of women had used hormone replacement therapy for menopause treatment,

without clear association with ovarian cancer (1.06[0.77-1.47]). On the other hand, oral contraception – ever used by 34% of women – was associated with a lower risk of ovarian cancer (HR=0.52[0.35-0.79]), more pronounced for those who had been using oral contraceptive for 10 years or more (HR_{≥10 years}=0.34[0.17-0.68]). Most women had one child or more (95%) and parity was associated with a diminution in the risk of ovarian cancer (HR=0.64[0.37-1.11]) without any difference with the number of children. More than half of the women had breastfed (59%), but there was no association with ovarian cancer (HR=0.93[0.69-1.24]) even when considering the duration (data not shown).

Agricultural exposures

In our population, 86% of women had worked on a farm: 12% only on livestock, 13% only on crops and 72% grew both livestock and crops. Among agricultural activities, the most represented breeding was cattle (50%) followed by poultry (24%) and pigs (18%), for crops it was grassland (41%) followed by wheat/barley (32%) and vineyard (25%). Ten percent of women used pesticides on crops, and 13% insecticides on animals.

Considering farming overall, there was no association with ovarian cancer (HR=0.79[0.53-1.17]). Living on a farm during the first year of life was not associated with ovarian cancer (HR=0.91[0.67-1.27]) although the risk was diminished for those living on a farm with pig breeding (HR=0.75[0.53-1.07]), or growing cereals (HR=0.67[0.49-0.93]) (Article 2 - Table 1).

We found a significant interaction between farming job and oral contraceptive use ($p < 0.03$, inverse effect of oral contraceptive use among farmers (HR=0,42 [0,26-0,67]), not observed among non-farmers (HR=1,09 [0,50-2,34])) and further analysis were stratified on this factor.

- Risk of ovarian cancer in women who ever used oral contraception

The risk in women who had used oral contraception could only be assessed for 5 livestock and crops (cattle, pig, poultry, grassland, vineyard) as more than 4 cases were exposed. In women with no use of

oral contraceptive, no significant association was found except a diminished risk of ovarian cancer for women exposed to any kind of crops (HR=0.41[0.15-1.11]) (Supplementary table 2, Supplementary table 3).

- Risk of ovarian cancer in women who never used oral contraception

No association was found with any livestock. (Article 2 - Table 2). When considering the size of the breeding, the risk increased with the number of pigs (HR_{<15pigs} =1.21[0.70-2.09], HR_{≥15pigs}=2.08[1.21-3.58]) and was doubled in women reporting they had personally taken care of more than 15 pigs (HR_{<15pigs}=1.25[0.72-2.17], HR_{≥15pigs}=2.14[1.24-3.68]) (Article 2 - Figure 1). Women exposed to pig breeding during puberty period had an increased risk of ovarian cancer (HR=1.70[1.06-2.74]), as well as those exposed during menopause (HR=1.53[0.90-2.59]) (Article 2 - Table 3). Women exposed to pig breeding during their first year of life with no occupational exposure to pigs had a lower risk of ovarian cancer (HR=0.86 [0.48-1.54]), whereas women occupationally exposed during puberty/menopause periods with no exposure during childhood had elevated risk of ovarian cancer (HR=1.15 [0.46-2.88]). Finally, women exposed both during their first year of life and during puberty or menopause had risk value close to 1 (HR=1.07 [0.58-1.97]). Elevated risks were also observed for women taking care of more than 45 poultry (HR_{≥45animals}=1.60[0.93-2.75]) and in those exposed to poultry during puberty (HR=1.46[0.88-2.40]) (Article 2 - Figure 1). Even when considering the size of the breeding or the time window, no association was observed in cattle, horse and sheep/goat breeders.

Women who treated seeds of potatoes or of beets had an increased risk of ovarian cancer (HR=3.05[1.40-6.65] and HR=2.03[0.83-4.98], respectively). An increased risk was also observed in fruit-growers for duration less than 20 years (HR_{<20years}=2.87[1.44-5.73]), on small surfaces (HR_{<2ha}=2.64[1.22-5.75]) and for fruit-picking (HR=1.44[0.94-2.21]) especially for those who performed this task less than 20 years (HR_{<20years}=2.82[1.36-5.84]). Working on wheat/barley for less than 25 years was associated with an

elevated risk of ovarian cancer (HR=1.53[0.86-2.73]). In contrast, women who grew corn had a diminished risk of ovarian cancer (HR=0.67[0.47-1.10]), particularly for those who sowed and harvested.

Triazine herbicides

Even if 6,722 women of the cohort applied pesticides only 22 of them were diagnosed with an ovarian cancer, including 2 exposed to triazine herbicides (ametryn n=1; atrazine n=1; cyanatrin=0; cyanazine n=1; metoprotryn n=1; terbuthylazine n=1; terbutryn n=1; prometryn n=0). No association was observed with ovarian cancer neither with pesticide use (HR=0,73 [0,45-1,19], n=22) nor with triazine use (HR=0.17[0.02-1.22], n=2). When also considering indirect exposures the number of cancer cases exposed to triazines was less limited (n=40 for atrazine, n=51 for simazine and n=18 for cyanazine). Some elevated risks were observed for exposure to atrazine (1.13 [0.71-1.77]) or cyanazine (1,16 [0,67-1,99]) but not for simazine (HR=0.98 [0.63-1.53]). There were too few cases exposed for women who used oral contraception ($2 < n < 7$) to estimate hazard ratios (Article 2 - Table 4).

	Study population (N=69,221)		Univariate Cox Model		
	N	%	Ncases	HR (95%CI) ¹	p-value
General characteristics & lifestyle habits					
Age (Me [Q1-Q3])	69 [56-77]		NA	1.03 (1.02-1.04)	< 0.01*
Marital Status					
Single	3,528	5.2	17	Ref	
Couple	64,162	94.8	240	0.64 (0.39-1.07)	0.09+
Missing	N=1,531		N=5		
Education level					
Middle school or less	38,120	58.8	154	Ref	0.71
High school	21,592	33.3	71	1.14 (0.83-1.57)	0.43
More than high school	5,107	7.9	10	1.16 (0.58-2.34)	0.68
Missing	N=4,402		N=27		
Smoking status					
Never smokers	54,219	85.0	216	Ref	
Ex or current smokers	9,551	15.0	22	0.91 (0.56-1.50)	0.72
Missing	N=5,451		N=24		
Body Mass Index (BMI)					
<25	29,960 ²	51.8	96	Ref	0.29
[25-30[19,800	34.2	94	1.26 (0.94-1.69)	0.13+
≥ 30	8,123	14.0	29	1.04 (0.68-1.58)	0.87
Missing	N=11,338		N=43		
Hormonal factors					
Age at menarche (Me [Q1-Q3])	13 [12-14]			1.09 (1.01-1.17)	0.03*
<11 years	6,727	10.6	26	Ref	
12 years	13,422	21.2	45	0.83 (0.50-1.37)	0.46
13 years	14,268	22.4	37	0.63 (0.38-1.06)	0.08+
14 years	15,976	25.2	68	0.93 (0.58-1.50)	0.77
>14 years	13,073	20.6	64	1.14 (0.71-1.83)	0.59
Missing	N=5,755		N=22		
Menopause					
No	12,725	18.6	15	Ref	
Yes	55,854	81.4	244	2.14 (0.82-5.57)	0.12+
Missing	N=642		N=3		
Age at menopause (Me [Q1-Q3])	50 [47-54]			1.02 (0.99-1.05)	0.08+
< 50 years	17,144	38.6	69	Ref	
[50-55[years	18,934	42.7	88	1.14 (0.83-1.56)	0.41
≥ 55 years	8,296	18.7	40	1.20 (0.81-1.77)	0.35
Missing	N=11,959		N=50		
Hormone replacement therapy (HRT)					
No	33,599	72.0	147	Ref	
Yes	13,093	28.0	64	1.06 (0.77-1.47)	0.70
Missing	N=9,162		N=33		
Oral contraceptive use					
No	43,285	65.6	205	Ref	
Yes	22,687	34.4	43	0.52 (0.35-0.79)	<0.01*
Missing	N=3,249		N=14		
< 5 years	6,200	34.1	19	0.74 (0.43-1.27)	0.28
[5-10] years	5,925	26.2	14	0.69 (0.38-1.25)	0.22
> 10 years	8,999	39.7	10	0.34 (0.17-0.68)	<0.01*
Missing	N=1,525		N=0		
Children					
No	3,200	4.90	14	Ref	

Yes	62,626	95.1	228	0.64 (0.37-1.11)	0.11 ⁺
Missing	N=3,395		N=20		
1 Child	8,494	13.6	23	0.49 (0.25-0.97)	0.04*
[2-4[Children	37,266	59.7	138	0.70 (0.40-1.21)	0.20 ⁺
[4-6[Children	12,152	19.5	51	0.63 (0.34-1.15)	0.13 ⁺
>= 6 Children	4,485	7.20	15	0.53 (0.25-1.10)	0.09 ⁺
Missing	N=37		N=1		
Breastfeeding					
No	19,344	37.3	84	Ref	
Yes	32,476	62.7	116	0.93 (0.69-1.24)	0.61
Missing	N=14,201		N=62		
Agricultural exposures					
Agricultural activity					
Non-farming population	9,517	13.7	33	Ref	
Work in an agriculture-related sector outside a farm	220	0.30	1	NA	NA
Work on a farm	59,484	86.0	228	0.79 (0.53-1.17)	0.24
None of the suggested area	1,066	1.9	1	NA	NA
Livestock only	13,266	23.0	62	0.97 (0.62-1.51)	0.88
Crops only	12,436	21.7	42	0.84 (0.52-1.34)	0.45
Both	30,678	53.4	116	0.72 (0.47-1.10)	0.13 ⁺
Missing	N=2,038		N=66		
First year of life on a farm – main crop/livestock³	44,094	69.4	169	0.91 (0.67-1.27)	0.52
Missing	N=5,710		N=28		
Poultry ³	16,901	40.7	61	0.83 (0.59-1.16)	0.27
Pig ³	14,208	34.2	47	0.75 (0.53-1.07)	0.11 ⁺
Sheep ³	4,317	10.4	16	0.81 (0.47-1.43)	0.48
Cattle ³	32,691	78.7	124	1.03 (0.69-1.54)	0.88
Wheat/barley ³	21,562	51.9	65	0.67 (0.49-0.93)	0.02*
Vegetables growing ³	1,816	4.4	9	1.43 (0.73-2.80)	0.30
Greenhouses ³	555	1.3	2	NA	NA
Fruit growing ³	4,943	11.9	19	0.98 (0.60-1.60)	0.92
Vineyard ³	11,152	26.9	42	1.01 (0.71-1.45)	0.94
Grassland ³	27,559	66.4	101	0.90 (0.65-1.27)	0.56
Missing	N=2,556		N=106		

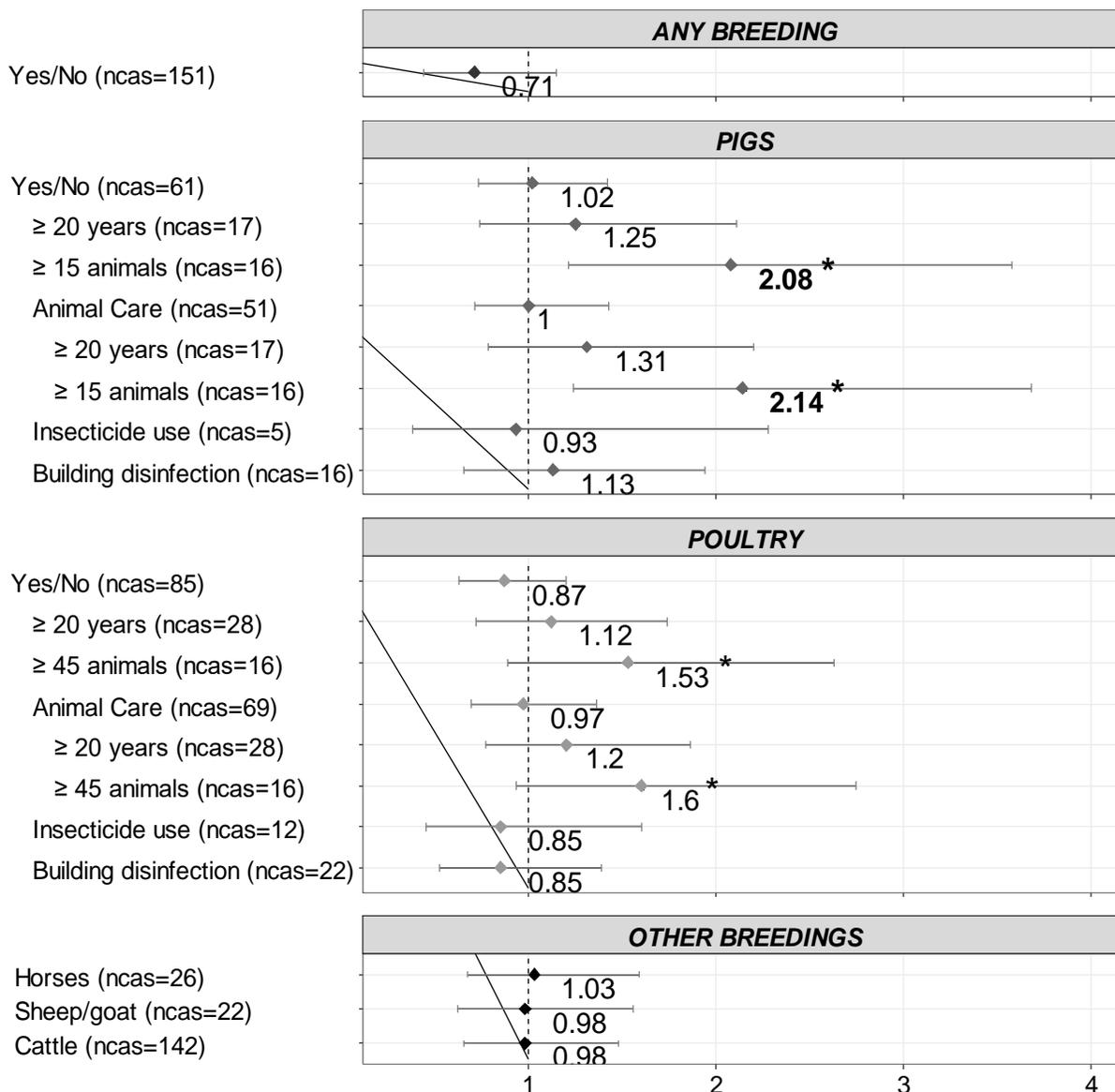
¹HR(95%CI): Hazard ratio with 95% confidence interval, Cox model with age as time scale; ²Including 1,503 women with a BMI <18.5; ³Reference: people who did not live on a farm for their 1st year of life; *p-value<0.05; ⁺p-value <0.20

Article 2 - Table 1 - Characteristics of the study population and association with ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017)

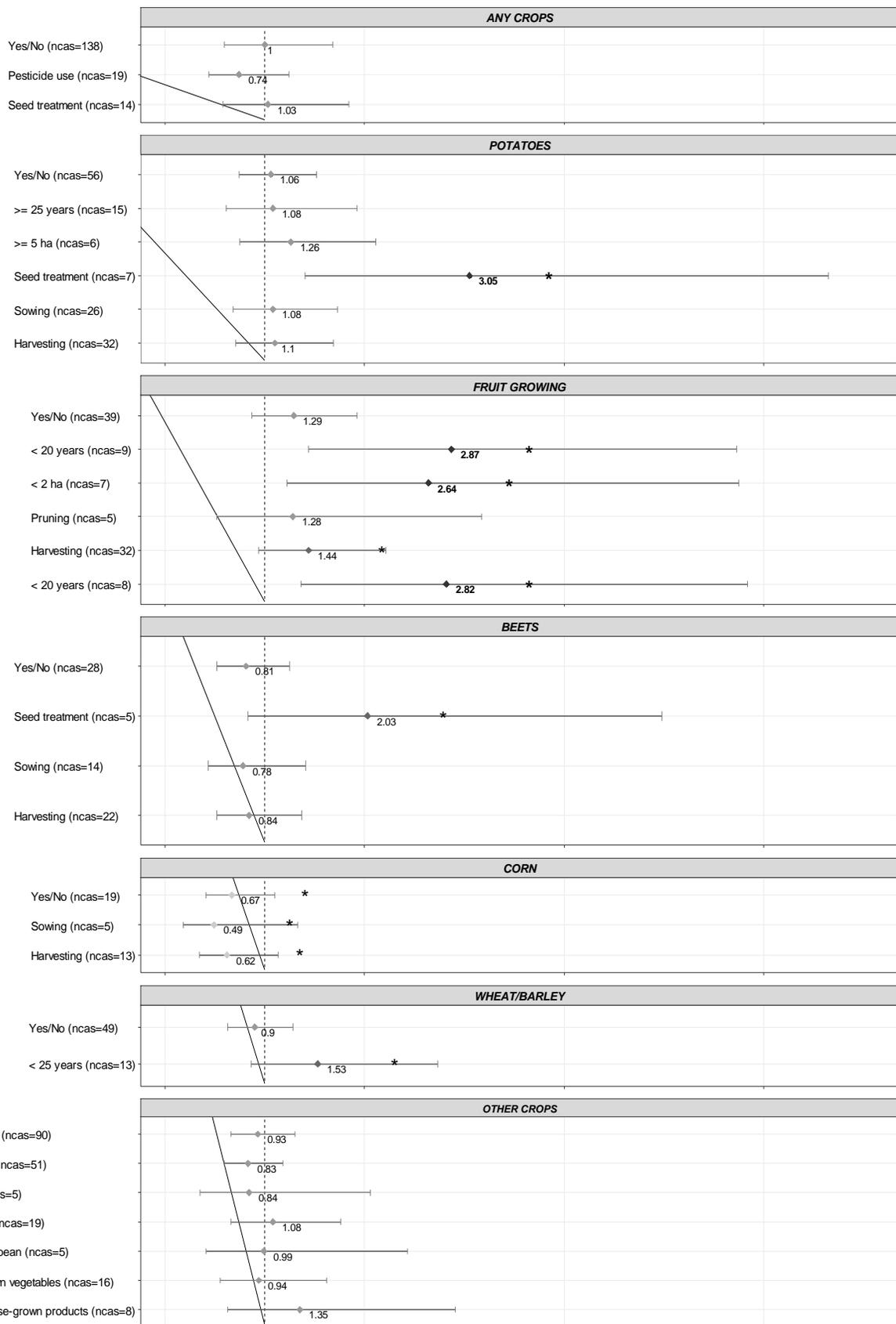
Farming activities	All women			No use of oral contraceptives			Use of oral contraceptive		
	N _{case}	HR (95%CI) ¹	P-value	N _{case}	HR (95%CI) ¹	P-value	N _{case}	HR (95%CI) ¹	P-value
Cattle ²	164	0.99 (0.69-1.42)	0.96	142	0.98 (0.65-1.48)	0.93	14	0.71 (0.29-1.77)	0.47
Sheep/goat ³	26	0.99 (0.65-1.51)	0.97	22	0.98 (0.62-1.56)	0.94	3	NA	NA
Pigs ⁴	72	1.09 (0.80-1.48)	0.60	61	1.02 (0.73-1.42)	0.92	5	0.98 (0.32-3.01)	0.98
Horses ⁵	27	0.93 (0.61-1.41)	0.73	26	1.03 (0.67-1.59)	0.89	2	NA	NA
Poultry ⁶	98	0.90 (0.67-1.20)	0.47	85	0.87 (0.63-1.20)	0.40	8	0.84 (0.33-2.16)	0.72
Grassland ⁷	100	0.91 (0.66-1.24)	0.54	90	0.93 (0.66-1.30)	0.67	6	0.61 (0.21-1.76)	0.36
Wheat/Barley ⁸	56	0.92 (0.66-1.28)	0.61	49	0.90 (0.63-1.28)	0.55	4	NA	NA
Corn ⁹	23	0.66 (0.42-1.06)	0.09 ⁺	19	0.67 (0.41-1.10)	0.11 ⁺	1	NA	NA
Vineyard ¹⁰	60	0.84 (0.61-1.15)	0.27	51	0.83 (0.59-1.18)	0.31	7	1.06 (0.40-2.78)	0.91
Potatoes ¹¹	61	1.06 (0.75-1.49)	0.74	56	1.06 (0.74-1.52)	0.74	4	NA	NA
Beets ¹²	32	0.80 (0.53-1.21)	0.29	28	0.81 (0.52-1.25)	0.34	3	NA	NA
Fruit growing ¹³	42	1.17 (0.80-1.71)	0.41	39	1.29 (0.87-1.92)	0.21	2	NA	NA
Sunflower ¹⁴	2	NA	NA	2	NA	NA	0	NA	NA
Rape ¹⁵	5	0.73 (0.30-1.77)	0.48	5	0.84 (0.35-2.06)	0.71	0	NA	NA
Tabacco ¹⁶	25	1.24 (0.80-1.92)	0.33	19	1.08 (0.66-1.76)	0.75	2	NA	NA
Peas/fieldbean ¹⁷	5	0.84 (0.34-2.05)	0.70	5	0.99 (0.41-2.43)	0.99	0	NA	NA
Field-grown vegetables ¹⁸	18	0.91 (0.55-1.52)	0.73	16	0.94 (0.55-1.62)	0.82	2	NA	NA
Greenhouse-grown products ¹⁹	9	1.12 (0.55-2.29)	0.76	8	1.35 (0.63-2.91)	0.44	1	NA	NA

Article 2 - Table 2 - Association between the 18 farming activities stratified by oral contraceptive use and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017)

¹HR(95%CI): Hazard ratio with 95% confidence interval, Cox model with age as time scale; ²Reference: farmers who did not grow cattle; ³Reference: farmers who did not grow sheep; ⁴Reference: farmers who did not grow pig; ⁵Reference: farmers who did not grow horses; ⁶Reference: farmers who did not grow poultry; ⁷Reference: farmers who did not work on grassland; ⁸Reference: farmers who did not grow wheat/barley; ⁹Reference: farmers who did not grow corn; ¹⁰Reference: farmers who did not grow vineyard; ¹¹Reference: farmers who did not grow potatoes; ¹²Reference: farmers who did not grow beets; ¹³Reference: farmers who did not work on fruit growing; ¹⁴Reference: farmers who did not grow sunflowers; ¹⁵Reference: farmers who did not grow rape; ¹⁶Reference: farmers who did not grow tobacco; ¹⁷Reference: farmers who did not grow peas; ¹⁸Reference: farmers who did not grow field vegetables; ¹⁹Reference: farmers who did not grow greenhouse products; *p-value<0.05; †p-value<0.20



Article 2 - Figure 1 - Association between breeding activities among women who did not use oral contraception and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017). *p-value<0.05; *p-value<0.20



Article 2 - Figure 2 - Association between crop growing activities among women who did not use oral contraception and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017). ***p*-value<0.05; **p*-value<0.20

	Exposed during puberty (+/- 3 years)			Exposed during menopause (+/-3years)		
	N cases	HR (IC95%) ¹	PVal	N cases	HR (IC95%)	PVal
Pigs ²	21	1.70 (1.06-2.74)	0.03*	16	1.53 (0.90-2.59)	0.12 ⁺
Poultry ³	22	1.48 (0.92-2.38)	0.11 ⁺	25	1.11 (0.71-1.73)	0.65
Corn ⁴	2	NA	NA	2	NA	NA
Potatoes ⁵	90	0.99 (0.53-1.85)	0.97	270	0.97 (0.51-1.82)	0.92
Fruit growing ⁶	6	1.42 (0.62-3.25)	0.40	6	1.07 (0.47-2.44)	0.87

Article 2 - Table 3 - Risk of ovarian cancer according to specific time-windows (puberty and menopause) and crops/ livestock in women who did not use oral contraception - AGRICAN (2005-2017)

¹HR(95%CI): Hazard ration with 95% confidence interval; ²Reference: people who did not work on pig breeding; ³Reference: people who did not work on poultry breeding; ⁴Reference: people who did not work on wheat/barley crop; ⁵Reference: people who did not work on corn crop; *p-value<0.05; ⁺ p-value <0.20

	All women participant			No use of oral contraceptive			Oral contraceptive use		
	Ncase	HR (95%CI)	PVal	Ncase	HR (95%CI)	PVal	Ncase	HR(IC95%)	PVal
Atrazine	40	1.09 (0.72-1.67)	0.68	34	1.13 (0.71-1.77)	0.61	4	0.67 (0.18-2.51)	0.55
Simazine	51	0.97 (0.65-1.46)	0.89	42	0.98 (0.63-1.53)	0.92	7	0.86 (0.29-2.57)	0.86
Cyanazine	18	1.14 (0.68-1.93)	0.62	16	1.16 (0.67-1.99)	0.60	2	0.81 (0.11-6.17)	0.84

Article 2 - Table 4 - Risk of ovarian cancer among all women and stratified by contraceptive use according to direct and indirect exposure to atrazine, simazine and cyanazine - (AGRICAN 2005-2017)

Sensitivity analyses

Excluding all prevalent ovarian cancers or all prevalent cancers from person-time calculation did not modify observed associations with agricultural activities and tasks (Supplementary table 4). However, changing reference population (non-farming women), modified many associations especially the positive association observed for fruit growing, and harvesting on this crop decreased ($\Delta=-30\%$) as well as those observed with potatoes and the negative association observed with corn growing ($\Delta=-42\%$). After restriction of the group of ovarian cases to epithelial ones (180 out of 262 cases), most of the associations observed remained with small variations of hazard ratios (less than 20%) (Supplementary table 5)).

DISCUSSION (944 words)

In a large agricultural cohort including women, we explored hormonal and detailed occupational factors associated with ovarian cancer. In female farmers, the role of hormonal factors appeared consistent with previous conclusions in other populations that indicate an association between estrogen exposure and ovarian cancer. The protective effect of oral contraceptives was important to

consider in interaction with agricultural exposures. When considering agricultural exposures overall or even by crop/livestock types, no significant association was found, but some tendencies were found when focusing exposures on specific tasks, duration or size effect, or time-windows. We found little indication of the role of triazines in ovarian cancer but with limited numbers of exposed women.

The AGRICAN study had several strengths to investigate the etiology of ovarian cancer.

Thanks to the large number of women involved in the cohort, and the identification of cases from population-based cancer registries, we could identify 262 incident ovarian cancers including 228 farmers after a ten year-follow-up. This number is high for such a rare disease and among the largest explored in previous etiological studies.

We also took advantage of detailed information on occupational exposures such as history of crops and livestock, and of specific tasks including pesticide use. This information – including tasks and dates - proved to be highly reliable (Tual 2022) and enabled to estimate exposure to triazine herbicides with the help of a historical crop exposure matrix developed in the French context (Baldi 2017).

Most of known determinants of ovarian cancer, essentially related to hormonal factors, were confirmed in our cohort, such as : i) age at menopause, (Wentzensen et al., 2016), ii) use of oral contraceptive, (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2008), iii) parity, (Sung et al., 2016). However, we did not observe a protective role of hormonal treatment therapy (HR=1.06 [0.77-1.47]) and the effect of breastfeeding (HR=0.93 [0.69-1.24]), age at menarche and parity appeared limited in our population, while their effect was clearly demonstrated in other studies. These discrepancies may be explained by specificities of our population or by the lack of details in our data: no questions on duration and the type of hormones used. However, we detected interaction with the use of oral contraceptives and several agricultural activities. Several epidemiological studies focused on ovarian cancer stratified on various established determinants of this cancer like oral contraceptive use or parity. Some studies observed similar effects after stratification on oral contraceptive use, like physical activity (Leitzmann et al., 2009) or anthropometry (Greer et al., 2006). Other studies showed a strongest effect among non-users for consumption of dietary fat (Gilsing et

al., 2011) or for non-steroidal anti-inflammatory drug (Wernli, Newcomb, et al., 2008) but no study demonstrated a stronger effect among oral contraceptive users. Oral contraceptive use is not only a protective factor of ovarian cancer but would also be associated with a better survival (Kolomeyevskaya et al., 2015).

Some of the trends we observed with agricultural exposures deserve attention. An elevated risk of ovarian cancer was observed for women involved in pig or poultry breeding particularly for those with the longest duration of work and the highest number of animals and when they took care of the pigs. The literature is scarce on the possible role of contacts to farm animals with only a single result from a Norwegian cohort that found an increased risk of ovarian cancer for chicken farming (RR=1.52[1.07-2.17]) (Kristensen, Andersen, Irgens, Laake, et al., 1996). Time windows of exposure (around the time of puberty or menopause) did not change the association we found but living in the first year of life on a farm (especially with pigs or wheat/barley) seemed to decrease ovarian cancer risk. To our knowledge only one case-control study conducted in California observed a decreased ovarian cancer risk (OR=0.84 95%CI 0.59-1.21, 45 exposed cases) for women born in a farm (Young 2005) but with no information about the type of crop or livestock. In AGRICAN, another analysis found an inverse association between lung cancer and exposure to farm animals (Tual 2017) and we hypothesized about the protective role of early exposure to endotoxins. Interestingly, a cohort of textile workers in China, observed an inverse association between endotoxin exposure and ovarian cancer (Wernli, Ray, et al., 2008).

Another result of our analysis must also be underlined: an increased risk of ovarian cancer was observed in fruit growers, with a doubling in risk for women harvesting, but this was observed for those who worked for less than 20 years and on small areas. No other study reported such results about fruit growing. Finally, we also had an indication of an increased risk in women who had treated seeds of potatoes or beets, even if numbers were limited. This result could be related to the diverse use of fungicides (mainly carbendazim, carboxine, dithiocarbamates) and insecticides (mainly lindane, imidacloprid and tefluthrin) that have changed over time. We found no similar result in the literature.

Because of previous results concerning the potential role of triazine exposure in ovarian cancer in Italy (Donna et al., 1984 ; Donna et al 1989) and California (Young et al., 2005), we attempted to investigate these herbicides in our population but few women were exposed. The triazines we considered (atrazine, cyanazine or simazine) were the same than in previous study. We extended the definition of exposure to those who had worked in contact with crops even if they had not applied pesticides and a slight increase in risk was observed for atrazine (HR=1.13, 95%CI 0.71-1.77) and cyanazine (HR=1.16, 95%CI 0.67-1.99). Moreover, atrazine was heavily used in France on corn and we observed an inverse association with corn growing. These results all together do not provide convincing demonstration of the link between triazines and ovarian cancer in our study.

Conclusion (96 words)

Working in several agricultural productions (pigs and poultry, fruit growing) and several tasks (seed treatment of potatoes or beets, harvesting of fruits or contact with animals) were associated with an increased risk of ovarian cancer. However, most of tasks related with pesticide exposure overall and specifically to herbicide triazines were not. These findings are among the first about agricultural activities and tasks and ovarian cancer, other studies had to confirm these results especially for a better understanding of specific tasks performed by women and with livestock as well as a study of other pesticides, particularly fungicides.

Reference list

Baldi, I., Carles, C., Blanc-Lapierre, A., Fabbro-Peray, P., Druet-Cabanac, M., Boutet-Robinet, E., Soulat, J.-M., Bouvier, G., Lebailly, P., & PESTIMAT Group. (2017). A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides : PESTIMAT. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 27(1), 56-63. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.72>

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. (2008). Ovarian cancer and oral contraceptives : Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*, 371(9609), 303-314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60167-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60167-1)

Cowppli-Bony, A., Uhry, Z., Remontet, L., Voirin, N., Guizard, A.-V., Trétarre, B., Bouvier, A.-M., Colonna, M., Bossard, N., Woronoff, A.-S., & Grosclaude, P. (2017). Survival of solid cancer patients in France, 1989–2013 : A population-based study. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(6), 461-468. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000372>

Donna, A., Betta, P. G., Robutti, F., Crosignani, P., Berrino, F., & Bellingeri, D. (1984). Ovarian mesothelial tumors and herbicides : A case-control study. *Carcinogenesis*, 5(7), 941-942. <https://doi.org/10.1093/carcin/5.7.941>

Donna, A., Crosignani, P., Robutti, F., Betta, P. G., Bocca, R., Mariani, N., Ferrario, F., Fissi, R., & Berrino, F. (1989). Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 15(1), 47-53.

Gaona-Luviano, P., Medina-Gaona, L. A., & Magaña-Pérez, K. (2020). Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese Clinical Oncology*, 9(4), 47-47. <https://doi.org/10.21037/cco-20-34>

Gilsing, A. M. J., Weijenberg, M. P., Goldbohm, R. A., van den Brandt, P. A., & Schouten, L. J. (2011). Consumption of dietary fat and meat and risk of ovarian cancer in the Netherlands Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(1), 118-126. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29888>

Greer, J. B., Modugno, F., Ness, R. B., & Allen, G. O. (2006). Anthropometry and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 106(10), 2247-2257. <https://doi.org/10.1002/cncr.21830>

Hopenhayn-Rich, C., Stump, M. L., & Browning, S. R. (2002). Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42(1), 127-136. <https://doi.org/10.1007/s002440010300>

Kachuri, L., Harris, M. A., MacLeod, J. S., Tjepkema, M., Peters, P. A., & Demers, P. A. (2017). Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers : Results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*, 17(1), 343. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3346-x>

Kolomeyevskaya, N. V., Szender, J. B., Zirpoli, G., Minlikeeva, A., Friel, G., Cannioto, R. A., Brightwell, R. M., Grzankowski, K. S., & Moysich, K. B. (2015). Oral Contraceptive Use and Reproductive

Characteristics Affect Survival in Patients With Epithelial Ovarian Cancer : A Cohort Study. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 25(9), 1587-1592. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000540>

Kristensen, P., Andersen, A., Irgens, L. M., Laake, P., & Bye, A. (1996). Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 22(1), 14-26. <https://doi.org/10.5271/sjweh.104>

Le, N. D., Leung, A., Brooks-Wilson, A., Gallagher, R. P., Swenerton, K. D., Demers, P. A., & Cook, L. S. (2014). Occupational exposure and ovarian cancer risk. *Cancer Causes & Control: CCC*, 25(7), 829-841. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0384-4>

Leitzmann, M. F., Koebnick, C., Moore, S. C., Danforth, K. N., Brinton, L. A., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., & Lacey, J. V. (2009). Prospective study of physical activity and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes & Control: CCC*, 20(5), 765-773. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9291-x>

Lemarchand, C., Tual, S., Levêque-Morlais, N., Perrier, S., Belot, A., Velten, M., Guizard, A.-V., Marcotullio, E., Monnereau, A., Clin, B., Baldi, I., & Lebailly, P. (2017). Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005–2011). *Cancer Epidemiology*, 49, 175-185. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.06.003>

Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Louis, L. M., Blair, A., Parks, C. G., Shrestha, S., Lubin, J. H., Albert, P. S., Hofmann, J. N., & Beane Freeman, L. E. (2019). Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. *Cancer Causes & Control*, 30(4), 311-322. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01140-y>

Levêque-Morlais, N., Tual, S., Clin, B., Adjemian, A., Baldi, I., & Lebailly, P. (2015). The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study : Enrollment and causes of death for the 2005-2009 period. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 88(1), 61-73. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0933-x>

Sant, M., Chirlaque Lopez, M. D., Agresti, R., Sánchez Pérez, M. J., Holleczeck, B., Bielska-Lasota, M., Dimitrova, N., Innos, K., Katalinic, A., Langseth, H., Larrañaga, N., Rossi, S., Siesling, S., Minicozzi, P., Hackl, M., Zielonke, N., Oberaigner, W., Van Eycken, E., Henau, K., ... Otter, R. (2015). Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007 : Results of the EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer*, 51(15), 2191-2205. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.022>

Sathiakumar, N., MacLennan, P. A., Mandel, J., & Delzell, E. (2011). A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Critical Reviews in Toxicology*, 41 Suppl 1, 1-34. <https://doi.org/10.3109/10408444.2011.554793>

Shen, N., Weiderpass, E., Antilla, A., Goldberg, M. S., Vasama-Neuvonen, K. M., Boffetta, P., Vainio, H. U., & Partanen, T. J. (1998). Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 24(3), 175-182.

Shields, T., Gridley, G., Moradi, T., Adami, J., Plato, N., & Dosemeci, M. (2002). Occupational exposures and the risk of ovarian cancer in Sweden. *American Journal of Industrial Medicine*, 42(3), 200-213. <https://doi.org/10.1002/ajim.10099>

- Sung, H. K., Ma, S. H., Choi, J.-Y., Hwang, Y., Ahn, C., Kim, B.-G., Kim, Y.-M., Kim, J. W., Kang, S., Kim, J., Kim, T. J., Yoo, K.-Y., Kang, D., & Park, S. (2016). The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 49(6), 349-366. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.066>
- Tanha, K., Mottaghi, A., Nojomi, M., Moradi, M., Rajabzadeh, R., Lotfi, S., & Janani, L. (2021). Investigation on factors associated with ovarian cancer : An umbrella review of systematic review and meta-analyses. *Journal of Ovarian Research*, 14(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00911-z>
- Togawa, K., Leon, M. E., Lebailly, P., Beane Freeman, L. E., Nordby, K.-C., Baldi, I., MacFarlane, E., Shin, A., Park, S., Greenlee, R. T., Sigsgaard, T., Basinas, I., Hofmann, J. N., Kjaerheim, K., Douwes, J., Denholm, R., Ferro, G., Sim, M. R., Kromhout, H., & Schüz, J. (2021). Cancer incidence in agricultural workers : Findings from an international consortium of agricultural cohort studies (AGRICOH). *Environment International*, 157, 106825. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106825>
- Wentzensen, N., Poole, E. M., Trabert, B., White, E., Arslan, A. A., Patel, A. V., Setiawan, V. W., Visvanathan, K., Weiderpass, E., Adami, H.-O., Black, A., Bernstein, L., Brinton, L. A., Buring, J., Butler, L. M., Chamosa, S., Clendenen, T. V., Dossus, L., Fortner, R., ... Tworoger, S. S. (2016). Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype : An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 34(24), 2888-2898. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.8178>
- Wernli, K. J., Newcomb, P. A., Hampton, J. M., Trentham-Dietz, A., & Egan, K. M. (2008). Inverse association of NSAID use and ovarian cancer in relation to oral contraceptive use and parity. *British Journal of Cancer*, 98(11), 1781-1783. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604392>
- Wernli, K. J., Ray, R. M., Gao, D. L., Fitzgibbons, E. D., Camp, J. E., Astrakianakis, G., Seixas, N., Wong, E. Y., Li, W., De Roos, A. J., Feng, Z., Thomas, D. B., & Checkoway, H. (2008). Occupational exposures and ovarian cancer in textile workers. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(2), 244-250. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31816339f9>
- Yang, H., Dai, H., Li, L., Wang, X., Wang, P., Song, F., Zhang, B., & Chen, K. (2019). Age at menarche and epithelial ovarian cancer risk : A meta-analysis and Mendelian randomization study. *Cancer Medicine*. <https://doi.org/10.1002/cam4.2315>
- Young, H. A., Mills, P. K., Riordan, D. G., & Cress, R. D. (2005). Triazine herbicides and epithelial ovarian cancer risk in central California. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47(11), 1148-1156.

SUPPLEMENTARY DATA: Agricultural exposure and risk of ovarian cancer in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort

Supplementary table 1 - Principal results adjusted on potential cofounding factors - AGRICAN (2005-2017)

	BMI			Menopausal status			Parity		
	HRp*	HRa	Delta	HRp*	HRa	Delta	HRp*	HRa	Delta
Agricultural activity	0.77	0.75	-2.6	0.76	0.75	-1.32	0.79	0.81	2.53
Pig ≥15 animals	2.16	2.16	0	2.06	2.06	0	1.94	1.94	0
Poultry ≥45 animals	1.60	1.59	-0.63	1.37	1.37	0	1.44	1.44	0
Corn	0.45	0.45	0	0.67	0.67	0	0.71	0.71	0
Seed treatment potatoes	2.44	2.43	-0.41	2.89	2.88	-0.35	3.11	3.10	-0.32
Fruit growing <20 years	2.42	2.42	0	2.16	2.15	-0.46	2.27	2.25	-0.88
Fruit growing <2ha	2.65	2.67	0.75	2.42	2.42	0	2.52	2.51	-0.40

*HRp: Hazard Ratio of principal analysis; delta: %variation between risk value of principal analysis and risk value of adjusted analysis

Supplementary Table 2 - Association between breeding activities and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017)

Farming activities	All women participant			Women who did not use oral contraceptive			Women who use oral contraceptive		
	N _{case}	HR(95%CI)	P-value	N _{case}	HR(95%CI)	P-value	N _{case}	HR(95%CI)	P-value
Any breedings²	178	0.78(0.55-1.10)	0.16 ⁺	151	0.71(0.44-1.15)	0.16 ⁺	18	1.00(0.33-3.04)	0.99
Milking ²	149	1.12(0.80-1.56)	0.51	128	1.02(0.71-1.47)	0.9	13	0.97(0.38-2.44)	0.94
Insecticide use ²	40	1.01(0.70-1.47)	0.94	35	1.07(0.72-1.59)	0.73	3	NA	NA
Building disinfection ²	51	1.08(0.76-1.52)	0.67	41	0.99(0.68-1.44)	0.95	6	1.17(0.42-3.28)	0.77
Cattle ³	164	0.99(0.69-1.42)	0.96	142	0.98(0.65-1.48)	0.93	14	0.71(0.29-1.77)	0.47
< 30 years ³	44	1.04(0.67-1.62)	0.86	37	1.07(0.65-1.76)	0.79	7	0.87(0.30-2.52)	0.80
≥ 30 years ³	56	0.97(0.63-1.49)	0.89	48	0.92(0.57-1.47)	0.71	5	0.82(0.24-2.81)	0.75
< 50 animals ³	53	0.99(0.64-1.52)	0.95	48	1.01(0.63-1.62)	0.98	4	NA	NA
≥ 50 animals ³	34	1.15(0.71-1.85)	0.58	29	1.20(0.70-2.04)	0.51	2	NA	NA
Animal Care ³	126	0.96(0.66-1.40)	0.85	109	0.96(0.63-1.46)	0.85	9	0.52(0.19-1.46)	0.22
< 30 years ³	35	1.07(0.66-1.71)	0.79	32	1.22(0.73-2.04)	0.46	3	NA	NA
≥ 30 years ³	45	0.94(0.60-1.48)	0.79	39	0.91(0.56-1.49)	0.71	3	NA	NA
< 50 animals ³	46	1.13(0.72-1.77)	0.6	44	1.22(0.75-1.98)	0.42	1	NA	NA
≥ 50 animals ³	29	1.11(0.67-1.84)	0.68	24	1.10(0.63-1.94)	0.73	2	NA	NA
Milking ³	144	1.00(0.69-1.45)	0.99	124	0.98(0.65-1.49)	0.93	12	0.72(0.28-1.85)	0.49
< 25 years ³	23	1.09(0.64-1.86)	0.75	16	0.94(0.50-1.76)	0.84	7	1.68(0.58-4.87)	0.34
≥ 25 years ³	38	1.08(0.68-1.73)	0.74	34	1.07(0.65-1.78)	0.78	3	NA	NA
< 30 animals ³	27	1.18(0.71-1.98)	0.53	22	1.06(0.60-1.88)	0.83	4	NA	NA
≥ 30 animals ³	22	1.24(0.72-2.12)	0.44	22	1.53(0.86-2.70)	0.15 ⁺	0	NA	NA
Insecticide use ³	26	0.97(0.57-1.63)	0.9	22	0.98(0.55-1.74)	0.94	2	NA	NA
Building disinfection ³	25	0.8(0.47-1.38)	0.43	22	0.87(0.49-1.54)	0.63	2	NA	NA
Milking equipment disinfection ³	63	1.03(0.68-1.56)	0.88	52	0.99(0.62-1.57)	0.97	5	0.55(0.16-1.83)	0.33
< 25 years ³	7	0.66(0.28-1.58)	0.35	4	NA	NA	3	NA	NA
≥ 25 years ³	15	1.17(0.63-2.17)	0.62	14	1.18(0.61-2.29)	0.62	0	NA	NA
Sheep/goat ⁴	26	0.99(0.65-1.51)	0.97	22	0.98(0.62-1.56)	0.94	3	NA	NA
Animal Care ⁴	19	0.92(0.56-1.49)	0.72	16	0.90(0.53-1.54)	0.7	3	NA	NA
Milking ⁴	13	1.25(0.71-2.21)	0.44	12	1.34(0.74-2.43)	0.33	1	NA	NA
Building disinfection ⁴	5	1.11(0.45-2.70)	0.82	4	NA	NA	0	NA	NA
Milking equipment disinfection ⁴	6	1.37(0.61-3.10)	0.45	5	1.33(0.55-3.26)	0.53	1	NA	NA
Pigs ⁵	72	1.09(0.80-1.48)	0.6	61	1.02(0.73-1.42)	0.92	5	0.98(0.32-3.01)	0.98
< 20 years ⁵	17	1.42(0.84-2.39)	0.19	15	1.42(0.81-2.49)	0.22	2	NA	NA
≥ 20 years ⁵	20	1.38(0.84-2.25)	0.2	17	1.25(0.74-2.11)	0.4	3	NA	NA
< 15 animals ⁵	17	1.25(0.74-2.12)	0.41	16	1.21(0.70-2.09)	0.5	1	NA	NA
≥ 15 animals ⁵	19	2.10(1.26-3.49)	<0.01 [*]	16	2.08(1.21-3.58)	0.01 [*]	2	NA	NA
Animal Care ⁵	61	1.09(0.78-1.50)	0.62	51	1.00(0.71-1.43)	0.98	5	1.11(0.36-3.39)	0.86
< 20 years ⁵	16	1.38(0.81-2.36)	0.24	14	1.37(0.77-2.44)	0.29	2	NA	NA
≥ 20 years ⁵	20	1.44(0.88-2.35)	0.15 ⁺	17	1.31(0.78-2.20)	0.31	3	NA	NA
< 15 animals ⁵	17	1.30(0.77-2.21)	0.33	16	1.25(0.72-2.17)	0.42	1	NA	NA
≥ 15 animals ⁵	19	2.15(1.29-3.58)	<0.01 [*]	16	2.14(1.24-3.68)	0.01 [*]	2	NA	NA
Insecticide use ⁵	7	1.00(0.44-2.28)	0.99	5	0.93(0.38-2.28)	0.87	2	NA	NA
Building disinfection ⁵	21	1.33(0.81-2.16)	0.26	16	1.13(0.65-1.94)	0.67	3	NA	NA
Horses ⁶	27	0.93(0.61-1.41)	0.73	26	1.03(0.67-1.59)	0.89	2	NA	NA
Animal Care ⁶	21	1.03(0.64-1.64)	0.91	20	1.11(0.69-1.81)	0.66	1	NA	NA
Poultry ⁷	98	0.90(0.67-1.20)	0.47	85	0.87(0.63-1.20)	0.4	8	0.84(0.33-2.16)	0.72
< 20 years ⁷	14	1.07(0.60-1.91)	0.83	13	1.23(0.67-2.26)	0.51	1	NA	NA
≥ 20 years ⁷	32	1.14(0.75-1.73)	0.54	28	1.12(0.72-1.74)	0.6	3	NA	NA
< 45 animals ⁷	25	1.28(0.81-2.04)	0.29	25	1.36(0.85-2.18)	0.21	0	NA	NA
≥ 45 animals ⁷	18	1.45(0.87-2.40)	0.15 ⁺	16	1.53(0.89-2.63)	0.12 ⁺	2	NA	NA
Animal Care ⁷	77	0.96(0.70-1.31)	0.8	69	0.97(0.69-1.36)	0.86	6	0.76(0.27-2.17)	0.61
< 20 years ⁷	14	1.13(0.63-2.01)	0.69	13	1.30(0.71-2.40)	0.39	1	NA	NA
≥ 20 years ⁷	32	1.22(0.80-1.85)	0.36	28	1.20(0.77-1.86)	0.41	3	NA	NA
< 45 animals ⁷	24	1.30(0.81-2.08)	0.28	24	1.37(0.85-2.22)	0.2	0	NA	NA
≥ 45 animals ⁷	18	1.52(0.92-2.52)	0.1 ⁺	16	1.60(0.93-2.75)	0.09 ⁺	2	NA	NA
Insecticide use ⁷	14	0.82(0.45-1.49)	0.51	12	0.85(0.45-1.60)	0.61	2	NA	NA
Building disinfection ⁷	26	0.88(0.56-1.40)	0.59	22	0.85(0.52-1.39)	0.52	3	NA	NA

¹HR(95%CI): Hazard ration with 95% confidence interval; ²Reference: people who did not work on any livestock; ³Reference: people who did not work on cattle breeding; ⁴Reference: people who did not work on sheep breeding; ⁵Reference: people who did not work on pig breeding; ⁶Reference: people who did not work on horse breeding; ⁷Reference: people who did not work on poultry breeding; *p-value<0.05; +p-value <0.20

Supplementary Table 3 - Association between crop growing activities and ovarian cancer - AGRICAN (2005-2017)

Farming activities	All women participant			Women who did not use oral contraceptive			Women who use oral contraceptive		
	N _{case}	HR (95%CI)	P-value	N _{case}	HR (95%CI)	P-value	N _{case}	HR (95%CI)	P-value
Any crops²	158	0.78(0.55-1.09)	0.15*	138	1.00(0.59-1.68)	0.99	12	0.41(0.15-1.11)	0.08*
Pesticide use ²	22	0.73(0.45-1.19)	0.21	19	0.74(0.44-1.24)	0.25	2	NA	NA
Seed treatment ²	16	0.95(0.54-1.68)	0.86	14	1.03(0.58-1.84)	0.92	1	NA	NA
Grassland ³	100	0.91(0.66-1.24)	0.54	90	0.93(0.66-1.30)	0.67	6	0.61(0.21-1.76)	0.36
< 30 years ³	29	1.19(0.76-1.86)	0.44	25	1.26(0.78-2.04)	0.35	4	NA	NA
≥ 30 years ³	30	1.01(0.65-1.55)	0.98	28	1.03(0.65-1.62)	0.9	1	NA	NA
< 20 ha ³	24	0.88(0.54-1.43)	0.61	22	0.92(0.56-1.52)	0.74	1	NA	NA
≥ 20 ha ³	19	1.11(0.67-1.84)	0.69	19	1.25(0.75-2.11)	0.39	0	NA	NA
Herbicide use ³	12	0.94(0.49-1.83)	0.86	10	0.84(0.40-1.77)	0.66	1	NA	NA
Hay making ³	87	0.87(0.63-1.20)	0.38	78	0.88(0.62-1.25)	0.47	6	0.66(0.23-1.90)	0.44
< 30 years ³	24	1.14(0.71-1.84)	0.59	20	1.18(0.70-1.98)	0.53	4	NA	NA
≥ 30 years ³	25	0.93(0.58-1.48)	0.76	24	0.99(0.61-1.59)	0.96	0	NA	NA
< 20 ha ³	17	0.85(0.48-1.48)	0.56	15	0.86(0.48-1.54)	0.6	1	NA	NA
≥ 20 ha ³	14	1.09(0.61-1.93)	0.78	14	1.24(0.69-2.23)	0.47	0	NA	NA
Wheat/Barley ⁴	56	0.92(0.66-1.28)	0.61	49	0.90(0.63-1.28)	0.55	4	NA	NA
< 25 years ⁴	16	1.55(0.90-2.65)	0.11*	13	1.53(0.86-2.73)	0.15*	3	NA	NA
≥ 25 years ⁴	11	0.88(0.46-1.69)	0.71	11	0.92(0.48-1.76)	0.8	0	NA	NA
< 7 ha ⁴	8	1.11(0.54-2.27)	0.78	8	1.15(0.56-2.36)	0.71	0	NA	NA
≥ 7 ha ⁴	5	0.58(0.21-1.57)	0.28	5	0.65(0.24-1.76)	0.39	0	NA	NA
Seed treatment ⁴	10	0.96(0.48-1.89)	0.9	9	1.05(0.53-2.08)	0.89	0	NA	NA
Sowing ⁴	15	0.98(0.55-1.74)	0.94	13	0.96(0.53-1.75)	0.9	2	NA	NA
Harvesting ⁴	46	0.97(0.68-1.38)	0.85	39	0.92(0.63-1.35)	0.67	4	NA	NA
< 20 years ⁴	10	1.46(0.76-2.78)	0.25	8	1.35(0.66-2.78)	0.41	0	NA	NA
≥ 20 years ⁴	10	0.77(0.37-1.57)	0.47	9	0.80(0.39-1.65)	0.54	0	NA	NA
Corn ⁵	23	0.66(0.42-1.06)	0.09*	19	0.67(0.41-1.10)	0.11*	1	NA	NA
Seed treatment ⁵	5	0.90(0.33-2.43)	0.83	4	NA	NA	1	NA	NA
Sowing ⁵	6	0.44(0.16-1.20)	0.11*	5	0.49(0.18-1.33)	0.16*	1	NA	NA
Harvesting ⁵	17	0.65(0.38-1.13)	0.13*	13	0.62(0.34-1.13)	0.12*	1	NA	NA
Vineyard ⁶	60	0.84(0.61-1.15)	0.27	51	0.83(0.59-1.18)	0.31	7	1.06(0.40-2.78)	0.91
< 20 years ⁶	9	0.74(0.36-1.53)	0.42	7	0.76(0.33-1.74)	0.52	2	NA	NA
≥ 20 years ⁶	26	1.23(0.79-1.90)	0.36	23	1.19(0.75-1.90)	0.46	2	NA	NA
< 10 ha ⁶	11	0.97(0.51-1.86)	0.94	11	1.11(0.58-2.13)	0.76	0	NA	NA
≥ 10 ha ⁶	6	1.03(0.45-2.35)	0.95	4	NA	NA	2	NA	NA
Re-entry tasks ⁶	33	0.80(0.54-1.18)	0.26	28	0.81(0.53-1.24)	0.33	4	NA	NA
< 25 years ⁶	6	0.69(0.30-1.58)	0.38	4	NA	NA	2	NA	NA
≥ 25 years ⁶	16	1.31(0.76-2.25)	0.33	15	1.34(0.76-2.35)	0.31	0	NA	NA
< 10 ha ⁶	7	0.85(0.37-1.94)	0.7	7	0.97(0.42-2.21)	0.94	0	NA	NA
≥ 10 ha ⁶	5	1.11(0.45-2.74)	0.82	3	NA	NA	2	NA	NA
Grape harvesting ⁶	53	0.89(0.64-1.25)	0.51	45	0.89(0.62-1.27)	0.52	7	1.25(0.48-3.3)	0.65
< 25 years ⁶	10	0.90(0.46-1.79)	0.77	7	0.82(0.36-1.87)	0.63	3	NA	NA
≥ 25 years ⁶	15	1.17(0.68-2.01)	0.57	14	1.17(0.67-2.06)	0.58	0	NA	NA
Working in a wine warehouse ⁶	11	0.78(0.42-1.45)	0.43	9	0.84(0.42-1.67)	0.62	2	NA	NA
Green space maintenance ⁶	7	0.83(0.39-1.78)	0.63	7	1.00(0.46-2.16)	1	0	NA	NA
Potatoes ⁷	61	1.06(0.75-1.49)	0.74	56	1.06(0.74-1.52)	0.74	4	NA	NA
< 25 years ⁷	14	1.43(0.81-2.51)	0.22	12	1.38(0.75-2.53)	0.3	2	NA	NA
≥ 25 years ⁷	18	1.20(0.70-2.05)	0.51	15	1.08(0.61-1.92)	0.79	2	NA	NA
< 5 ha ⁷	20	1.26(0.76-2.08)	0.36	18	1.26(0.75-2.11)	0.39	1	NA	NA
≥ 5 ha ⁷	8	1.04(0.48-2.24)	0.93	6	0.80(0.32-1.99)	0.64	2	NA	NA
Seed treatment ⁷	7	2.88(1.33-6.24)	0.01*	7	3.05(1.40-6.65)	0.01*	0	NA	NA
Sowing ⁷	29	1.11(0.71-1.73)	0.66	26	1.08(0.68-1.73)	0.74	2	NA	NA
Harvesting ⁷	36	1.13(0.75-1.70)	0.56	32	1.10(0.71-1.69)	0.67	3	NA	NA
Beets ⁸	32	0.80(0.53-1.21)	0.29	28	0.81(0.52-1.25)	0.34	3	NA	NA
Seed treatment ⁸	6	1.90(0.78-4.65)	0.16*	5	2.03(0.83-4.98)	0.12*	1	NA	NA
Sowing ⁸	16	0.72(0.40-1.30)	0.27	14	0.78(0.43-1.41)	0.4	1	NA	NA
Harvesting ⁸	25	0.86(0.54-1.36)	0.51	22	0.84(0.52-1.37)	0.49	3	NA	NA
Fruit growing ⁹	42	1.17(0.80-1.71)	0.41	39	1.29(0.87-1.92)	0.21	2	NA	NA
< 20 years ⁹	9	2.13(1.07-4.23)	0.03*	9	2.87(1.44-5.73)	<0.01*	0	NA	NA
≥ 20 years ⁹	10	1.39(0.70-2.77)	0.35	8	1.37(0.66-2.84)	0.4	1	NA	NA
< 2 ha ⁹	7	2.40(1.11-5.20)	0.03*	7	2.64(1.22-5.75)	0.01*	0	NA	NA
≥ 2 ha ⁹	5	1.35(0.50-3.68)	0.55	4	NA	NA	0	NA	NA
Pruning ⁹	5	1.07(0.43-2.63)	0.88	5	1.28(0.52-3.17)	0.59	0	NA	NA
Harvesting ⁹	35	1.33(0.89-1.98)	0.17*	32	1.44(0.94-2.21)	0.09*	2	NA	NA

< 20 years ⁹	8	2.10(1.02-4.33)	0.04*	8	2.82(1.36-5.84)	0.01*	0	NA	NA
≥ 20 years ⁹	8	1.21(0.56-2.61)	0.63	6	1.14(0.50-2.63)	0.75	1	NA	NA
Rape ¹⁰	5	0.73(0.30-1.77)	0.48	5	0.84(0.35-2.06)	0.71	0	NA	NA
Tabacco ¹¹	25	1.24(0.80-1.92)	0.33	19	1.08(0.66-1.76)	0.75	2	NA	NA
Sowing ¹¹	18	1.34(0.82-2.20)	0.24	14	1.13(0.65-1.97)	0.67	1	NA	NA
Pesticide use ¹¹	5	1.45(0.59-3.54)	0.42	5	1.60(0.65-3.92)	0.3	0	NA	NA
Harvesting ¹¹	19	1.15(0.70-1.88)	0.59	15	1.05(0.61-1.80)	0.86	2	NA	NA
Peas/fieldbean ¹²	5	0.84(0.34-2.05)	0.7	5	0.99(0.41-2.43)	0.99	0	NA	NA
Field-grown vegetables ¹³	18	0.91(0.55-1.52)	0.73	16	0.94(0.55-1.62)	0.82	2	NA	NA
Greenhouse-grown products ¹⁴	9	1.12(0.55-2.29)	0.76	8	1.35(0.63-2.91)	0.44	1	NA	NA

¹HR(95%CI): Hazard ration with 95% confidence interval; ²Reference: people who did not work on any crops; ³Reference: people who did not work on grassland; ⁴Reference: people who did not work on wheat/barley crop; ⁵Reference: people who did not work on corn crop; ⁶Reference: people who did not work on vineyard; ⁷Reference: people who did not work on potatoes crop; ⁸Reference: people who did not work on beets crop; ⁹Reference: people who did not work on fruit growing; ¹⁰Reference: people who did not work on rape crop; ¹¹Reference: people who did not work on tobacco crop; ¹²Reference: people who did not work on peas crop; ¹³Reference: people who did not grow field-vegetables; ¹⁴Reference: people who did not work on greenhouses; *p-value<0.05; †p-value<0.20

Supplementary table 4 - Sensitivity analysis for ovarian cancer and agricultural activities and tasks - AGRICAN (2005-2017)

Farming activities	Principal analysis (N=69 221)		Sensitivity analysis 1 : non-agricultural as reference (N=69 221)			Sensitivity analysis 2 : without prevalent ovarian cancer cases (N=69 116)			Sensitivity analysis 3 : without prevalent cancer cases (N=65 339)		
	Ncase	HR	Ncase	HR	Delta 1	Ncase	HR	Delta 2	Ncase	HR	Delta 3
Any breedings	178	0,78	178	0,99	26,92	178	0,78	0	161	0,80	2,56
Milking	149	1,12	149	0,86	-23,21	149	1,12	0	134	1,14	1,79
Insecticide use	40	1,01	40	0,87	-13,86	40	1,01	0	38	1,11	9,9
Building disinfection	51	1,08	51	0,89	-17,59	51	1,08	0	47	1,18	9,26
Cattle	164	0,99	164	0,83	-16,16	164	0,99	0	149	1,06	7,07
< 30 years	44	1,04	44	0,89	-14,42	44	1,04	0	39	1,10	5,77
≥ 30 years	56	0,97	56	0,83	-14,43	56	0,97	0	50	1,02	5,15
< 50 animals	53	0,99	53	0,81	-18,18	53	0,99	0	49	1,10	11,11
≥ 50 animals	34	1,15	34	0,95	-17,39	34	1,15	0	30	1,19	3,48
Animal Care	126	0,96	126	0,81	-15,63	126	0,97	1,04	113	1,02	6,25
< 30 years	35	1,07	35	0,88	-17,76	35	1,07	0	30	1,09	1,87
≥ 30 years	45	0,94	45	0,78	-17,02	45	0,94	0	42	1,04	10,64
< 50 animals	46	1,13	46	0,93	-17,7	46	1,13	0	43	1,27	12,39
≥ 50 animals	29	1,11	29	0,92	-17,12	29	1,11	0	25	1,13	1,8
Milking	144	1,00	144	0,84	-16	144	1,00	0	130	1,07	7
< 25 years	23	1,09	23	0,95	-12,84	23	1,09	0	19	1,09	0
≥ 25 years	38	1,08	38	0,94	-12,96	38	1,08	0	33	1,11	2,78
< 30 animals	27	1,18	27	0,99	-16,1	27	1,18	0	24	1,29	9,32
≥ 30 animals	22	1,24	22	1,03	-16,94	22	1,24	0	20	1,29	4,03
Insecticide use	26	0,97	26	0,81	-16,49	26	0,97	0	24	1,07	10,31
Building disinfection	25	0,81	25	0,68	-16,05	25	0,81	0	22	0,89	9,88
Milking equipment disinfection	63	1,03	63	0,87	-15,53	63	1,03	0	56	1,10	6,8
< 25 years	7	0,66	7	0,54	-18,18	7	0,67	1,52	5	0,64	-3,03
≥ 25 years	15	1,17	15	0,95	-18,8	15	1,17	0	13	1,15	-1,71
Sheep/goat	26	0,99	26	0,82	-17,17	26	0,99	0	24	1,02	3,03
Animal Care	19	0,92	19	0,76	-17,39	19	0,92	0	17	0,91	-1,09
Milking	13	1,25	13	1,04	-16,8	13	1,26	0,8	12	1,30	4
Building disinfection	5	1,11	5	0,92	-17,12	5	1,11	0	5	1,24	11,71
Milking equipment disinfection	6	1,37	6	1,14	-16,79	6	1,38	0,73	6	1,55	13,14
Pigs	72	1,09	72	0,88	-19,27	72	1,09	0	65	1,14	4,59
< 20 years	17	1,42	17	1,15	-19,01	17	1,42	0	16	1,50	5,63
≥ 20 years	20	1,38	20	1,12	-18,84	20	1,37	-0,72	18	1,48	7,25
< 15 animals	17	1,25	17	1,00	-20	17	1,25	0	16	1,32	5,6
≥ 15 animals	19	2,10	19	1,68	-20	19	2,09	-0,48	17	2,25	7,14

Animal Care	61	1,09	61	0,88	-19,27	61	1,09	0	55	1,15	5,5
< 20 years	16	1,38	16	1,12	-18,84	16	1,38	0	15	1,45	5,07
≥ 20 years	20	1,44	20	1,16	-19,44	20	1,43	-0,69	18	1,54	6,94
< 15 animals	17	1,30	17	1,04	-20	17	1,30	0	16	1,37	5,38
≥ 15 animals	19	2,15	19	1,73	-19,53	19	2,15	0	17	2,32	7,91
Insecticide use	7	1,00	7	0,81	-19	7	1,00	0	6	1,14	14
Building disinfection	21	1,33	21	1,07	-19,55	21	1,33	0	19	1,43	7,52
Horses	27	0,93	27	0,78	-16,13	27	0,93	0	26	1,01	8,6
Animal Care	21	1,03	21	0,87	-15,53	21	1,03	0	21	1,16	12,62
Poultry	98	0,90	98	0,78	-13,33	98	0,90	0	85	0,86	-4,44
< 20 years	14	1,07	14	0,92	-14,02	14	1,07	0	11	0,90	-15,89
≥ 20 years	32	1,14	32	0,98	-14,04	32	1,14	0	25	1,04	-8,77
< 45 animals	25	1,28	25	1,11	-13,28	25	1,28	0	22	1,22	-4,69
≥ 45 animals	18	1,45	18	1,25	-13,79	18	1,45	0	14	1,23	-15,17
Animal Care	77	0,96	77	0,83	-13,54	77	0,96	0	64	0,89	-7,29
< 20 years	14	1,13	14	0,97	-14,16	14	1,13	0	11	0,95	-15,93
≥ 20 years	32	1,22	32	1,05	-13,93	32	1,22	0	25	1,11	-9,02
< 45 animals	24	1,30	24	1,11	-14,62	24	1,30	0	21	1,22	-6,15
≥ 45 animals	18	1,52	18	1,30	-14,47	18	1,52	0	14	1,30	-14,47
Insecticide use	14	0,82	14	0,71	-13,41	14	0,82	0	13	0,89	8,54
Building disinfection	26	0,88	26	0,77	-12,5	26	0,88	0	23	0,88	0
Any crops	158	0,78	158	0,83	6,41	158	0,78	0	141	0,76	-2,56
Pesticide use	22	0,73	22	0,61	-16,44	22	0,73	0	21	0,84	15,07
Seed treatment	16	0,95	16	0,87	-8,42	16	0,95	0	14	1,15	21,05
Grassland	100	0,91	100	0,77	-15,38	100	0,91	0	88	0,91	0
< 30 years	29	1,19	29	1,01	-15,13	29	1,19	0	27	1,28	7,56
≥ 30 years	30	1,01	30	0,85	-15,84	30	1,01	0	25	0,96	-4,95
< 20 ha	24	0,88	24	0,75	-14,77	24	0,88	0	21	0,9	2,27
≥ 20 ha	19	1,11	19	0,94	-15,32	19	1,11	0	18	1,17	5,41
Herbicide use	12	0,94	12	0,80	-14,89	12	0,94	0	12	1,05	11,7
Hay making	87	0,87	87	0,73	-16,09	87	0,87	0	75	0,85	-2,3
< 30 years	24	1,14	24	0,97	-14,91	24	1,14	0	22	1,22	7,02
≥ 30 years	25	0,93	25	0,79	-15,05	25	0,93	0	20	0,86	-7,53
< 20 ha	17	0,85	17	0,72	-15,29	17	0,85	0	14	0,82	-3,53
≥ 20 ha	14	1,09	14	0,93	-14,68	14	1,09	0	13	1,12	2,75
Wheat/Barley	56	0,92	56	0,76	-17,39	56	0,92	0	50	0,98	6,52
< 25 years	16	1,55	16	1,31	-15,48	16	1,55	0	15	1,79	15,48
≥ 25 years	11	0,88	11	0,75	-14,77	11	0,88	0	11	1,01	14,77
< 7 ha	8	1,11	8	0,94	-15,32	8	1,11	0	8	1,27	14,41
≥ 7 ha	5	0,58	5	0,49	-15,52	5	0,58	0	5	0,67	15,52
Seed treatment	10	0,96	10	0,80	-16,67	10	0,96	0	9	1,1	14,58
Sowing	15	0,98	15	0,82	-16,33	15	0,98	0	14	1,14	16,33
Harvesting	46	0,97	46	0,81	-16,49	46	0,97	0	41	1,04	7,22
< 20 years	10	1,46	10	1,26	-13,7	10	1,46	0	10	1,68	15,07
≥ 20 years	10	0,77	10	0,66	-14,29	10	0,77	0	9	0,88	14,29
Corn	23	0,66	23	0,56	-15,15	23	0,66	0	19	0,68	3,03
Seed treatment	5	0,90	5	0,76	-15,56	5	0,90	0	4	1,02	13,33
Sowing	6	0,44	6	0,38	-13,64	6	0,44	0	5	0,5	13,64
Harvesting	17	0,65	17	0,55	-15,38	17	0,65	0	13	0,63	-3,08
Vineyard	60	0,84	60	0,72	-14,29	60	0,83	-1,19	55	0,86	2,38
< 20 years	9	0,74	9	0,63	-14,86	9	0,74	0	8	0,72	-2,7
≥ 20 years	26	1,23	26	1,04	-15,45	26	1,23	0	25	1,32	7,32
< 10 ha	11	0,97	11	0,84	-13,4	11	0,97	0	10	0,99	2,06
≥ 10 ha	6	1,03	6	0,88	-14,56	6	1,03	0	5	0,93	-9,71
Re-entry tasks	33	0,80	33	0,69	-13,75	33	0,80	0	31	0,83	3,75
< 25 years	6	0,69	6	0,58	-15,94	6	0,69	0	6	0,77	11,59

≥ 25 years	16	1,31	16	1,11	-15,27	16	1,31	0	15	1,37	4,58
< 10 ha	7	0,85	7	0,73	-14,12	7	0,85	0	7	0,96	12,94
≥ 10 ha	5	1,11	5	0,95	-14,41	5	1,11	0	4	0,97	-12,61
Grape harvesting	53	0,89	53	0,77	-13,48	53	0,89	0	49	0,93	4,49
< 25 years	10	0,90	10	0,78	-13,33	10	0,90	0	10	1,01	12,22
≥ 25 years	15	1,17	15	1,01	-13,68	15	1,17	0	15	1,33	13,68
Working in a wine warehouse	11	0,78	11	0,67	-14,1	11	0,78	0	10	0,78	0
Green space maintenance	7	0,83	7	0,71	-14,46	7	0,83	0	5	0,66	-20,48
Potatoes	61	1,06	61	0,82	-22,64	61	1,06	0	56	1,13	6,6
< 25 years	14	1,43	14	1,12	-21,68	14	1,42	-0,7	14	1,64	14,69
≥ 25 years	18	1,20	18	0,94	-21,67	18	1,20	0	15	1,19	-0,83
< 5 ha	20	1,26	20	0,99	-21,43	20	1,26	0	17	1,29	2,38
≥ 5 ha	8	1,04	8	0,81	-22,12	8	1,04	0	8	1,19	14,42
Seed treatment	7	2,88	7	2,25	-21,88	7	2,87	-0,35	7	3,33	15,63
Sowing	29	1,11	29	0,86	-22,52	29	1,10	-0,9	26	1,17	5,41
Harvesting	36	1,13	36	0,88	-22,12	36	1,13	0	32	1,18	4,42
Beets	32	0,80	32	0,67	-16,25	32	0,80	0	26	0,77	-3,75
Seed treatment	6	1,90	6	1,58	-16,84	6	1,90	0	5	2,1	10,53
Sowing	16	0,72	16	0,60	-16,67	16	0,72	0	12	0,67	-6,94
Harvesting	25	0,86	25	0,71	-17,44	25	0,86	0	21	0,83	-3,49
Fruit growing	42	1,17	42	0,85	-27,35	42	1,17	0	36	1,12	-4,27
< 20 years	9	2,13	9	1,56	-26,76	9	2,13	0	8	2,08	-2,35
≥ 20 years	10	1,39	10	1,02	-26,62	10	1,39	0	8	1,37	-1,44
< 2 ha	7	2,40	7	1,78	-25,83	7	2,41	0,42	7	2,64	10
≥ 2 ha	5	1,35	5	1,00	-25,93	5	1,36	0,74	2		
Pruning	5	1,07	5	0,78	-27,1	5	1,07	0	5	1,17	9,35
Harvesting	35	1,33	35	0,97	-27,07	35	1,33	0	30	1,28	-3,76
< 20 years	8	2,10	8	1,54	-26,67	8	2,10	0	7	2,03	-3,33
≥ 20 years	8	1,21	8	0,89	-26,45	8	1,21	0	6	1,14	-5,79
Rape	5	0,73	5	0,60	-17,81	5	0,73	0	5	0,85	16,44
Tabacco	25	1,24	25	0,95	-23,39	25	1,24	0	24	1,42	14,52
Sowing	18	1,34	18	1,03	-23,13	18	1,34	0	18	1,54	14,93
Pesticide use	5	1,45	5	1,11	-23,45	5	1,45	0	5	1,65	13,79
Harvesting	19	1,15	19	0,88	-23,48	19	1,15	0	18	1,31	13,91
Peas/fieldbean	5	0,84	5	0,69	-17,86	5	0,84	0	4	0,77	-8,33
Field-grown vegetables	18	0,91	18	0,73	-19,78	18	0,91	0	17	0,96	5,49
Greenhouse-grown products	9	1,12	9	0,89	-20,54	9	1,12	0	9	1,23	9,82

Delta > 20%

Supplementary table 5 - Sensitivity analysis - focus on cases of epithelial ovarian cancer

Farming activities	Principal analysis (N=69 221)			Focus on cases of epithelial ovarian cancer (N=69 249)		
	N _{case}	HR (95%CI)	P-value	N _{case}	HR (95%CI)	P-value
Any breedings	178	0.78 (0.55-1.10)	0.16	114	0.64 (0.43-0.93)	0.02
Milking	149	1.12 (0.80-1.56)	0.51	98	1.12 (0.74-1.69)	0.59
Insecticide use	40	1.01 (0.70-1.47)	0.94	27	0.99 (0.63-1.56)	0.98
Building disinfection	51	1.08 (0.76-1.52)	0.67	30	0.85 (0.54-1.32)	0.46
Cattle	164	0.99 (0.69-1.42)	0.96	107	1.01 (0.64-1.57)	0.97
< 30 years	44	1.04 (0.67-1.62)	0.86	34	1.18 (0.69-1.99)	0.55
≥ 30 years	56	0.97 (0.63-1.49)	0.89	36	0.99 (0.59-1.68)	0.97
< 50 animals	53	0.99 (0.64-1.52)	0.95	36	1.05 (0.62-1.78)	0.86
≥ 50 animals	34	1.15 (0.71-1.85)	0.58	24	1.18 (0.66-2.09)	0.58
Animal Care	126	0.96 (0.66-1.40)	0.85	84	0.99 (0.63-1.57)	0.98
< 30 years	35	1.07 (0.66-1.71)	0.79	27	1.20 (0.68-2.10)	0.53
≥ 30 years	45	0.94 (0.60-1.48)	0.79	26	0.87 (0.49-1.54)	0.63
< 50 animals	46	1.13 (0.72-1.77)	0.60	30	1.16 (0.67-2.02)	0.60
≥ 50 animals	29	1.11 (0.67-1.84)	0.68	20	1.12 (0.61-2.06)	0.71
Milking	144	1.00 (0.69-1.45)	0.99	96	1.04 (0.66-1.64)	0.86
< 25 years	23	1.09 (0.64-1.86)	0.75	18	1.23 (0.66-2.30)	0.52
≥ 25 years	38	1.08 (0.68-1.73)	0.74	27	1.20 (0.68-2.11)	0.53
< 30 animals	27	1.18 (0.71-1.98)	0.53	20	1.35 (0.73-2.51)	0.34
≥ 30 animals	22	1.24 (0.72-2.12)	0.44	14	1.18 (0.61-2.28)	0.62
Insecticide use	26	0.97 (0.57-1.63)	0.90	15	0.82 (0.42-1.61)	0.57
Building disinfection	25	0.81 (0.47-1.38)	0.43	18	0.83 (0.43-1.60)	0.58
Milking equipment disinfection	63	1.03 (0.68-1.56)	0.88	42	1.03 (0.62-1.72)	0.90
< 25 years	7	0.66 (0.28-1.58)	0.35	5	0.65 (0.22-1.86)	0.42
≥ 25 years	15	1.17 (0.63-2.17)	0.62	11	1.37 (0.67-2.80)	0.39
Sheep/goat	26	0.99 (0.65-1.51)	0.97	15	0.87 (0.50-1.51)	0.61
Animal Care	19	0.92 (0.56-1.49)	0.72	10	0.70 (0.36-1.39)	0.31
Milking	13	1.25 (0.71-2.21)	0.44	5	0.77 (0.31-1.88)	0.56
Building disinfection	5	1.11 (0.45-2.70)	0.82	0	NA	NA
Milking equipment disinfection	6	1.37 (0.61-3.10)	0.45	1	NA	NA
Pigs	72	1.09 (0.80-1.48)	0.60	45	1.08 (0.74-1.60)	0.68
< 20 years	17	1.42 (0.84-2.39)	0.19	13	1.60 (0.87-2.93)	0.13
≥ 20 years	20	1.38 (0.84-2.25)	0.20	11	1.20 (0.62-2.34)	0.59
< 15 animals	17	1.25 (0.74-2.12)	0.41	10	1.19 (0.59-2.38)	0.63
≥ 15 animals	19	2.10 (1.26-3.49)	<0.01	13	2.05 (1.09-3.86)	0.03
Animal Care	61	1.09 (0.78-1.50)	0.62	37	1.05 (0.69-1.58)	0.82
< 20 years	16	1.38 (0.81-2.36)	0.24	12	1.52 (0.81-2.86)	0.19
≥ 20 years	20	1.44 (0.88-2.35)	0.15	11	1.25 (0.64-2.44)	0.51
< 15 animals	17	1.30 (0.77-2.21)	0.33	10	1.24 (0.62-2.48)	0.55
≥ 15 animals	19	2.15 (1.29-3.58)	<0.01	13	2.11 (1.12-3.96)	0.02
Insecticide use	7	1.00 (0.44-2.28)	0.99	5	1.08 (0.39-2.94)	0.89
Building disinfection	21	1.33 (0.81-2.16)	0.26	11	1.02 (0.51-2.03)	0.96
Horses	27	0.93 (0.61-1.41)	0.73	17	0.98 (0.58-1.66)	0.93
Animal Care	21	1.03 (0.64-1.64)	0.91	14	1.15 (0.64-2.05)	0.65
Poultry	98	0.90 (0.67-1.20)	0.47	56	0.74 (0.51-1.06)	0.10
< 20 years	14	1.07 (0.60-1.91)	0.83	11	1.10 (0.57-2.14)	0.78
≥ 20 years	32	1.14 (0.75-1.73)	0.54	20	0.98 (0.58-1.65)	0.93
< 45 animals	25	1.28 (0.81-2.04)	0.29	16	1.14 (0.64-2.04)	0.65
≥ 45 animals	18	1.45 (0.87-2.40)	0.15	12	1.32 (0.71-2.44)	0.38
Animal Care	77	0.96 (0.70-1.31)	0.80	49	0.87 (0.59-1.27)	0.46
< 20 years	14	1.13 (0.63-2.01)	0.69	11	1.16 (0.60-2.26)	0.66
≥ 20 years	32	1.22 (0.80-1.85)	0.36	20	1.04 (0.62-1.76)	0.87
< 45 animals	24	1.30 (0.81-2.08)	0.28	15	1.12 (0.62-2.04)	0.71
≥ 45 animals	18	1.52 (0.92-2.52)	0.10	12	1.39 (0.75-2.56)	0.30
Insecticide use	14	0.82 (0.45-1.49)	0.51	11	0.86 (0.43-1.73)	0.68
Building disinfection	26	0.88 (0.56-1.40)	0.59	15	0.71 (0.39-1.29)	0.26
Any crops	158	0.78 (0.55-1.09)	0.15	107	0.65 (0.44-0.95)	0.02
Pesticide use	22	0.73 (0.45-1.19)	0.21	17	0.84 (0.48-1.48)	0.55
Seed treatment	16	0.95 (0.54-1.68)	0.86	10	0.79 (0.37-1.65)	0.53
Grassland	100	0.91 (0.66-1.24)	0.54	67	0.97 (0.66-1.42)	0.87
< 30 years	29	1.19 (0.76-1.86)	0.44	21	1.32 (0.78-2.25)	0.30
≥ 30 years	30	1.01 (0.65-1.55)	0.98	19	0.99 (0.57-1.71)	0.96
< 20 ha	24	0.88 (0.54-1.43)	0.61	16	0.97 (0.54-1.74)	0.92
≥ 20 ha	19	1.11 (0.67-1.84)	0.69	12	1.06 (0.56-1.99)	0.86

Herbicide use	12	0.94 (0.49-1.83)	0.86	9	1.07 (0.48-2.37)	0.87
Hay making	87	0.87 (0.63-1.20)	0.38	59	0.93 (0.63-1.38)	0.72
< 30 years	24	1.14 (0.71-1.84)	0.59	16	1.17 (0.66-2.09)	0.59
≥ 30 years	25	0.93 (0.58-1.48)	0.76	17	0.98 (0.55-1.74)	0.95
< 20 ha	17	0.85 (0.48-1.48)	0.56	10	0.82 (0.40-1.67)	0.58
≥ 20 ha	14	1.09 (0.61-1.93)	0.78	9	1.04 (0.51-2.12)	0.92
Wheat/Barley	56	0.92 (0.66-1.28)	0.61	34	0.83 (0.54-1.26)	0.38
< 25 years	16	1.55 (0.90-2.65)	0.11	12	1.63 (0.87-3.06)	0.13
≥ 25 years	11	0.88 (0.46-1.69)	0.71	4	NA	NA
< 7 ha	8	1.11 (0.54-2.27)	0.78	3	NA	NA
≥ 7 ha	5	0.58 (0.21-1.57)	0.28	2	NA	NA
Seed treatment	10	0.96 (0.48-1.89)	0.90	4	NA	NA
Sowing	15	0.98 (0.55-1.74)	0.94	10	0.94 (0.45-1.95)	0.87
Harvesting	46	0.97 (0.68-1.38)	0.85	27	0.85 (0.53-1.34)	0.47
< 20 years	10	1.46 (0.76-2.78)	0.25	7	1.46 (0.68-3.16)	0.34
≥ 20 years	10	0.77 (0.37-1.57)	0.47	7	0.86 (0.37-1.98)	0.72
Corn	23	0.66 (0.42-1.06)	0.09	14	0.53 (0.29-1.00)	0.05
Seed treatment	5	0.90 (0.33-2.43)	0.83	2	NA	NA
Sowing	6	0.44 (0.16-1.20)	0.11	4	NA	NA
Harvesting	17	0.65 (0.38-1.13)	0.13	12	0.62 (0.31-1.22)	0.17
Vineyard	60	0.84 (0.61-1.15)	0.27	43	0.95 (0.65-1.40)	0.80
< 20 years	9	0.74 (0.36-1.53)	0.42	5	0.53 (0.19-1.45)	0.22
≥ 20 years	26	1.23 (0.79-1.90)	0.36	22	1.69 (1.05-2.73)	0.03
< 10 ha	11	0.97 (0.51-1.86)	0.94	7	1.06 (0.49-2.30)	0.88
≥ 10 ha	6	1.03 (0.45-2.35)	0.95	5	1.20 (0.48-3.00)	0.69
Re-entry tasks	33	0.80 (0.54-1.18)	0.26	22	0.84 (0.52-1.36)	0.48
< 25 years	6	0.69 (0.30-1.58)	0.38	4	NA	NA
≥ 25 years	16	1.31 (0.76-2.25)	0.33	13	1.78 (0.98-3.22)	0.06
< 10 ha	7	0.85 (0.37-1.94)	0.70	4	NA	NA
≥ 10 ha	5	1.11 (0.45-2.74)	0.82	4	NA	NA
Grape harvesting	53	0.89 (0.64-1.25)	0.51	39	1.02 (0.69-1.52)	0.91
< 25 years	10	0.90 (0.46-1.79)	0.77	7	0.87 (0.38-2.01)	0.74
≥ 25 years	15	1.17 (0.68-2.01)	0.57	14	1.74 (0.98-3.09)	0.06
Working in a wine warehouse	11	0.78 (0.42-1.45)	0.43	9	0.94 (0.47-1.90)	0.87
Green space maintenance	7	0.83 (0.39-1.78)	0.63	5	0.92 (0.37-2.28)	0.86
Potatoes	61	1.06 (0.75-1.49)	0.74	39	0.98 (0.65-1.50)	0.94
< 25 years	14	1.43 (0.81-2.51)	0.22	11	1.58 (0.84-3.01)	0.16
≥ 25 years	18	1.20 (0.70-2.05)	0.51	10	0.98 (0.48-1.98)	0.95
< 5 ha	20	1.26 (0.76-2.08)	0.36	12	1.07 (0.56-2.05)	0.83
≥ 5 ha	8	1.04 (0.48-2.24)	0.93	6	1.28 (0.55-2.96)	0.56
Seed treatment	7	2.88 (1.33-6.24)	0.01	6	3.68 (1.58-8.54)	<0.01
Sowing	29	1.11 (0.71-1.73)	0.66	17	0.90 (0.50-1.62)	0.73
Harvesting	36	1.13 (0.75-1.70)	0.56	22	0.98 (0.58-1.64)	0.93
Beets	32	0.80 (0.53-1.21)	0.29	20	0.71 (0.42-1.22)	0.22
Seed treatment	6	1.90 (0.78-4.65)	0.16	3	1.17 (0.29-4.75)	0.83
Sowing	16	0.72 (0.40-1.30)	0.27	8	0.36 (0.13-0.98)	0.05
Harvesting	25	0.86 (0.54-1.36)	0.51	14	0.67 (0.36-1.26)	0.22
Fruit growing	42	1.17 (0.80-1.71)	0.41	24	0.85 (0.52-1.40)	0.52
< 20 years	9	2.13 (1.07-4.23)	0.03	6	1.88 (0.81-4.32)	0.14
≥ 20 years	10	1.39 (0.70-2.77)	0.35	3	NA	NA
< 2 ha	7	2.40 (1.11-5.20)	0.03	3	NA	NA
≥ 2 ha	5	1.35 (0.50-3.68)	0.55	2	NA	NA
Pruning	5	1.07 (0.43-2.63)	0.88	2	NA	NA
Harvesting	35	1.33 (0.89-1.98)	0.17	19	0.91 (0.53-1.57)	0.74
< 20 years	8	2.10 (1.02-4.33)	0.04	5	1.73 (0.70-4.30)	0.24
≥ 20 years	8	1.21 (0.56-2.61)	0.63	3	NA	NA
Rape	5	0.73 (0.30-1.77)	0.48	1	NA	NA
Tabacco	25	1.24 (0.80-1.92)	0.33	20	1.51 (0.91-2.48)	0.11
Sowing	18	1.34 (0.82-2.20)	0.24	14	1.60 (0.91-2.82)	0.10
Pesticide use	5	1.45 (0.59-3.54)	0.42	5	2.22 (0.90-5.47)	0.08
Harvesting	19	1.15 (0.70-1.88)	0.59	15	1.36 (0.77-2.40)	0.29
Peas/fieldbean	5	0.84 (0.34-2.05)	0.70	2	NA	NA
Field-grown vegetables	18	0.91 (0.55-1.52)	0.73	10	0.69 (0.35-1.37)	0.29
Greenhouse-grown products	9	1.12 (0.55-2.29)	0.76	5	0.75 (0.28-2.05)	0.58

C. Association entre cancer du sein et activités agricoles (2005-2017)

I. Analyses principales

Dans notre population d'étude, le statut ménopausique n'était pas associé au cancer du sein, cependant, dans la littérature, de nombreuses études ont rapporté un risque de cancer du sein différent avant ménopause et après ménopause, nous avons donc fait le choix de présenter à la fois les résultats chez les femmes globalement, et des analyses stratifiées sur le statut ménopausique.

1. Lien avec les élevages et tâches associées

Le risque de cancer du sein chez les femmes de notre population était plutôt diminué chez les femmes travaillant dans les élevages (quel que soit le type d'élevage) (HR=0,82 [0,72-0,92]). En particulier chez les éleveuses de bovins (HR=0,89 [0,78-1,02]), et également pour les 5 tâches d'élevage de bovins (soins d'animaux, traite, utilisation d'insecticides, désinfection des locaux et désinfection du matériel de traite) avec un effet inverse avec la durée d'élevage bovin et le nombre d'animaux dans le cheptel. En revanche, le lien avec l'élevage de bovin était différent selon le statut ménopausique des femmes (*Figure 67*). En effet, chez les femmes avant ménopause, il n'y avait pas d'association entre le travail en élevage bovin et le risque de cancer du sein (HR=1,05 [0,75-1,48]). Cependant le risque est augmenté pour les femmes élevant plus de 60 bovins (HR=1,32 [0,87-2,00]), en particulier pour les tâches de traite de plus de 45 vaches (HR=1,64 [1,03-2,62]) et l'utilisation d'insecticides (HR=1,75 [0,92-3,33]). Les associations étaient plutôt inverses chez les femmes ménopausées, avec un risque de cancer du sein inférieur à 1 chez les éleveuses de bovin (HR=0,86 [0,75-1,00]), en particulier chez celles avec plus de 60 bovins (HR=0,73 [0,58-0,92]), cette association inverse était également observée pour les 5 tâches en élevage bovin (soins aux animaux, traite, utilisation d'insecticides, désinfection des locaux et désinfection du matériel de traite).

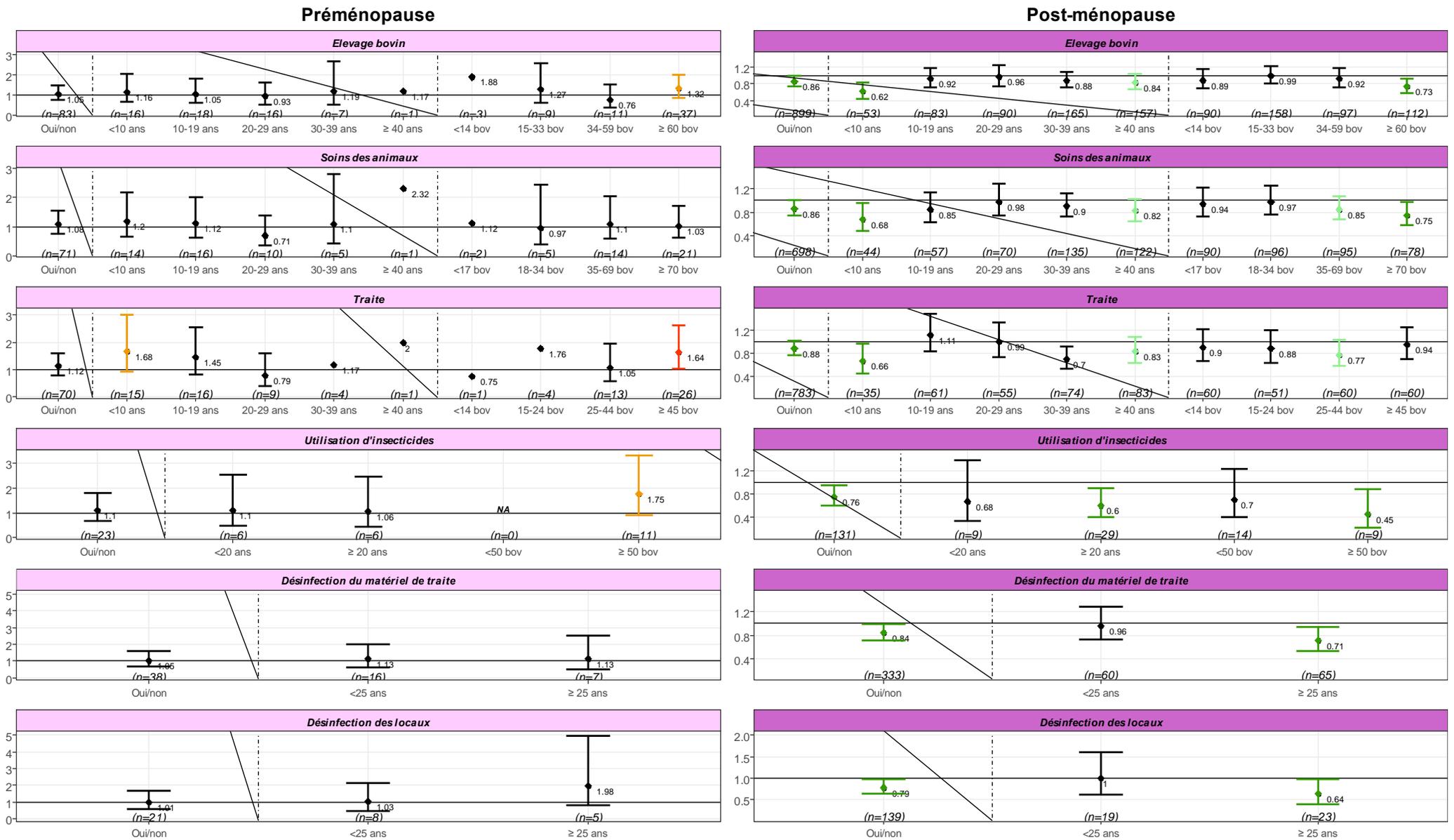


Figure 67 - Associations entre élevage bovin et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017)

Le risque de cancer du sein était plus élevé chez les éleveuses de volaille (HR=1,08 [0,96-1,22]), en particulier pour les plus gros élevages (plus de 80 volailles) (HR=1,32 [1,02-1,71]), le risque était augmenté également pour la tâche de soins d'animaux (HR=1,09 [0,96-1,24]) (*Figure 68*). En stratifiant sur le statut ménopausique on ne retrouvait pas de risque augmenté pour les éleveuses de volaille en oui non, en revanche on retrouvait un risque augmenté pour les plus gros élevages, à la fois pour les femmes avant ménopause (HR=1,46 [0,82-2,60]) et après ménopause (HR=1,29 [0,97-1,72]).

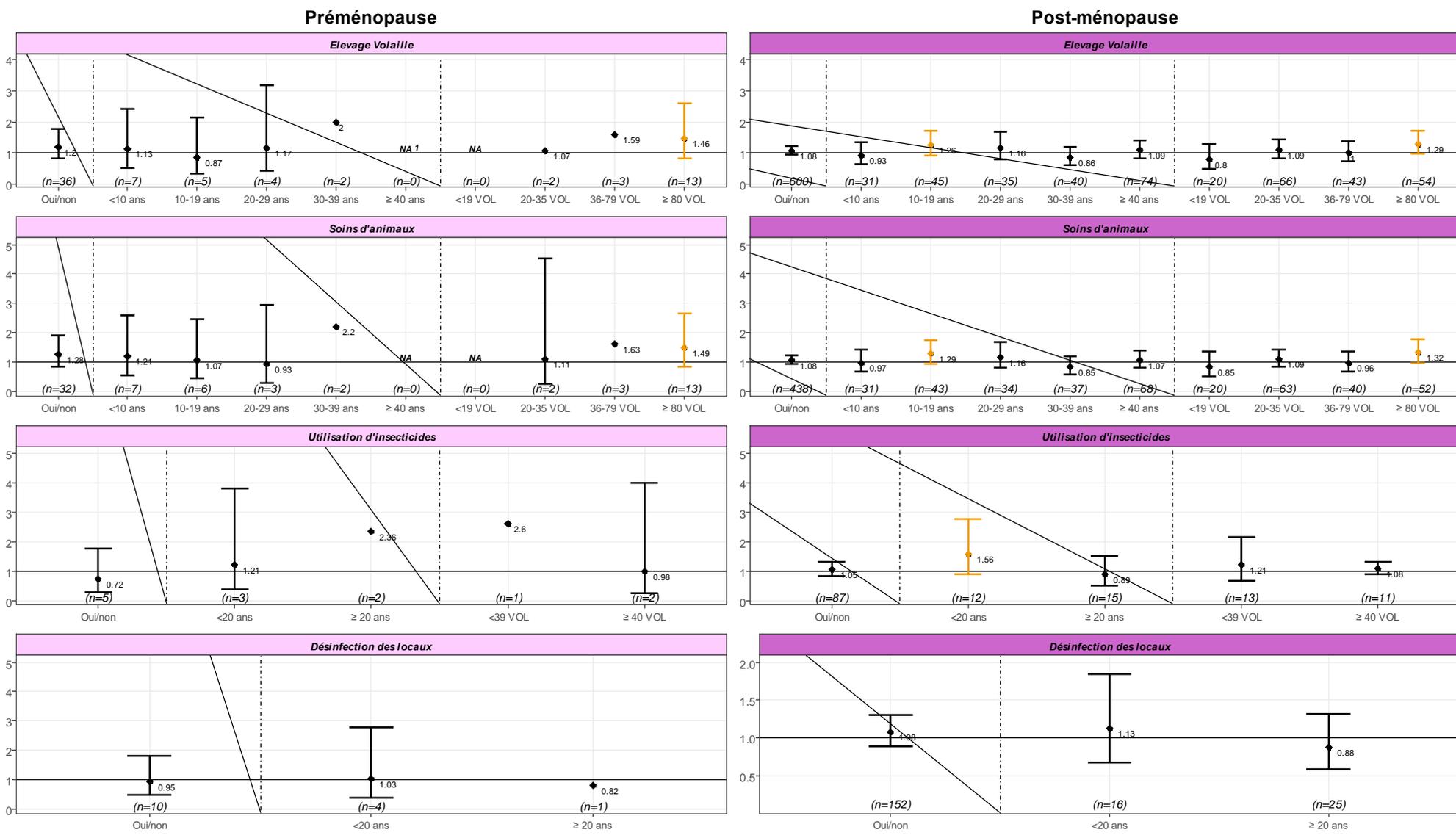


Figure 68 - Associations entre élevage de volailles et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017)

Les 3 autres élevages présents dans le questionnaire d'AGRICAN (moutons/chèvres, cochons et chevaux) n'étaient pas associés au risque de cancer du sein chez les femmes que ce soit sur la population globale ou en stratifiant sur le statut ménopausique (*Tableau 47*). Il n'y avait pas d'effet de la durée des élevages ou du nombre d'animaux. Pour les élevages équin, la médiane du nombre d'animaux élevés était de deux, ce qui ne permet pas de voir un réel effet dose. Nous avons décidé de couper les deux classes à 5 chevaux, puisque c'est le nombre retenu par le ministère pour définir que l'élevage de chevaux est bien un élevage agricole. Il n'y avait pas d'association entre le risque de cancer du sein et le nombre de chevaux présents dans l'élevage. Nous avons très peu de cas chez les femmes non ménopausées pour ces 3 élevages nous n'avons donc pas pu analyser d'effet durée ou nombre d'animaux du cheptel. Nous avons également étudié les différentes tâches présentes dans ces élevages, qui n'étaient pas associées au risque de cancer du sein, quel que soit le statut ménopausique des femmes.

Tableau 47 - Effet des autres activités agricoles d'élevage, des durées et des tailles de cheptel sur le risque de cancer du sein chez les femmes - AGRICAN (2005-2017)

Activités d'élevage	Toute la population (n=68 918)		Pré-ménopause (n=12 700)		Post-ménopause (n=55 579)	
	N cas	HR (IC95%)	N cas	HR (IC95%)	N cas	HR (IC95%)
Moutons/chèvres	156	0,94 (0,79-1,12)	15	1,17 (0,67-2,03)	141	0,93 (0,77-1,12)
0-9 ans	12	0,70 (0,40-1,23)	2	NA	10	0,73 (0,39-1,36)
10-19 ans	20	1,15 (0,74-1,79)	2	NA	18	1,19 (0,75-1,90)
20-29 ans	11	0,77 (0,40-1,48)	2	NA	9	0,70 (0,34-1,48)
≥30 ans	21	1,06 (0,68-1,66)	0	NA	21	1,07 (0,69-1,66)
0-8 animaux	13	1,12 (0,65-1,95)	2	NA	11	0,99 (0,55-1,80)
8-25 animaux	21	1,25 (0,78-1,99)	2	NA	19	1,20 (0,73-1,97)
25-100 animaux	14	0,94 (0,55-1,59)	3	NA	11	0,84 (0,47-1,53)
≥100 animaux	15	0,87 (0,52-1,45)	3	NA	12	0,88 (0,50-1,56)
Soins d'animaux	125	0,95 (0,79-1,15)	13	1,20 (0,68-2,13)	112	0,94 (0,76-1,15)
Traite	57	0,85 (0,64-1,12)	4	NA	53	0,85 (0,64-1,14)
Utilisation d'insecticides	20	0,84 (0,53-1,32)	4	NA	16	0,75 (0,45-1,24)
Désinfection des locaux	29	0,94 (0,64-1,38)	2	NA	27	0,96 (0,65-1,43)
Désinfection du matériel de traite	23	0,80 (0,52-1,22)	3	NA	20	0,78 (0,49-1,23)
Cochons	384	0,97 (0,86-1,11)	13	1,08 (0,60-1,95)	370	0,96 (0,85-1,10)
0-9 ans	34	0,83 (0,58-1,20)	3	NA	31	0,87 (0,60-1,27)
10-19 ans	30	0,71 (0,49-1,03)	0	NA	30	0,74 (0,51-1,08)
20-29 ans	32	1,03 (0,71-1,49)	3	NA	29	0,96 (0,65-1,42)
≥30 ans	56	0,98 (0,74-1,31)	1	NA	55	0,97 (0,73-1,29)
0-3 animaux	31	1,13 (0,77-1,65)	0	NA	31	1,15 (0,79-1,69)
3-9 animaux	36	0,91 (0,64-1,31)	0	NA	36	0,93 (0,65-1,33)
9-25 animaux	30	0,85 (0,58-1,24)	1	NA	29	0,83 (0,56-1,23)
≥25 animaux	39	0,91 (0,65-1,27)	5	NA	34	0,87 (0,61-1,25)
Soins d'animaux	330	0,97 (0,85-1,11)	13	1,16 (0,64-2,11)	316	0,96 (0,84-1,11)
Utilisation d'insecticides	37	0,89 (0,63-1,26)	3	NA	34	0,85 (0,59-1,22)
Désinfection des locaux	86	0,90 (0,71-1,13)	4	NA	82	0,89 (0,70-1,13)
Chevaux	165	0,98 (0,83-1,16)	11	1,03 (0,56-1,91)	154	0,98 (0,82-1,16)
0-9 ans	14	0,88 (0,52-1,50)	3	NA	11	0,78 (0,43-1,42)
10-19 ans	20	1,02 (0,64-1,62)	0	NA	20	1,13 (0,71-1,79)
20-29 ans	5	0,42 (0,16-1,12)	0	NA	5	0,47 (0,18-1,26)
≥30 ans	13	1,06 (0,60-1,88)	1	NA	12	1,00 (0,55-1,82)
< 5 animaux	38	0,91 (0,65-1,28)	2	NA	36	0,89 (0,63-1,27)
≥ 5 animaux	14	1,01 (0,57-1,78)	4	NA	10	0,93 (0,46-1,86)
Soins d'animaux	105	0,88 (0,71-1,08)	8	1,01 (0,50-2,07)	97	0,87 (0,70-1,08)
Utilisation d'insecticides	18	0,84 (0,51-1,38)	1	NA	17	0,90 (0,54-1,49)

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

2. Lien avec les cultures et tâches associées

Le risque de cancer du sein était diminué pour les femmes travaillant dans les prairies (HR=0,87 [0,77-0,98]), en particulier pour les plus grandes surfaces (plus de 30 hectares) (HR=0,77 [0,59-1,00]) (*Figure 69*). Les deux tâches effectuées dans la culture de prairie, les foins (HR=0,85 [0,75-0,97]) et l'utilisation d'herbicides (HR=0,67 [0,49-0,90]) étaient également inversement associées au risque de cancer du sein chez les femmes. Ces associations inverses étaient retrouvées chez les femmes ménopausées mais elles n'étaient pas retrouvées chez les femmes avant ménopause.

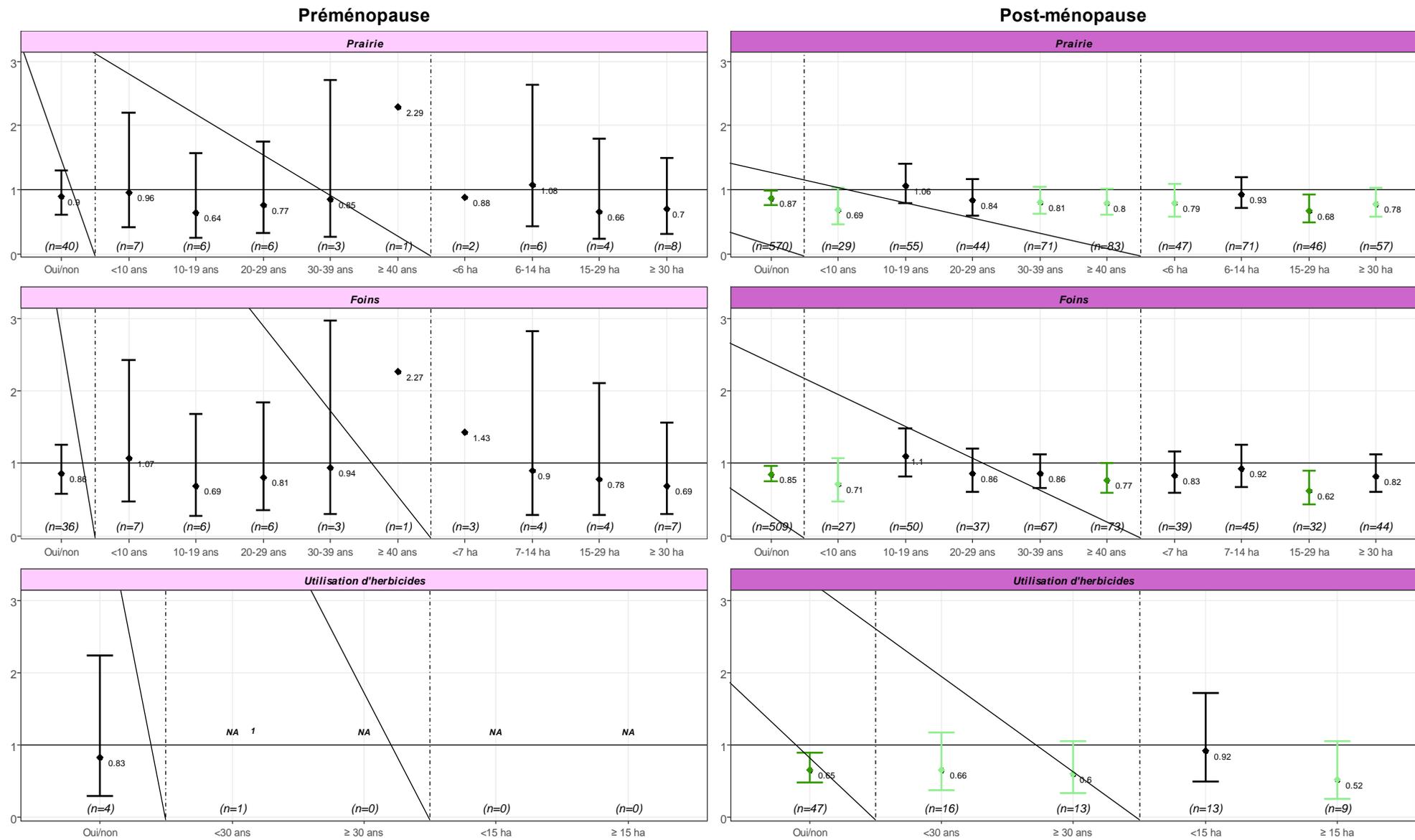
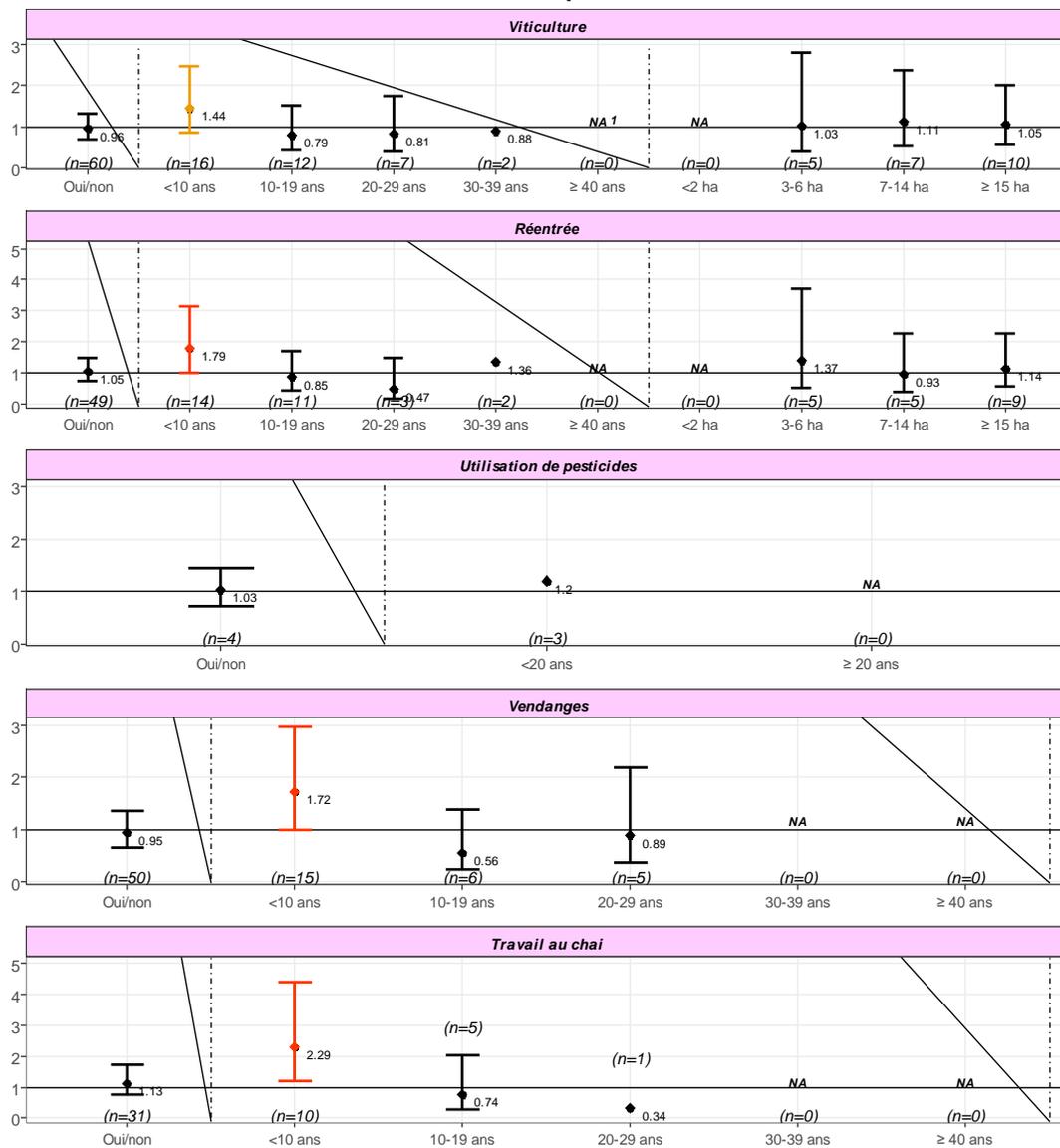


Figure 69 - Associations entre culture de prairie et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017)

Le risque de cancer du sein chez les viticultrices était augmenté en particulier pour les femmes ayant travaillé sur cette culture plus de 40 ans (HR=1,24 [0,95-1,62]), le risque était d'autant plus élevé pour les femmes impliquées dans les tâches de réentrée pendant plus de 40 ans (HR=1,41 [1,03-1,93]) et sur plus de 15 hectares (HR=1,30 [0,90-1,89]) (Figure 70). Il n'y avait pas d'association entre le risque de cancer du sein et les autres tâches en viticulture (utilisation de pesticides, vendanges, travail au chai et entretien des espaces verts). Nous avons très peu de cas de cancer du sein avant ménopause exposées au travail en viticulture (n=60), mais des risques augmentés étaient observés en particulier pour les petites durées de travail (moins de 10 ans), pour la viticulture (HR=1,44 [0,85-2,47]), les tâches de réentrée (HR=1,79 [1,01-3,15]), de vendange (HR=1,72 [0,99-2,97]) et de travail au chai (HR=2,29 [1,18-4,42]). Chez les femmes ménopausées, nous avons retrouvé un risque augmenté chez les viticultrices pendant plus de 40 ans (HR=1,22 [0,94-1,60]), en particulier pour les tâches de réentrée (HR=1,39 [1,01-1,91]).

Préménopause



Post-ménopause

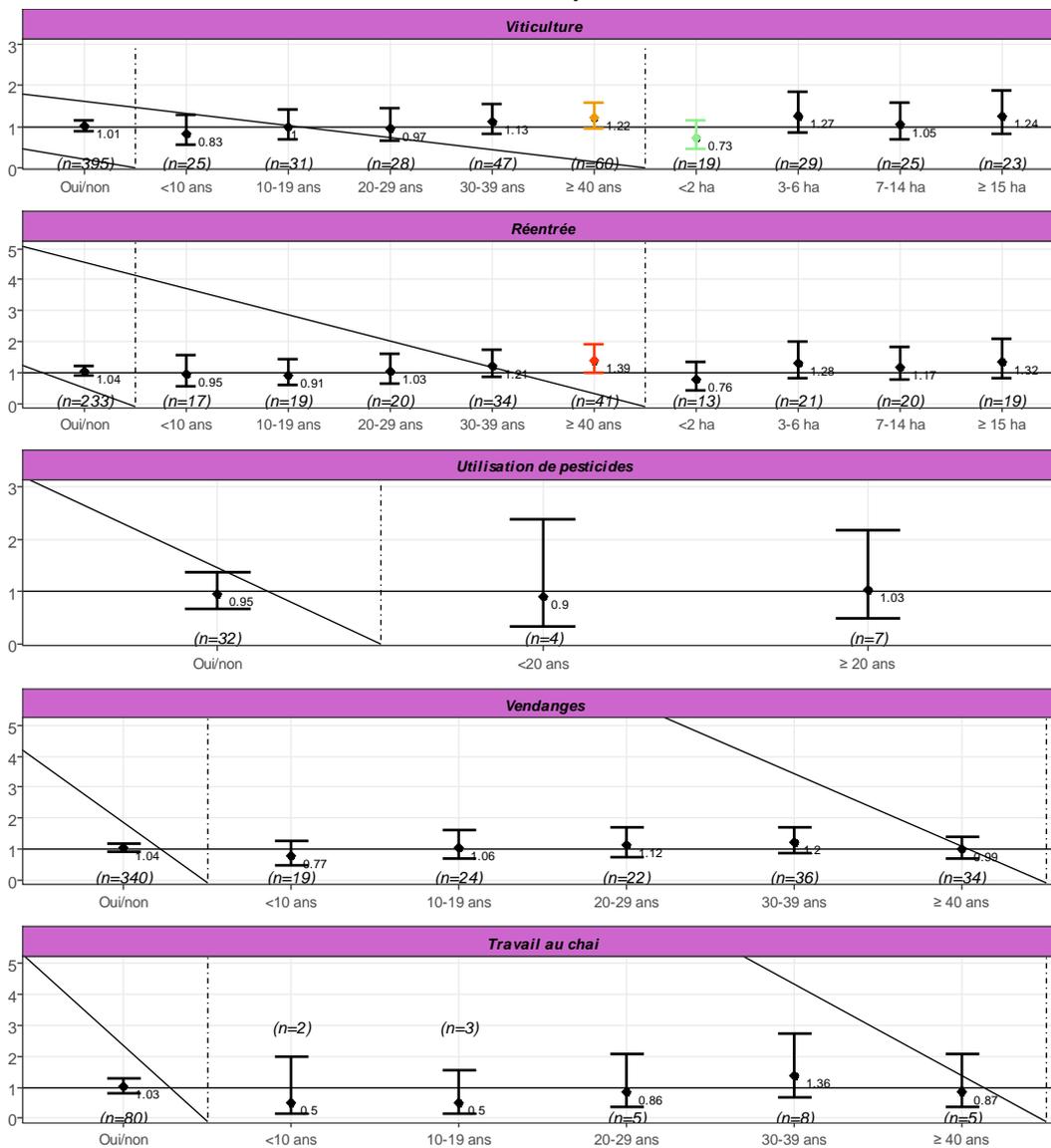


Figure 70 - Associations entre viticulture et les tâches associées et le risque de cancer du sein, stratifié sur le statut ménopausique - AGRICAN (2005-2017)

Le risque de cancer du sein en lien avec les activités de grandes cultures est présenté dans le Tableau 48 et pour les autres cultures dans le Tableau 49. Les cultivatrices de maïs avaient tendance à avoir un risque de cancer du sein diminué (HR=0,90 [0,76-1,06]), quelle que soit la durée travaillée. Le risque chez les cultivatrices de blé/orge avait tendance à être diminué pour les petites surfaces (<7 hectares, HR=0,57 [0,35-0,94]) mais augmenté pour les plus grandes surfaces cultivées (≥15 hectares, HR=1,26 [0,89-1,79]). Le risque de cancer du sein était augmenté pour les femmes impliquées dans les cultures de betteraves (HR=1,12 [0,96-1,31]), chez les femmes ménopausées, le risque était amplifié pour les cultures de betteraves de plus de 5 hectares (HR=1,43 [0,85-2,43]). Nous avons également étudié les risques de cancer du sein en lien avec les tâches effectuées dans les cultures. Le risque de cancer du sein était diminué pour les femmes impliquées dans le traitement de semences pour les cultures de maïs (HR=0,68 [0,42-1,08]) ou de blé/orge (HR=0,76 [0,56-1,03]), dans l'utilisation de pesticides sur blé/orge (HR=0,56 [0,35-0,91]). Le risque de cancer du sein était augmenté pour les femmes impliquées dans la récolte pour la culture de tournesol (HR=1,35 [0,89-2,04]). Chez les femmes ménopausées, les associations retrouvées étaient les mêmes que pour la population totale, et chez les femmes non ménopausées, nous avons été limités par le nombre de cas exposés.

Tableau 48 - Effet des autres activités agricoles de grandes cultures, des durées et des surfaces cultivées sur le risque de cancer du sein chez les femmes - AGRICAN (2005-2017)

Activités de culture	Toute la population (n=68 918)		Pré-ménopause (n=12 700)		Post-ménopause (n=55 579)	
	N cas	HR (IC95%)	N cas	HR (IC95%)	N cas	HR (IC95%)
Maïs	174	0,90 (0,76-1,06)	14	0,83 (0,47-1,47)	160	0,90 (0,76-1,08)
0-24 ans	22	0,69 (0,45-1,05)	6	0,92 (0,41-2,09)	16	0,62 (0,38-1,02)
≥ 25 ans	22	0,64 (0,41-1,01)	0	NA	22	0,68 (0,43-1,07)
Récolte	126	0,91 (0,75-1,10)	11	0,90 (0,49-1,67)	115	0,91 (0,74-1,11)
Traitement de semences	19	0,68 (0,42-1,08)	2	NA	17	0,64 (0,39-1,06)
Semis	47	0,83 (0,62-1,12)	5	1,01 (0,41-2,47)	42	0,82 (0,60-1,12)
Utilisation de pesticides	19	0,75 (0,46-1,20)	1	NA	18	0,80 (0,49-1,31)
Blé/orge	343	0,96 (0,84-1,10)	19	0,87 (0,54-1,41)	324	0,97 (0,85-1,12)
0-9 ans	23	0,87 (0,57-1,35)	6	NA	17	0,72 (0,43-1,21)
10-19 ans	18	0,57 (0,35-0,92)	3	NA	15	0,53 (0,31-0,90)
20-29 ans	21	0,77 (0,48-1,25)	2	NA	19	0,81 (0,48-1,35)
30-39 ans	30	0,95 (0,65-1,39)	0	NA	30	0,97 (0,67-1,42)
≥ 40 ans	27	0,97 (0,66-1,43)	0	NA	27	0,97 (0,66-1,43)
0-3 ha	16	0,85 (0,50-1,45)	1	NA	15	0,82 (0,47-1,42)
3-7 ha	16	0,57 (0,35-0,94)	1	NA	15	0,58 (0,35-0,96)
7-15 ha	23	0,98 (0,64-1,52)	2	NA	21	1,00 (0,63-1,58)
≥ 15 ha	34	1,26 (0,89-1,79)	3	NA	31	1,38 (0,96-1,99)
Récolte	256	0,92 (0,79-1,06)	14	0,78 (0,45-1,35)	242	0,93 (0,80-1,08)
Traitement de semences	51	0,76 (0,56-1,03)	4	NA	47	0,76 (0,55-1,04)
Semis	76	0,93 (0,73-1,18)	4	NA	72	0,95 (0,74-1,21)
Utilisation de pesticides	18	0,56 (0,35-0,91)	0	NA	18	0,63 (0,39-1,03)
Betteraves	229	1,12 (0,96-1,31)	6	0,87 (0,39-1,98)	223	1,14 (0,97-1,33)
0-9 ans	22	1,29 (0,83-2,01)	2	NA	20	1,34 (0,84-2,14)
10-19 ans	16	0,73 (0,43-1,24)	0	NA	16	0,77 (0,46-1,31)
20-29 ans	20	1,25 (0,78-1,99)	0	NA	20	1,32 (0,83-2,10)
30-39 ans	12	0,68 (0,37-1,28)	0	NA	12	0,69 (0,37-1,29)
≥ 40 ans	15	1,16 (0,69-1,93)	0	NA	15	1,16 (0,70-1,94)
< 5 ha	48	1,11 (0,82-1,51)	2	NA	46	1,11 (0,81-1,52)
≥ 5 ha	14	1,27 (0,75-2,15)	0	NA	14	1,43 (0,85-2,43)
Récolte	159	1,05 (0,88-1,26)	5	0,95 (0,39-2,32)	154	1,06 (0,89-1,27)
Traitement de semences	15	0,88 (0,51-1,53)	0	NA	15	0,91 (0,53-1,58)
Semis	104	1,05 (0,85-1,29)	0	NA	104	1,09 (0,88-1,34)
Utilisation de pesticides	8	0,66 (0,31-1,38)	0	NA	8	0,70 (0,33-1,48)
Colza	49	1,07 (0,80-1,44)	2	NA	47	1,15 (0,85-1,56)
0-19 ans	8	1,09 (0,55-2,19)	2	NA	6	1,09 (0,49-2,43)
≥ 20 ans	8	1,15 (0,54-2,41)	0	NA	8	1,24 (0,59-2,60)
0-5 ha	5	0,71 (0,27-1,91)	0	NA	5	0,81 (0,30-2,17)
≥ 6 ha	6	1,39 (0,62-3,11)	0	NA	6	2,00 (0,89-4,46)
Récolte	29	0,91 (0,62-1,33)	2	NA	27	0,97 (0,65-1,44)
Traitement de semences	8	1,36 (0,68-2,72)	1	NA	7	1,29 (0,61-2,71)
Semis	11	0,85 (0,47-1,54)	0	NA	11	0,95 (0,53-1,73)
Utilisation de pesticides	6	0,93 (0,42-2,08)	0	NA	6	1,08 (0,49-2,42)
Tournesol	36	1,20 (0,85-1,70)	2	NA	34	1,25 (0,88-1,79)
Récolte	25	1,35 (0,89-2,04)	0	NA	23	1,39 (0,90-2,15)
Semis	11	1,20 (0,66-2,17)	1	NA	10	1,23 (0,66-2,30)
Pois/fèveroles	39	0,96 (0,69-1,34)	0	NA	39	1,05 (0,75-1,47)
Récolte	30	1,03 (0,71-1,50)	0	NA	30	1,15 (0,79-1,67)
Semis	9	0,88 (0,46-1,70)	0	NA	9	0,98 (0,51-1,88)
Pommes de terre	373	1,08 (0,94-1,23)	19	1,19 (0,74-1,94)	353	1,07 (0,93-1,23)
0-9 ans	26	0,92 (0,62-1,38)	3	NA	23	0,91 (0,59-1,39)
10-19 ans	23	0,74 (0,48-1,14)	4	NA	19	0,66 (0,41-1,05)
20-29 ans	18	0,78 (0,48-1,28)	2	NA	16	0,76 (0,45-1,29)
30-39 ans	34	1,01 (0,70-1,45)	0	NA	34	1,04 (0,72-1,50)
≥ 40 ans	43	0,97 (0,71-1,34)	1	NA	42	0,95 (0,69-1,32)
< 5 ha	104	0,89 (0,72-1,10)	3	NA	101	0,91 (0,73-1,13)
≥ 5 ha	27	0,89 (0,60-1,31)	2	NA	25	0,90 (0,60-1,35)
Récolte	208	1,09 (0,92-1,27)	14	1,11 (0,64-1,93)	194	1,09 (0,92-1,29)
Traitement de semences	13	0,80 (0,45-1,41)	0	NA	13	0,84 (0,48-1,49)

Semis	150	0,98 (0,82-1,18)	11	1,18 (0,63-2,18)	139	0,97 (0,80-1,18)
Utilisation de pesticides	24	0,97 (0,64-1,47)	1	NA	23	1,00 (0,66-1,54)

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

Le risque de cancer du sein était également augmenté pour les femmes impliquées dans les cultures légumières en plein champs (HR=1,19 [1,00-1,41]) et dans les cultures sous serres (HR=1,26 [0,99-1,60]) (Tableau 49). Chez les femmes non ménopausées, nous avons identifié que peu de cas exposés, aucune association n'était retrouvée, sauf une relation inverse chez les femmes travaillant en arboriculture (HR=0,38 [0,19-0,75]), cette relation inverse était également observée chez les femmes réalisant la taille (HR=0,73 [0,49-1,08]), et pour les femmes non ménopausées réalisant la récolte (HR=0,36 [0,17-0,76]). Chez les femmes ménopausées, les risques observés étaient les mêmes que ceux observés pour toute la population, avec un risque renforcé pour le travail en culture sous serres (HR=1,32 [1,01-1,73]).

Tableau 49 - Effet des tâches associées aux autres activités de cultures sur le risque de cancer du sein chez les femmes - AGRICAN (2005-2017)

Activités de culture	Toute la population (n=68 918)		Pré-ménopause (n=12 700)		Post-ménopause (n=55 579)	
	N cas	HR (IC95%)	N cas	HR (IC95%)	N cas	HR (IC95%)
Tabac	126	0,89 (0,74-1,08)	8	0,76 (0,37-1,55)	118	0,91 (0,74-1,11)
0-9 ans	18	0,74 (0,46-1,18)	3	NA	15	0,72 (0,44-1,21)
10-19 ans	16	0,69 (0,40-1,19)	0	NA	16	0,76 (0,44-1,32)
20-29 ans	17	1,39 (0,86-2,24)	1	NA	16	1,39 (0,85-2,29)
≥ 30 ans	16	0,84 (0,51-1,41)	1	NA	15	0,82 (0,48-1,39)
< 5 ha	46	0,91 (0,67-1,23)	4	NA	42	0,90 (0,65-1,23)
≥ 5 ha	9	0,63 (0,31-1,26)	0	NA	9	0,70 (0,35-1,39)
Récolte	104	0,89 (0,72-1,09)	6	0,65 (0,28-1,46)	98	0,91 (0,74-1,14)
Semis	85	0,88 (0,70-1,10)	6	0,95 (0,42-2,14)	79	0,88 (0,69-1,11)
Utilisation de pesticides	18	0,75 (0,47-1,20)	1	NA	17	0,76 (0,47-1,22)
Arboriculture	244	1,00 (0,87-1,16)	10	0,38 (0,19-0,75)	233	1,09 (0,93-1,27)
0-9 ans	16	0,77 (0,46-1,29)	3	NA	13	0,86 (0,48-1,52)
10-19 ans	15	0,95 (0,57-1,58)	0	NA	15	1,12 (0,67-1,86)
20-29 ans	11	1,01 (0,54-1,89)	1	NA	10	1,09 (0,56-2,11)
≥ 30 ans	33	0,89 (0,62-1,28)	0	NA	33	0,93 (0,65-1,34)
< 10 ha	30	0,83 (0,57-1,20)	2	NA	28	0,87 (0,59-1,28)
≥ 10 ha	7	0,63 (0,26-1,51)	0	NA	7	0,81 (0,34-1,96)
Récolte	181	1,00 (0,85-1,18)	7	0,36 (0,17-0,76)	174	1,10 (0,93-1,31)
Taille	26	0,73 (0,49-1,08)	2	NA	24	0,79 (0,52-1,20)
Utilisation de pesticides	14	0,75 (0,43-1,30)	1	NA	13	0,80 (0,45-1,41)
Culture légumière plein champs	151	1,19 (1,00-1,41)	17	1,22 (0,74-2,03)	134	1,19 (0,99-1,44)
Cultures sous serres	75	1,26 (0,99-1,60)	16	1,07 (0,64-1,81)	58	1,32 (1,01-1,73)

HR >1 et P<0,05 ; HR > 1 et p<0,20 ; HR< 1 et p <0,05 ; HR < 1 et P< 0,20

II. Analyses de sensibilité

Nous avons conduit 3 analyses de sensibilités, une en changeant la référence pour les femmes non agricoles, une en retirant tous les cancers du sein prévalent et une en retirant tous les cancers prévalent des non-cas de notre population d'étude (Annexe 4).

Nous avons observé des changements à plus de 20% pour le changement de référence, en prenant les non agricoles comme référence dans nos analyses, les valeurs de risques avaient tendance à être plus faibles ($-9\% < \text{delta} < -32,5\%$). Pour les deux autres analyses de sensibilité, aucun changement à plus de 20% n'était observé.

*Synthèse lien entre le cancer du sein et activités et tâches agricoles (Figure 71): Chez les femmes avant ménopause, le risque de cancer du sein était diminué pour les femmes travaillant en **arboriculture**, en particulier pour la récolte mais avec un nombre de cas assez faible. Chez ces femmes, le risque de cancer du sein était augmenté pour les éleveuses **bovin**, notamment pour les tâches de traite et de traitement insecticide, pour les éleveuses de **volaille** pour le soin des animaux et pour les **viticultrices**, pour les plus petites durées.*

*Chez les femmes ménopausées, les éleveuses de **bovin** avaient un risque diminué de cancer du sein, pour toute les tâches. Les femmes travaillant dans les cultures de **prairies**, de **maïs** et de **blé** avaient également des risques diminués de cancer du sein. En revanche, le risque de cancer du sein était augmenté pour les éleveuses de **volailles**, pour les **viticultrices**, les cultivatrices de **betteraves**, **tournesol** et **colza**. Les femmes travaillant dans les **cultures légumières en plein champs** et les **cultures sous serres** avaient également un risque de cancer du sein augmenté.*

Cancer du sein et activités et tâches agricoles (2005-2017)

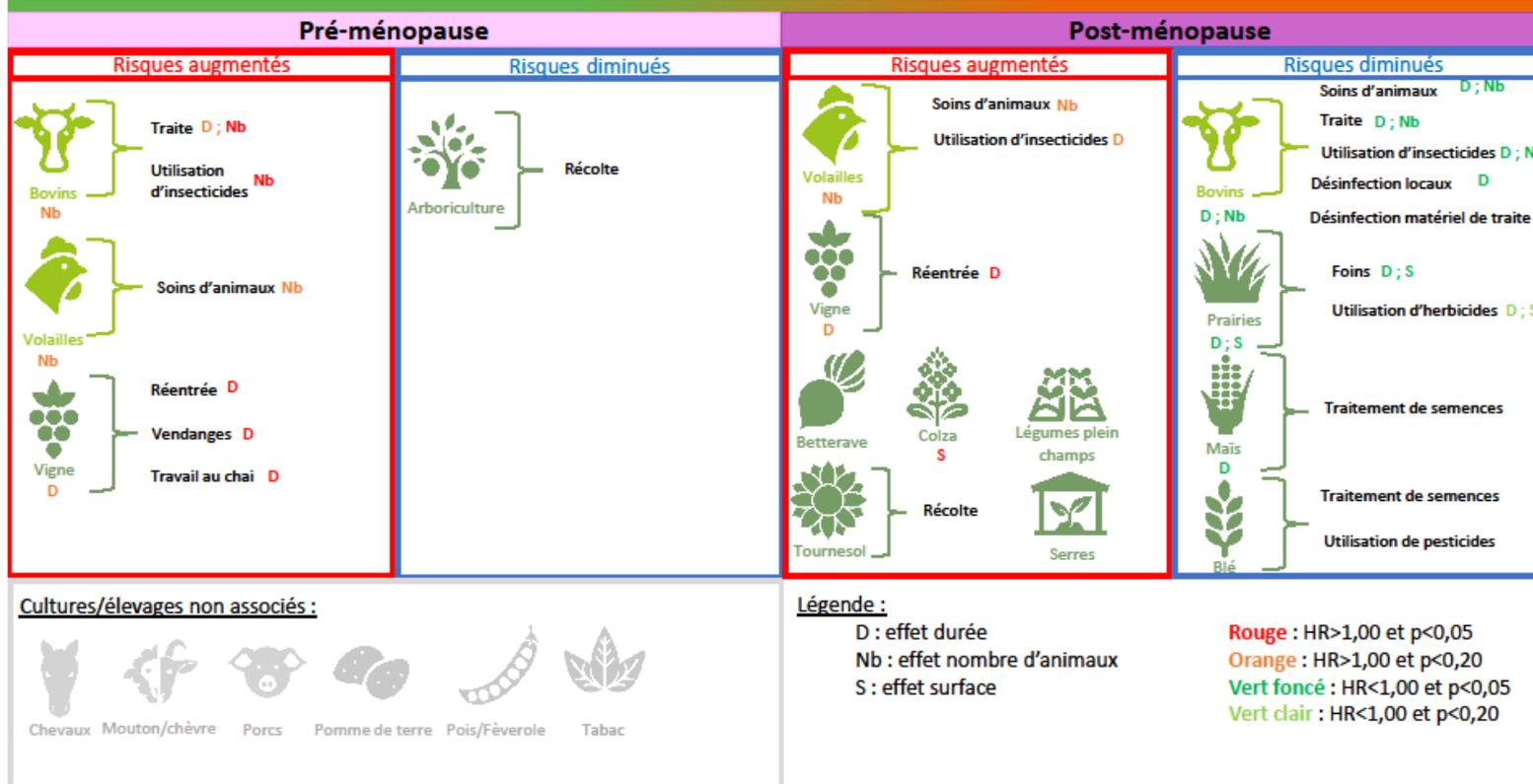


Figure 71 - Résumé des associations trouvées entre cancer du sein et activités et tâches agricoles selon le statut ménopausique chez les femmes dans AGRICAN (2005-2017)

D. Estimation de l'exposition directe et indirecte des femmes aux insecticides pyrethrinoides

I. Description de la table PESTIMAT des insecticides pyrethrinoides

Nous avons identifié dans PESTIMAT 25 molécules pyréthrinoides dont 19 molécules utilisées sur les 10 cultures d'AGRICAN prises en compte entre 1950 et 2009. Les premières molécules d'insecticides pyréthrinoides ont été utilisées dans la fin des années 1970 et étaient encore utilisées en 2009. La majorité des molécules étaient utilisées sur plusieurs cultures, sauf l'halfenprox, utilisé uniquement en arboriculture. La majorité des molécules étaient utilisées en traitement sur la plante, sauf la bioresmethrine qui était utilisée uniquement sur blé/orge en traitement de semences et la Tefluthrine, une molécule relativement récente (1990) qui a été utilisée uniquement en traitement de semences sur deux cultures, le blé/orge et la culture de betteraves. La tâche prise en compte pour l'exposition directe aux pesticides dans AGRICAN était l'utilisation de pesticides sur cultures, donc les molécules utilisées uniquement en traitement de semences ne sont pas prises en compte dans nos analyses.

Tableau 50 - Description des utilisations des pyréthrinoides dans la table PESTIMAT ainsi que l'évaluation de la cancérogénicité des molécules par les agences Américaines, Européennes et le CIRC

Insecticides pyréthrinoides		Evaluation de la cancérogénicité			Autorisation d'utilisation en France ⁴	Vigne	Blé/orge	Mais	Colza	Arboriculture	Tournesol	Pommes de terre	Betteraves	Tabac	Pois/féverolles
Nom	CAS	CIRC ¹	EPA ²	ECHA ³	Période										
Acrinathrine	101007-06-1		D		1990-2009										
Alphamethrine	67375-30-8		C		1985-2009										
Betacyfluthrine	68359-37-5		E		1991-2009										
Bifenthrine	82657-04-3		C	2	1986-2009										
Bioresmethrine	28434-01-7				1974-1993		Sem								
Cyfluthrine	68359-37-5		D		1985-2009										
Cyhalothrine	68085-85-8		E		Non utilisé										
Cypermethrine	52315-07-8		C		1978-2009										
Deltamethrine	52918-63-5	3	E		1977-2009										
Depallethrine	28057-48-9				Non utilisé										
Esfenvalerate	66230-04-4		E		1988-2009										
Etofenprox	80844-07-1				Non utilisé										
Fenpropathrine	39515-41-8		E		1981-2009										
Fenvalerate	51630-58-1	3	E		1978-1999										
Flucythrinate	70124-77-5				Non utilisé										
Flufenprox	107713-58-6				Non utilisé										
Gamma cyhalothrine	76703-62-3				Non utilisé										
Halfenprox	111872-58-3				1992-2003										
Lambda cyhalothrine	91465-08-6		D		1979-2009										
Permethrine	52645-53-1	3	B		1978-2000										
Fluvalinate/ tau-fluvalinate	69409-94-5/ 102851-06-9				1985-2009										
Tefluthrine	79538-32-2		E		1990-2009		Sem						Sem		
Tralomethrine	66841-25-6				1989-2009										
Zeta cypermethrine	52315-07-8		C		1996-2009										
Pyrethrines	8003-34-7		E		1955-2009		Sem								

1 : Centre International de recherche sur le Cancer. Classification : 1 L'agent est cancérogène pour l'Homme, 2A L'agent est probablement cancérogène pour l'Homme, 2B L'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme, 3 L'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme, 4 L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme.

2 : US-Environmental Protection Agency ; A Cancérogène pour l'Homme, B Cancérogènes probables pour l'Homme, C Possiblement cancérogène pour l'Homme, D Inclassable au regard de la cancérogénicité pour l'Homme, E Probablement non cancérogène pour l'Homme

3 : European Chemicals Agency ; 1A Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est avéré (H350 : peut provoquer le cancer), 1B Substances dont le potentiel cancérogène pour l'Homme est supposé (H350 : peut provoquer le cancer), 2 Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'Homme (H351 : susceptibles de provoquer le cancer)

4 : autorisation d'utilisation en France entre 1950 et 2009 sur les cultures étudiées par AGRICAN ; Sem : traitement des semences

II. Description des scores d'exposition des femmes aux pyrethrinoïdes

Les expositions directes aux pyrethrinoïdes peuvent concerner 10 cultures d'AGRICAN (vigne, blé/orge, maïs, colza, arboriculture, tournesol, pommes de terre, tabac, pois/féverolles), la tâche considérée comme exposante directement était l'application de pesticides sur ces cultures. Pour les expositions indirectes, seules deux tâches sur deux cultures étaient considérées, la tâche de petite façon en viticulture et taille en arboriculture. Dans les graphiques de description des scores ci-dessous, seules les molécules utilisées sur au moins une des cultures sont présentées (acrinathrine, alphaméthrine, betacyfluthrine, bifenthrine, cyfluthrine, cyperméthrine, deltaméthrine, esfenvalérate, fenpropathrine, fenvalérate, fluvalinate, halfenprox, lambdacyhalothrine, perméthrine, pyrethrines, tralométhrine).

Chez les femmes, les scores d'exposition en viticulture (me=111 kg-années) étaient plus faibles qu'en arboriculture (me=308) (*Figure 72, Figure 73*). En viticulture, deux molécules n'étaient pas utilisées, nous n'avons pas de score d'exposition (halfenprox et pyrethrines). Les scores d'expositions les plus élevés étaient observés pour la cyperméthrine (me=31) et pour la fenpropathrine (me=24) et les scores d'exposition les plus faibles pour l'esfenvalérate (me=0,8) et la cyfluthrine, la betacyfluthrine et l'alphaméthrine (me=2) (*Figure 72*).

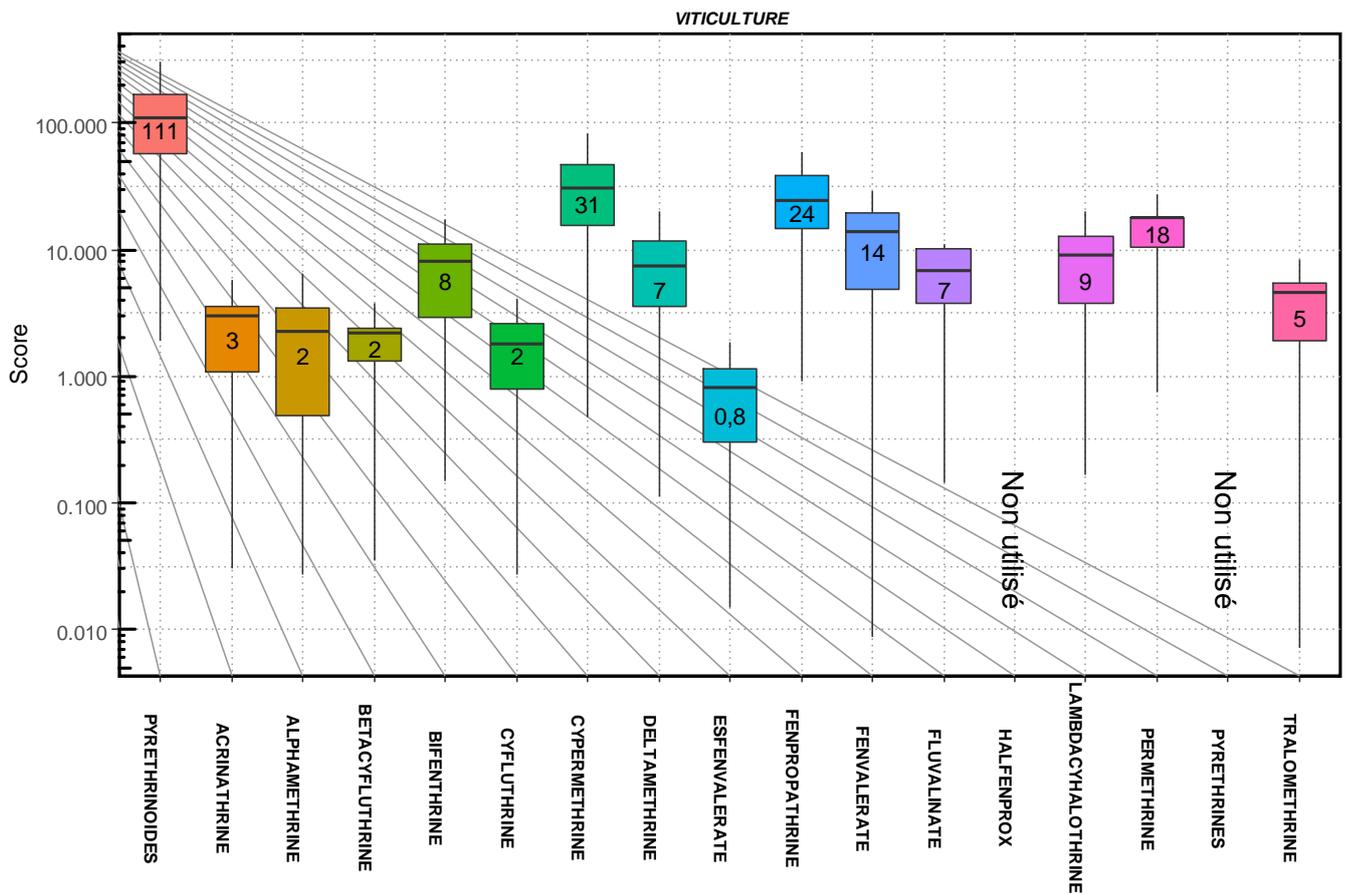


Figure 72 - Boxplot des scores d'exposition (directe+indirecte) aux pyréthroïdes en viticulture

Les scores d'exposition des femmes en arboriculture étaient plus élevés qu'en viticulture, principalement lié à une probabilité d'exposition plus élevée en arboriculture qu'en viticulture. La tralométhrine est une molécule qui n'était pas utilisée sur arboriculture, les scores d'exposition les plus élevés étaient retrouvés pour le fluvalinate (me=249) et la bifenthrine (me=56) et les plus faibles pour la perméthrine (me=0,1) et l'alphaméthrine (me=0,5).

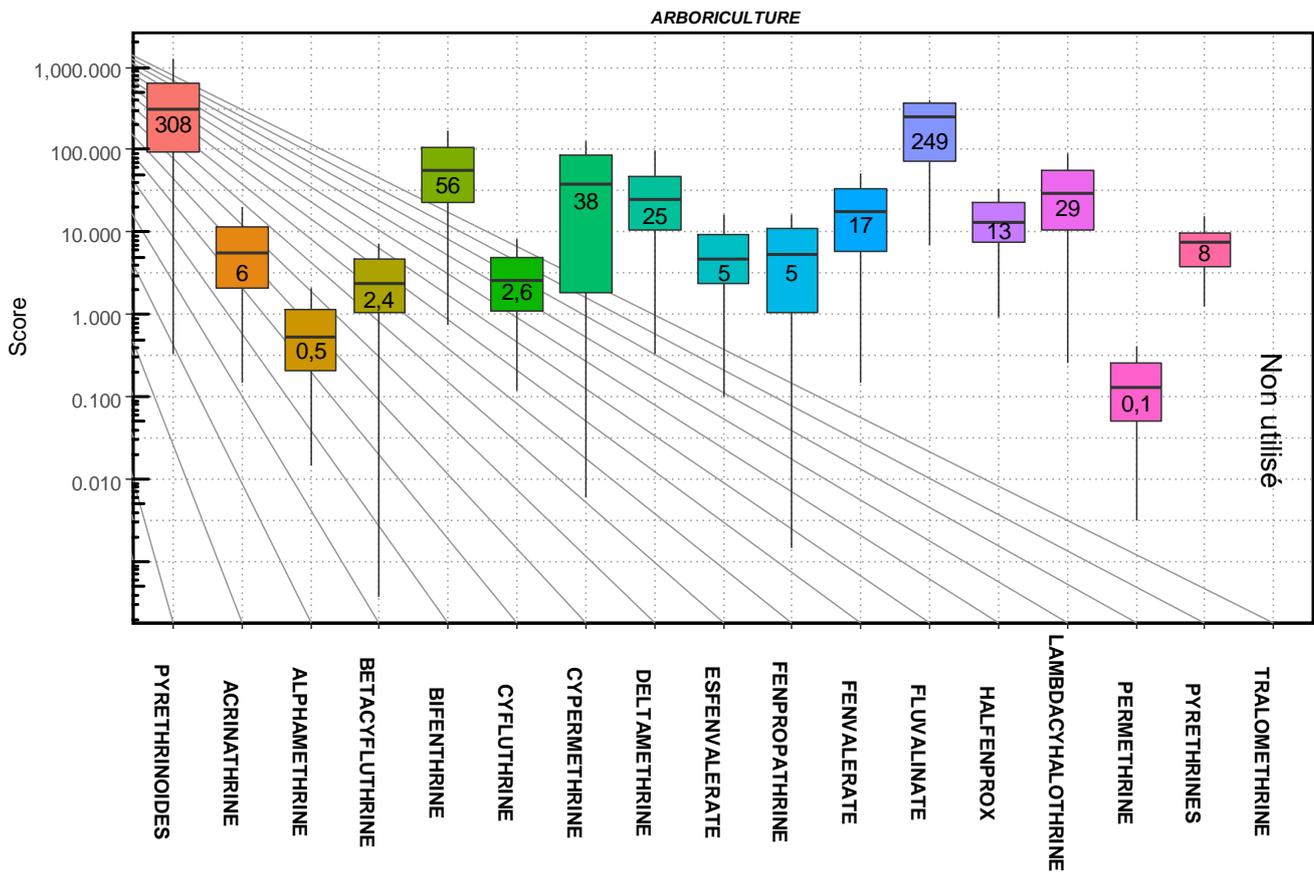


Figure 73 – Boxplot des scores d'exposition (directe+indirecte) aux pyréthroïdes en arboriculture

Les scores d'exposition directe et indirecte quel que soit la culture les plus élevés étaient observés pour la cyperméthrine (me=26) et la fenpropathrine (me=23), et les scores d'exposition les plus faibles pour l'esfenvalérate (me=1) et l'alphaméthrine (me=1,3) (Figure 74).

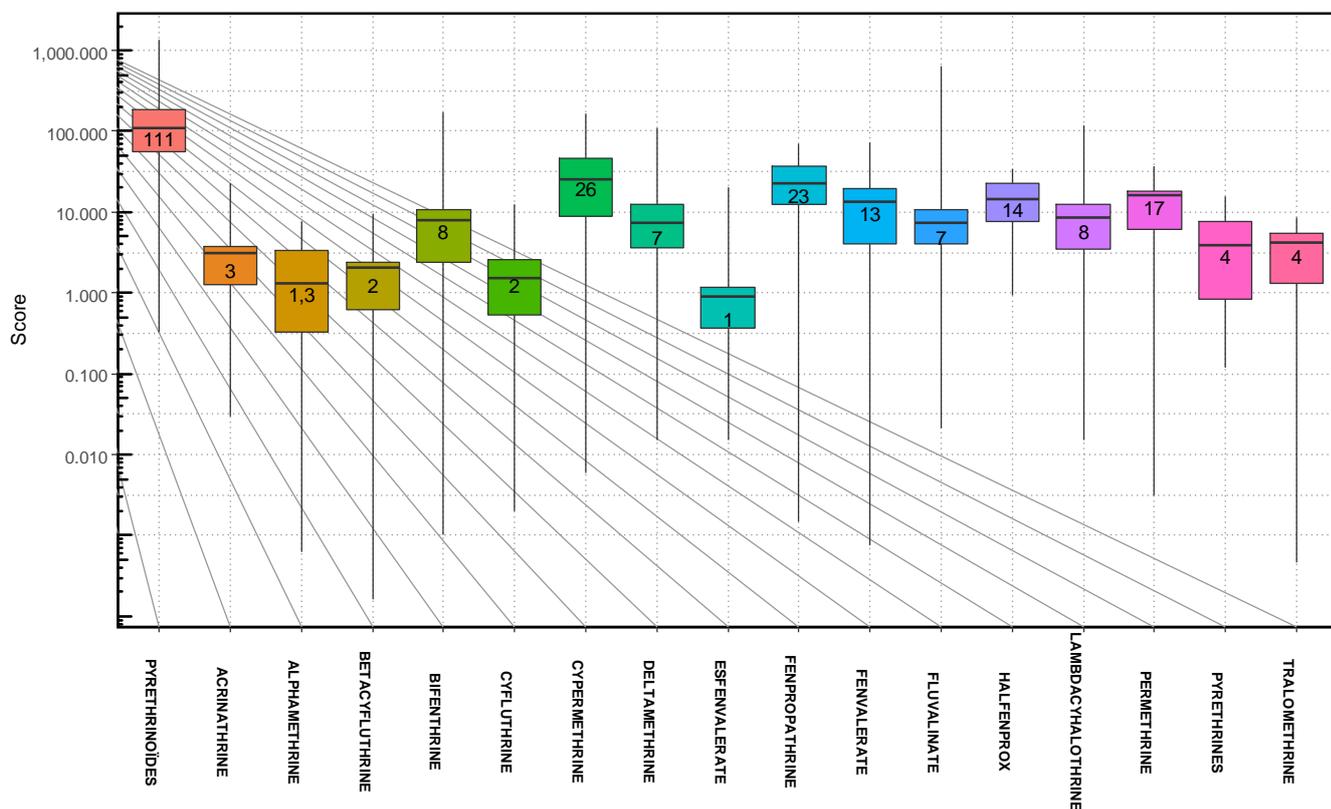


Figure 74 - Boxplot des scores d'exposition (directe+indirecte) aux pyréthrinoïdes quel que soit la culture

III. Résultats préliminaires sur le lien entre cancer du sein et exposition directe et indirecte aux pyrethrinoïdes

Nous avons étudié chez les femmes d'AGRICAN l'effet de l'exposition directe uniquement, indirecte uniquement et l'exposition à la fois directe et indirecte aux molécules de pyréthrinoïdes en fonction du risque de cancer du sein. Ces résultats sur l'exposition oui/non sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 51). Très peu de femmes ont été exposées directement aux pyrethrinoïdes, car elles sont peu nombreuses à appliquer elles-mêmes des pesticides. Il n'y avait pas d'association entre l'exposition directe aux différentes molécules de pyréthrinoïdes et le risque de cancer du sein chez les femmes. L'exposition indirecte, considérée par les tâches de réentrée en viticulture et taille en arboriculture concernaient un nombre de femmes plus important. Aucune association n'a été observée entre le risque de cancer du sein et l'exposition aux différentes molécules de pyréthrinoïdes. Certaines femmes étaient exposées à la fois durant l'application (directe) et durant les tâches de réentrée et de taille (indirecte). Les valeurs de risques de cancer du sein étaient plus élevées pour cette

catégorie, notamment pour l'halfenprox (HR=1,54 [0,71-3,58]), la bêta-cyfluthrine (HR=1,25 [0,83-1,86]) et la tralométhrine (HR=1,24 [0,84-1,84]).

Tableau 51 - Associations entre cancer du sein et exposition directe, indirecte et directe et indirecte aux insecticides pyrethrinoïdes

Molécules	Exposition directe		Exposition indirecte		Exposition directe et indirecte	
	N	HR(IC95%)	N	HR(IC95%)	N	HR(IC95%)
Acrinathrine	1	NA	74	1,02 (0,78-1,32)	26	1,12 (0,75-1,68)
Alphamétrine	17	0,91 (0,55-1,51)	86	1,05 (0,82-1,34)	34	1,21 (0,85-1,72)
Bêta-cyfluthrine	14	0,92 (0,53-1,61)	66	0,98 (0,75-1,29)	26	1,25 (0,83-1,86)
Bifenthrine	9	0,71 (0,35-1,43)	85	1,05 (0,82-1,34)	33	1,21 (0,84-1,73)
Bioresmethrine	Utilisé uniquement en traitement de semences					
Cyfluthrine	17	0,93 (0,56-1,54)	85	1,05 (0,82-1,34)	33	1,20 (0,84-1,72)
Cyhalothrine	Non utilisé					
Cyperméthrine	17	0,85 (0,51-1,40)	96	1,07 (0,85-1,36)	38	1,13 (0,81-1,58)
Deltaméthrine	18	0,86 (0,53-1,41)	99	1,10 (0,87-1,38)	38	1,11 (0,79-1,56)
Depallethrine	Non utilisé					
Esfenvalérate	12	0,87 (0,49-1,56)	80	1,02 (0,79-1,32)	28	1,08 (0,73-1,59)
Etofenprox	Non utilisé					
Fenpropathrine	1	NA	89	1,06 (0,83-1,35)	33	1,13 (0,79-1,61)
Fenvalérate	17	0,84 (0,51-1,39)	97	1,10 (0,87-1,39)	37	1,10 (0,78-1,55)
Flucythrinate	Non utilisé					
Flufenprox	Non utilisé					
Fluvalinate	12	0,81 (0,46-1,44)	85	1,05 (0,82-1,34)	32	1,16 (0,80-1,67)
Gamma-cyhalothrine	Non utilisé					
Halfenprox	0	NA	1	NA	6	1,54 (0,71-3,58)
Lambda-cyhalothrine	17	0,81 (0,49-1,34)	85	1,05 (0,82-1,35)	33	1,21 (0,84-1,73)
Permethrine	2	NA	1	NA	3	NA
Tefluthrine	Utilisé uniquement en traitement de semences					
Tralométrine	9	0,94 (0,46-1,89)	76	1,04 (0,81-1,35)	27	1,24 (0,84-1,84)
Zeta-cyperméthrine	5	0,91 (0,38-2,20)	0	NA	3	NA

Discussion

Afin de mettre en perspective ce travail, nous allons dans un premier temps discuter des forces ainsi que des limites inhérentes à la cohorte et donc applicables aux 3 cancers que nous avons étudiés. Nous présenterons ensuite 3 parties, pour discuter plus particulièrement des résultats pour chaque cancer étudié. Nous aborderons ensuite les perspectives de ce travail et terminerons par une conclusion.

Partie 1. Forces et limites de la cohorte

A. Schéma d'étude et population source

La cohorte AGRICAN est une cohorte avec un schéma prospectif, les personnes sont incluses et ensuite suivies dans le temps par rapport à leurs évènements de santé et à l'évolution de leurs expositions. Ce schéma d'étude permet de limiter le biais de sélection des sujets à l'inclusion. La sélection des sujets éligibles à l'inclusion dans la cohorte a été faite à partir d'une base de données de la Mutualité Sociale Agricole qui est le régime de protection sociale obligatoire pour le régime agricole. Ce fichier a permis d'identifier à la fois des hommes et des femmes, des actifs et des retraités (affiliés à ce régime qui perçoivent une pension de retraite) et de sélectionner les personnes éligibles qui avaient été affiliées au moins 3 ans à ce régime à un quelconque moment au cours de leur vie professionnelle même si elles avaient quitté ce secteur en cours de carrière. Dans cette base de données de la MSA, des informations ont été conservées comme le statut actifs/retraités, permettant d'identifier les personnes continuant à travailler ou non. L'inclusion de personnes en activité professionnelle et également de personnes à la retraite permettait de limiter l'effet du travailleur sain.

La population composant la MSA est une population hétérogène, tant en terme de statut professionnel (salarié(e)s/chef(fe)s d'exploitation), qu'en terme de secteurs d'activité (grandes cultures, viticulture, maraîchage, élevages de bovins, de chevaux, de volaille, ostréiculture, sylviculture, espaces verts, coopératives agricoles, enseignement agricole, banque, transport, assurance etc.). L'inclusion de personnes travaillant dans le secteur agricole tertiaire est un atout pour la cohorte, qui nous permet de faire des comparaisons de notre population exposée à une population n'ayant aucune exposition professionnelle agricole. Une limite possible d'utilisation de cette population tertiaire comme référence est qu'elle a souvent des caractéristiques sociodémographiques différentes de la population agricole, ces différences pouvant être documentées et prises en compte en partie grâce aux données récoltées dans le questionnaire d'inclusion.

B. Recueil des données de santé

La sélection de la population s'est également faite par rapport à la présence de registres de cancer dans les départements où résidaient les affiliés MSA. En effet, les cas de cancers sont identifiés par le biais des registres de cancers en France métropolitaine. La cohorte concerne donc 11 départements (sur les 96 en France métropolitaine) qui disposent d'un registre de cancer qualifié et qui ont accepté de participer à l'étude. La récolte d'information des cancers par le biais des registres est une force pour l'étude puisque les données sont basées sur les diagnostics de cancers, récoltés de manière exhaustive, selon des règles internationales et homogènes sur le territoire. L'inclusion de ces 11 départements répartis sur toute les régions françaises, permet une bonne représentativité des activités agricoles française (Levêque-Morlais et al., 2015).

C. Participation

Le taux de participation au questionnaire d'inclusion était d'environ 32%. Ce taux de participation était inférieur à celui qu'on peut retrouver dans l'AHS (80%), cette différence peut s'expliquer en grande partie par la différence des modalités de contact de la population éligible. En effet, l'AHS venait directement au contact des personnes lors d'une formation obligatoire pour leur proposer de remplir un questionnaire sur place (M. C. Alavanja et al., 1996), alors que pour AGRICAN, un questionnaire était envoyé par voie postale à la population source (Levêque-Morlais et al., 2015). En comparaison, le taux de participation de la cohorte AGRICAN est plus élevé que d'autres cohortes françaises comme CONSTANCES (7,3%, population générale française) (Goldberg et al., 2017) ou COSET-MSA (24,9%, affiliés MSA) (Geoffroy-Perez et al., 2012).

Afin de pouvoir identifier si un biais de sélection existait, les caractéristiques principales des non-répondants au questionnaire d'inclusion ont été comparées à celles des répondants. Les non-répondants étaient plutôt des hommes, plus âgés, et ayant exercé moins longtemps en milieu agricole. Dans l'ensemble, la population des répondants restait comparable aux non-répondants et à la population source (Levêque-Morlais et al., 2015).

Les secteurs agricoles varient entre les différents départements constituant AGRICAN, mais le taux de participation entre les différents départements était proche permettant de se rassurer sur la représentativité des secteurs agricoles dans notre population.

D. Les données d'expositions professionnelles agricoles

I. Données collectées

Le questionnaire d'inclusion a permis de collecter l'historique des activités agricoles exercées au cours de la vie sur 18 activités, 5 activités d'élevages et 13 activités de culture. La majorité des études de cohortes historiques retrouvées dans la littérature se sont limitées soit au titre de l'emploi, soit à la récupération des activités mais au moment de l'inclusion. La récupération de l'historique agricole, permet de ne pas se limiter à l'activité exercée au moment de l'inclusion, qui peut ne pas être représentative de la carrière professionnelle. L'agriculture est aussi un secteur dans lequel on peut avoir une activité variée, en effet, les agriculteurs travaillent rarement sur une activité unique, ils peuvent être impliqués sur plusieurs activités en simultanément, et peuvent changer d'activité au cours de leur carrière. Cette récolte d'information complète est une force pour la cohorte puisqu'elle permet d'analyser les données avec précision, c'est aussi une potentielle limite, puisqu'en effet, des corrélations peuvent exister entre les différentes activités. C'est la raison pour laquelle nous avons créé des matrices de corrélation, nous permettant d'interpréter les résultats avec un regard critique. Nous avons également pu créer des variables composites avec deux activités corrélées afin d'étudier l'effet d'une activité indépendamment d'une autre, ou encore ajuster sur d'autres secteurs effectués.

Pour chaque activité agricole, des informations ont été récoltées sur les tâches réalisées (2 à 5 tâches selon les activités) et des détails sur les années de début et de fin ainsi que sur le nombre d'animaux pour les activités d'élevages et la surface des cultures ont été récoltées. Ces données permettent d'explorer les notions de cumuls d'exposition, que ce soit avec les durées d'exposition, l'effet dose du nombre d'animaux ou des surfaces cultivées. Le renseignement des années d'exposition permet également de prendre en compte la latence ou l'âge à la première exposition. C'est également grâce

aux informations des tâches effectuées dans les cultures que nous étudions l'effet de l'exposition directe aux pesticides par l'utilisation de Pestimat (utilisation de pesticides sur culture) ou indirecte aux pesticides (taille en arboriculture, petites façons en viticulture).

II. Fiabilité des données collectées

Une étude de fiabilité des données de la cohorte AGRICAN a été conduite (Tual et al., 2022) sur la base de 739 personnes qui avaient répondu par inadvertance deux fois au questionnaire d'inclusion. La durée médiane entre la réception du premier et du second questionnaire était de 452 jours (de 0 à 623 jours). Les individus ayant répondu deux fois au questionnaire étaient similaires aux autres membres de la cohorte en ce qui concerne l'âge, le statut actif/retraité, le statut professionnel, la durée de tabagisme, l'alimentation et la consommation d'alcool. Il y avait une légère différence par rapport au sexe, avec une proportion plus importante de femmes (50,2% vs 45,7%), plus de personnes avec un niveau d'éducation plus élevé (12,4% vs 9,8%), plus de non-fumeurs (63,6% vs 62,6%), plus d'anciens fumeurs (29,9% vs 27,7%) et moins de célibataires (24,5% vs 29,6%).

Une excellente concordance a été retrouvée pour plusieurs variables qui nous sont utiles pour prendre en compte des facteurs de confusion potentiels (tabagisme, données anthropométriques, niveau d'éducation, vie reproductive), une fiabilité plus faible a cependant été retrouvée pour les variables concernant la consommation d'alcool et l'alimentation.

Pour les activités agricoles, la concordance était bonne pour les activités et les tâches telles que l'utilisation de pesticides sur cultures et le port d'équipements de protection. Une grande partie des tâches présentaient une concordance modérée à bonne, à l'exception de quelques-unes pour lesquelles la concordance était faible (soins des animaux et traitement insecticides en élevage volaille et en élevage porcin). Une très bonne concordance a été observée pour les années de début et de fin.

Les données de la cohorte basées sur les réponses des agriculteurs semblaient donc fiables pour la plupart des données professionnelles, y compris pour les années de début et de fin de tâches, utilisées pour l'estimation de l'exposition aux pesticides spécifiques. Les données semblaient également fiables

pour la plupart des données sociodémographiques, pouvant être utilisées pour ajuster les modèles pour prendre en compte des facteurs de confusion potentiels.

III. Estimation de l'exposition aux pesticides avec la matrice culture-exposition PESTIMAT

L'estimation de l'exposition aux pesticides a été analysée grâce aux données du questionnaire d'AGRICAN et de la matrice culture-exposition PESTIMAT.

Pour ce travail de thèse nous avons réalisé plusieurs types d'analyses, une analyse pour l'exposition aux insecticides organochlorés et le cancer de la prostate. Nous avons fait pour cela une analyse en traitant l'exposition de façon binaire, puis en calculant des durées et enfin en intégrant 3 paramètres, la fréquence, l'intensité et la probabilité d'exposition afin d'établir un score par année. D'autres études ont été conduites sur ce sujet avec des manières différentes d'estimer l'exposition. Par exemple, dans l'AHS, l'exposition aux pesticides particuliers était estimée à partir des données des questionnaires posés en face à face ou sous forme d'auto-questionnaires, dans lesquels était proposée une liste de pesticides et où les personnes devaient déclarer y avoir été exposées ou non. Un score d'exposition a par la suite été créé afin de prendre en compte différents paramètres d'exposition dont l'intensité ou le port d'équipement de protection (Dosemeci et al., 2002). Une étude cas-témoins conduite en Colombie britannique estimait l'exposition à partir d'un auto-questionnaire s'appuyant sur l'historique professionnel des sujets et un croisement avec une matrice emploi-exposition permettant d'estimer l'exposition à 180 matières actives utilisées dans des secteurs de culture, d'élevages et à l'exposition pendant les tâches de réentrée (Band et al., 2011). Dans le cadre de notre travail, aucune donnée n'était disponible sur l'exposition aux organochlorés durant les tâches de traitement des animaux ou les tâches de réentrée. Une matrice élevage-exposition dans PESTIMAT va être créée afin de pouvoir estimer l'exposition par le traitement insecticide dans les élevages pour de futures analyses.

Les femmes étaient moins souvent impliquées que les hommes dans les tâches d'application de pesticides (hommes : 70%, femmes : 16%), et donc moins exposées directement, en revanche, elles

pouvaient être exposées indirectement lors de tâches de réentrée. Le score d'exposition créé avec la matrice Pestimat permettait d'estimer l'exposition directe aux pesticides. Pour estimer l'exposition indirecte des femmes aux pesticides, nous avons créé un nouveau score d'exposition basé sur deux nouvelles tâches du questionnaire. Les deux tâches prises en compte pour le moment sont la taille en arboriculture et les petites façons en viticulture. Nous avons choisi ces deux tâches pour la construction de ce score d'exposition indirecte préliminaire, en effet, d'autres tâches réalisées en arboriculture ou en viticulture pourraient également entraîner une exposition indirecte, tout comme le travail dans les cultures sous serres, pour lesquels nous avons peu de détails dans le questionnaire d'inclusion. La création de ce nouveau score nous a permis d'effectuer une analyse préliminaire de l'effet de l'exposition des insecticides pyréthrinoïdes sur le cancer du sein, après une exposition directe et/ou indirecte à ces pesticides.

E. Prise en compte de facteurs de confusion potentiels

Dans le questionnaire d'inclusion, en plus des informations sur l'histoire professionnelle, on pouvait retrouver des informations des données sociodémographiques, les habitudes de vie et l'histoire reproductive des femmes. Ces données nous permettent de prendre en compte certains facteurs de confusion potentiels dans nos analyses.

Pour le cancer de la prostate, seuls le vieillissement, l'origine ethnique (hommes noirs) et les antécédents familiaux sont des facteurs de risque établis dans la littérature. L'âge était pris en compte dans les modèles statistiques. Les deux autres variables n'étaient pas disponibles dans le questionnaire d'inclusion. Cependant, pour l'origine ethnique, la majorité des hommes d'AGRICAN étaient nés en France métropolitaine (96,5%), il est donc vraisemblable qu'une majorité d'entre eux soient d'origine caucasienne. Nous avons également, dans le questionnaire de suivi, l'information de la couleur de peau, ces données n'étaient pas disponibles pour toute la population de l'inclusion, mais pour les hommes ayant répondu au suivi (N=41 905), 87% avaient la peau claire ou très claire, ce qui confirme l'hypothèse que la majorité des hommes d'AGRICAN soient d'origine caucasienne. Pour les

antécédents familiaux de cancer de la prostate, nous n'avions pas l'information dans le questionnaire d'inclusion, mais la question était posée dans le questionnaire de suivi, comme pour la couleur de peau, nous n'avions pas l'information pour la totalité de la population d'inclusion, mais pour les hommes ayant répondu au suivi, 13% avaient eu des antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate. En comparaison, dans l'AHS, 8,6% des hommes de la cohorte avaient des antécédents de cancer de la prostate (M. Alavanja et al., 2003). Nous avons pu prendre en compte d'autres déterminants suspectés ou avérés (tabagisme, IMC, alcool), les associations trouvées avec le cancer de la prostate après prise en compte de ces facteurs étaient inchangées (variations des valeurs de HR inférieures à 20%).

Pour le cancer de l'ovaire, plusieurs facteurs sont établis (le vieillissement, l'âge à la ménopause, l'âge aux premières règles, la prise de contraceptifs oraux, la parité, l'allaitement), nous avons retrouvé l'effet de ces facteurs comme décrit dans la littérature dans notre population d'étude, à l'exception de l'allaitement et de l'âge précoce aux premières règles. La prise en compte de ces facteurs ne modifiait pas les associations, sauf pour la prise de contraceptifs oraux, raison pour laquelle nous avons pris la décision de stratifier nos analyses sur cette variable.

Pour le cancer du sein, de nombreux déterminants sont désormais avérés (antécédents familiaux de cancer du sein, âge aux premières règles, âge à la ménopause, prise de contraceptifs oraux, traitement oestrogénique de la ménopause, parité, allaitement, niveau d'éducation, consommation d'alcool), nous avons retrouvé la majorité de ces déterminants dans notre population, à l'exception de l'allaitement. La prise en compte de ces facteurs ne modifiait pas nos associations. Mais les cancers du sein pré et post ménopause sont décrits comme des cancers différents dans la littérature, ce qui nous a amené à stratifier nos analyses sur cette variable. Nous n'avions pas dans le questionnaire d'inclusion l'information sur les antécédents familiaux de cancer du sein, cette information était disponible dans le questionnaire de suivi, mais seulement pour les femmes ayant répondu au questionnaire de suivi (N=33 874), 16% des femmes avaient déclaré avoir des antécédents familiaux au premier degré de

cancer du sein. Dans l’AHS, chez les épouses de la cohorte, 11% des femmes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein (L. S. Engel et al., 2005).

Pour les trois cancers analysés dans le cadre de cette thèse, l’activité physique est un déterminant suspecté d’être protecteur, nous n’avons pas cette information dans les questionnaires d’AGRICAN. Des études ont montré que l’activité physique était plus intense chez les personnes travaillant dans le domaine agricole. Dans nos analyses, nous comparons des agriculteurs à d’autres agriculteurs, même si les intensités d’activité physique peuvent varier d’une activité à l’autre, il y aura moins de confusion en comparant les agriculteurs entre eux. En revanche, ceci pourrait expliquer des différences observées lorsque l’on compare les agriculteurs à des personnes ne travaillant pas en agriculture.

F. Analyses

Pour les trois cancers que nous avons étudiés (prostate, sein et ovaire) leur survenue était fortement liée à l’âge. Nous avons donc utilisé un modèle semi-paramétrique de Cox avec l’âge comme échelle de temps pour nos analyses. Ceci nous a permis de prendre en compte l’effet de l’âge dans les associations estimées (Commenges et al., 1998; Thiébaud & Bénichou, 2004).

La complexité du métier d’agriculteur nous a conduit à récolter dans le questionnaire d’inclusion un très grand nombre d’informations. Pour pouvoir analyser les risques des différents cancers par rapport à ces expositions, nous avons dû réaliser de nombreuses analyses et donc de nombreux modèles statistiques. Pour chaque activité, nous avons les tâches associées ainsi que les durées, nombre d’animaux et surfaces des cultures, la même référence était utilisée pour l’analyse des variables d’une activité. Par exemple, pour la variable dichotomique élevage bovin oui/non, la référence utilisée était les agriculteurs ne réalisant pas l’élevage bovin, et la référence était la même pour toutes les tâches concernant cet élevage.

Pour prendre en compte la multiplicité des tests nous aurions pu appliquer une correction de type Bonferroni. Cette correction consiste à changer la valeur du seuil de significativité α en fonction du

nombre de tests effectués, ce qui permet d'avoir un test statistique plus strict pour étudier les associations. Cette option de correction n'a pas été effectuée dans nos analyses pour plusieurs raisons, la première étant le caractère exploratoire de nos analyses. En effet, l'objectif de nos analyses est de mettre en avant de potentielles expositions agricoles néfastes pour la santé, qu'il faudra creuser et explorer dans d'autres analyses afin de confirmer un éventuel lien. De plus, les analyses étaient réalisées sur des variables précises et pas seulement sur des variables dichotomiques. Pour chaque association observée, afin d'estimer si elle était due au hasard ou non, nous avons, pour une activité avec un effet, analysé si l'effet était confirmé par les variables de durée, de la surface ou du nombre d'animaux. Une association avec un effet-dose observé aura plus de robustesse qu'une association isolée. Afin de limiter les tests effectués, nous avons également décidé de ne pas tout analyser de manière systématique.

Nous avons réalisé des analyses en prenant en compte un temps de latence entre l'exposition et la déclaration du cancer. Nous avons calculé la latence comme l'écart entre l'année de la première exposition et l'année de diagnostic pour les cas, et de censure pour les non-cas. Nous avons trouvé dans la littérature différentes manières de calculer la latence, en effet si certaines études prennent la différence entre le diagnostic/la censure et le début de l'exposition (Frost, 2013; Zhang et al., 2019), d'autres utilisent la différence entre la date de diagnostic/censure et la fin de l'exposition (Ben Khedher et al., 2017; Świątkowska & Szeszenia-Dąbrowska, 2017). Une autre étude a utilisé une courbe de latence, avec un risque différent selon la latence prise, et défini l'exposition prolongée comme une séquence d'expositions instantanées vécues annuellement. L'effet total des expositions instantanées est calculé en faisant le total des expositions annuelles pondérées par la courbe de latence, ainsi la dose totale effective change avec l'âge de l'individu (Langholz et al., 1999). Pour le cancer de la prostate, nous avons trouvé une étude, sur le risque de cancer de la prostate en relation avec l'exposition à des fluides pour l'usinage des métaux dans l'industrie automobile avec différents temps de latence, et il apparaissait un temps de latence de 25 ans pour observer une augmentation de risque de cancer de la prostate (Agalliu et al., 2005). Nous avons donc fait des analyses avec 20 ans de latence

pour le cancer de la prostate et l'utilisation d'insecticides organochlorés. Pour les herbicides chloroacétanilides, la famille chimique est relativement récente et pour certaines molécules, autorisées dans les années 2000, nous étions trop proches de l'exposition pour voir un effet.

G. Valeurs manquantes

Les données de la cohorte AGRICAN ont été récoltées par auto-questionnaire, que ce soit pour l'histoire professionnelle, sociodémographique ou reproductive. C'est un mode de recueil qui permet de récolter un grand nombre d'informations en laissant le sujet prendre le temps de remplir son questionnaire lui-même. C'est aussi une méthode qui peut avoir des limites, puisque les données sur l'historique professionnel peuvent faire appel à la mémoire, pour des activités et tâches faites loin dans le passé il peut être difficile de se souvenir de données précises comme les années, nombre d'animaux d'élevage ou surfaces cultivées. Il peut également y avoir des soucis de compréhension des questions du questionnaire, puisqu'il n'y a pas d'aide d'une tierce personne pour le remplissage.

Ce sont les raisons pour lesquelles certaines variables, en particulier les variables les plus précises ont des taux de valeurs manquantes assez élevés, c'est notamment le cas sur les années de début et de fin de tâches, ainsi que sur les nombres d'animaux d'élevage et les surfaces cultivées pour lesquelles on retrouve 40% à 70% de valeurs manquantes. Les données manquantes étaient généralement plus fréquentes chez les personnes les plus âgées, et certaines tâches, concernant plutôt les hommes, comme l'utilisation de pesticides étaient moins bien remplies par les femmes (50% de données manquantes).

Les analyses ont été réalisées en « complete case », excluant les sujets pour lesquelles les données étaient incomplètes pour les variables incluses dans le modèle. Ce type d'analyse peut entraîner un souci de biais de sélection si les valeurs manquantes ne sont pas manquantes complètement dues au hasard. Afin de tenter de résoudre ce problème de données manquantes, une solution pourrait être de réaliser une imputation multiple sur les valeurs manquantes. Nos données étant des données imbriquées, l'imputation multiple est relativement complexe à mettre en place. Au sein de la cohorte,

une analyse sur les activités d'élevages et le risque de cancer du poumon a été réalisée avec et sans données imputées, et les résultats obtenus après imputation des variables tabagisme, statut agricole, exposition à l'élevage bovin (oui/non) et durée d'exposition ne montraient pas de changements d'association (Tual et al., 2017).

Afin de limiter les données manquantes pour le questionnaire de suivi, des appels aux personnes ayant renvoyé leur questionnaire avec des valeurs manquantes ont été effectués, afin de récupérer des informations et permettre une meilleure complétion du questionnaire.

Partie 2. Discussion des résultats sur le cancer de la prostate

A. Résumé des résultats

Concernant les facteurs sociodémographiques, le risque de cancer de la prostate augmente avec l'âge, il était aussi plus élevé pour les hommes en couple et pour les hommes consommant de l'alcool. Le risque de cancer de la prostate était plus faible pour les hommes obèses (IMC>30) et pour les hommes ayant déjà fumé, sans effet différent selon le nombre de paquet-année fumé ou le nombre de cigarettes.

Concernant les activités agricoles, parmi les tâches transversales à différents élevages, nous avons mis en évidence une élévation du risque de cancer de la prostate pour la tâche de soin des animaux et une augmentation de risque pour la tâche de désinfection des locaux. Le risque de cancer de la prostate était plus élevé chez les éleveurs de bovins, comparé aux autres agriculteurs, ce risque était plus élevé pour les 5 tâches présentes en élevage de bovins (soins des animaux, traite, traitement insecticide, désinfection des locaux et désinfection du matériel de traite). Le risque était également plus élevé pour les hommes faisant de l'élevage de bovins pendant plus de 40 ans, et pour les tâches de traite, de traitement insecticide et de désinfection des locaux. L'analyse de l'effet du travail en élevage bovin par décennie a fait apparaître un risque de cancer de la prostate plus fort de l'élevage bovin dans les années 1950 et 1960 et moins prononcé pour les décennies les plus récentes, c'était également le cas pour l'ensemble des 5 tâches. Les autres activités d'élevage n'étaient pas associées au risque de cancer de la prostate.

Pour les cultures, parmi les tâches transversales (traitement de semences et utilisation de pesticides) seul le traitement de semences montrait une légère augmentation de risque de cancer de la prostate. Nous avons également retrouvé un risque de cancer de la prostate plus élevé pour les hommes impliqués dans les cultures de prairies, en particulier pour ceux qui faisaient les foins sur plus de 60 hectares, des risques étaient également retrouvés pour les hommes impliqués dans les cultures de tabac, de blé et en arboriculture. Les hommes impliqués dans les cultures de prairies étaient souvent également impliqués en élevage bovin, en effet, ces deux activités étaient fortement liées l'une à

l'autre, après ajustement sur l'élevage bovin, le risque lié à la culture de prairie se maintenait, de même que lorsque les éleveurs bovins étaient retirés de la référence. Le risque de cancer de la prostate était plus élevé pour les hommes impliqués dans la culture de tournesol, en particulier pour les tâches de semis, l'utilisation de pesticides et la récolte pendant plus de 30 ans. Un risque plus faible de cancer de la prostate était observé chez les viticulteurs, mais ce risque disparaissait en retirant les éleveurs de bovins de la référence (HR=0,99 [0,88-1,12]).

L'utilisation d'insecticides organochlorés dans leur ensemble n'a globalement pas été associée au risque de cancer de la prostate. Cependant, nous avons observé une augmentation du risque de cancer de la prostate pour les hommes exposés à l'aldrine, au chlordane ou à l'heptachlore pendant plus de 40 ans. Le risque était également augmenté pour les hommes avec les scores d'exposition les plus élevés à l'aldrine, l'HCH, l'heptachlore et au dicofol. L'âge à la première exposition (avant 20 ans) augmentait le risque de cancer de la prostate pour 6 matières actives (HCH, aldrine, chlordane, heptachlore, metoxychlore et lindane). L'utilisation d'HCH, de DDD, DDT, chlorobenzilate et chloropropylate dans les années 50 montrait un risque plus élevé de cancer de la prostate qu'une utilisation dans les années plus récentes.

L'utilisation d'herbicides chloroacétanilides n'était pas associée au risque de cancer de la prostate. Nous avons pu montrer certaines associations avec des molécules particulières. Des associations inverses ont été trouvées pour les hommes avec des scores d'exposition moyen pour le diméthachlore, le métolachlore et l'alachlore. On observait également des risques augmentés pour les hommes avec des scores d'exposition plutôt faibles à l'alachlore, au métolachlore, et avec des scores d'exposition moyens pour le napropamide.

B. Comparaison à la littérature

Pour les deux autres facteurs avérés que sont les antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'origine ethnique, nous n'avons pas pu les explorer car ces deux variables n'étaient pas disponibles dans le questionnaire d'inclusion. Ces informations complémentaires sont maintenant disponibles

grâce aux données du questionnaire de suivi, comme la déclaration des antécédents familiaux de cancers, et la couleur de peau, qui nous permettrons de veiller à ce qu'il n'y ait pas de confusion dans les futures analyses. Cependant, 96% des hommes de la cohorte avaient un lieu de naissance en France métropolitaine, ce qui suggère pour la majorité d'entre eux une origine caucasienne, il est donc vraisemblable de penser qu'il n'y a pas de confusion dû à la non prise en compte de l'origine ethnique. Nous avons trouvé que les personnes obèses avaient un risque plus faible de cancer de la prostate. Dans la littérature, le lien entre l'IMC et le cancer de la prostate n'est pas clairement établi, certaines méta-analyses retrouvaient un risque de cancer de la prostate plus élevé avec un IMC plus élevé (MacInnis & English, 2006; Renehan et al., 2008), ces méta-analyses étaient généralistes et s'intéressaient à tous les cancers, de plus l'association trouvée était relativement faible. Une autre plus récente ne retrouvait pas d'association, sauf pour les cancers de la prostate agressif (Harrison et al., 2020). Cette méta-analyse mettait également en évidence une association inverse entre le taux de PSA et l'IMC, le taux de PSA des personnes obèses serait plus faible que chez les personnes avec un IMC normal, ce qui pourrait expliquer les différences de risques trouvés selon les études. Nous avons mis en évidence dans notre population une relation inverse entre tabagisme et cancer de la prostate, la relation entre tabagisme et cancer de la prostate ne fait pas consensus dans la littérature, une revue systématique et méta-analyse récente a trouvé une association inverse entre tabagisme et cancer de la prostate, cette relation inverse n'était pas clairement expliquée (Islami et al., 2014). Le CIRC a conclu à l'absence de lien entre le cancer de la prostate et la consommation d'alcool, cependant, certaines méta-analyses mettaient en avant une augmentation de risque de cancer de la prostate avec la consommation d'alcool (Hong et al., 2020; Rota et al., 2012).

Dans l'article publié en 2016 sur le risque de cancer de la prostate en fonction des activités et tâches agricoles dans AGRICAN, avec une date de point en 2009, une augmentation de risque avait été trouvée pour les éleveurs bovins, notamment pour les hommes réalisant le traitement insecticide des bovins, avec une relation dose-effet pour le nombre de bovins traités, pour les cultivateurs dans les prairies, notamment pour les hommes réalisant les tâches de foin, avec une relation dose-effet pour

les surfaces cultivées et pour les arboriculteurs, notamment pour l'utilisation de pesticides sur plus de 25 hectares (Lemarchand et al., 2016). Avec un suivi supplémentaire de 8 ans, nous avons pu identifier 2 982 cas de cancers de la prostate incidents supplémentaires. Nous avons retrouvé un risque plus élevé de cancer de la prostate chez les éleveurs bovins et pour toutes les tâches effectuées en élevage bovin, chez les cultivateurs en prairies, en particulier ceux faisant les foins et également chez les arboriculteurs. Nous avons également trouvé de nouvelles associations, notamment un risque augmenté avec la culture de tournesol et les tâches de semis, d'utilisation de pesticides et de récolte et diminué avec la viticulture, qui était déjà associée à une diminution de cancers de la prostate mais de façon non statistiquement significative dans les analyses précédentes.

Peu d'études ont été faites sur les secteurs de production en agriculture ou sur les tâches précises effectuées. L'implication en élevage bovin a été associée à un risque augmenté de cancers de la prostate dans l'autre grande cohorte en milieu professionnel agricole, l'AHS (RR=1,10 [0,98-1,20], n=755 cas) (Beane Freeman et al., 2012). Le soin d'animaux en élevage de bovins avait aussi été étudié dans une cohorte historique, sans association avec le cancer de la prostate (OR=0,94 [0,27-3,23]) (van der Gulden et al., 1995). Une étude cas-témoins a montré un risque diminué de cancers de la prostate lié à l'élevage bovin, mais avec un très faible nombre de cas exposés (OR=0,37 [0,15-0,92], n=6) (Krstev, Baris, Stewart, Dosemeci, et al., 1998), une autre étude cas-témoins trouvait le résultat inverse, avec une augmentation du risque de cancer de la prostate pour l'élevage bovin lait, sans que le nombre de cas exposés soit indiqué dans la publication (OR=1,41 [1,02-1,96]) (Reif et al., 1989). L'utilisation d'insecticides sur bovin a été retrouvé comme facteur de risque de cancer de la prostate, en particulier dans les années 1950 et 1960. Dans ces années étaient beaucoup utilisés les insecticides organochlorés, notamment pour les bains d'insecticides sur les moutons. D'autres insecticides ont été liés au cancer de la prostate en utilisation sur les animaux d'élevages, comme la perméthrine, associée au cancer de la prostate dans l'AHS (RR=1,38 [1,01-1,89]) (M. Alavanja et al., 2003). Une revue de la littérature de Van der Gulden et al. avait évoqué également une association entre exposition aux animaux d'élevage et risque de cancer de la prostate. Les pistes envisagées pour expliquer ce risque

étaient l'exposition aux virus, aux bactéries ou aux champignons animaux. D'autres hypothèses étaient également évoquées sur les habitudes alimentaires, les éleveurs de bovins mangeraient probablement plus de viande, d'œufs et boiraient plus de lait, la consommation de graisses animales pourraient renforcer leur risque de cancer de la prostate (Van Der Gulden & Vogelzang, 1996).

Une augmentation de risque de cancer de la prostate a également été mis en évidence pour certaines cultures comme les prairies, l'arboriculture ou la culture de tournesol, dont la tâche d'utilisation de pesticides. Cette augmentation de risque liée à l'utilisation de pesticides a été retrouvée dans plusieurs méta-analyses dans la littérature (Van Maele-Fabry & Willems, 2003, 2004; Lewis-Mikhael et al., 2016; Krstev & Knutsson, 2019). Par ailleurs, une diminution de risque en lien avec la viticulture avait été observée dans une précédente analyse (Lemarchand et al., 2016) que nous avons confirmée (HR=0,92 [0,86-0,99]). Cette association, pourrait être due au fait que la viticulture et l'élevage bovin sont très peu corrélés, et que beaucoup d'éleveurs bovins soient dans la référence lorsque l'on étudie l'association avec la viticulture. En effet cette association inverse disparaît quand on utilise comme référence les non agriculteurs (HR=1,00 [0,90-1,11]). Cette relation inverse n'est pas retrouvée dans la littérature (Settimi et al., 2001; Bouchardy et al., 2002), mais le lien entre la viticulture et le cancer de la prostate a été peu étudié.

L'association entre cancer de la prostate et **insecticides organochlorés** (DDE, DDT, hexachlorobenzène, oxychlorane, transnonachlore, heptachlore, lindane) a fait l'objet d'une méta-analyse en 2016, qui a trouvé une augmentation de risque pour le DDT (MRR=1,30 [0,94-1,67], 3 études), l'heptachlore (MRR=1,34 [0,48-2,20], 2 études) et le lindane (MRR=1,56 [0,82-2,29], 3 études) (Lewis-Mikhael et al., 2015). Une autre méta-analyse a étudié des facteurs de risques professionnels (pesticides, organochlorés, chromium, travail posté, personnel de vol, activité physique, agriculture, organophosphorés, carbamates, triazines...) en lien avec le cancer de la prostate. Cette étude n'a pas trouvé d'association entre le cancer de la prostate et l'exposition aux organophosphorés (MRR=0,98 [0,87-1,11]), aux carbamates (MRR=1,05 [0,89-1,24]) ou aux herbicides triazines (MRR=1,02 [0,92-

1,14]) et a trouvé une augmentation de risque lié à l'utilisation d'insecticides organochlorés (MRR=1,08 [1,03-1,14]) (Krstev & Knutsson, 2019). Un résumé de ce que nous avons observé et de ce qui a été trouvé dans la littérature épidémiologique sur le cancer de la prostate et les insecticides organochlorés est présenté dans le Tableau 52.

L'aldrine et la **dieldrine** sont deux pesticides très proches, puisque l'aldrine est rapidement dégradée en dieldrine dans l'environnement et dans le corps (*Figure 75*). Ces deux pesticides ont été classés cancérogènes probables pour l'homme par le CIRC sans précision pour quels types de cancers (IARC vol.117, 2019). Ils ont été utilisés dans les années 50 et 60 avant d'être interdits en agriculture dans les pays riches dans les années 1970. L'exposition professionnelle à l'aldrine a été associée à une augmentation de risque de cancer de la prostate dans l'AHS (OR=1,32 [1,09-1,60], n=207) (M. Alavanja et al., 2003), mais avec 3 ans de suivi supplémentaire, l'association n'était plus observée (OR=1,00 [0,90-1,20], n=323) (Purdue et al., 2007). Le risque de cancer de la prostate agressif était augmenté pour les hommes les plus exposés dans l'AHS, de même pour les hommes avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate (Koutros et al., 2013). Mais dans une étude cas-témoins au Canada, utilisant une matrice emploi-exposition, l'exposition à l'aldrine n'augmentait pas le risque de cancer de la prostate avec 8 cas exposés (OR=0,99 [0,44-2,27]) (Band et al., 2011). Pour la dieldrine, aucune association n'a été observée ni dans l'AHS (RR=0,90 [0,70-1,10] ; RR=1,39 [0,65-2,94] respectivement) (Purdue et al., 2007; Koutros et al., 2013), ni dans l'étude cas-témoins Canadienne (OR=0,94 [0,36-2,44]) (Band et al., 2011). Et une association inverse a été observée entre la concentration sérique en dieldrine et le risque de cancer de la prostate dans une étude cas-témoins aux USA (OR=0,28 [0,09-0,88]) (Ritchie et al., 2003).

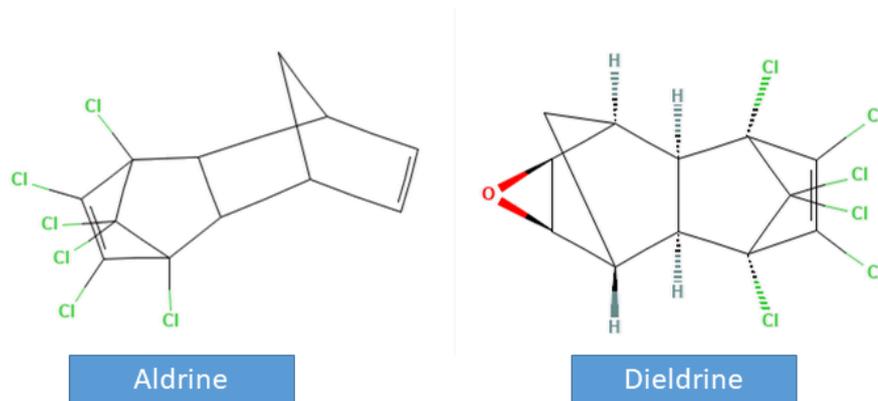


Figure 75 - Formules développées des molécules aldrine et dieldrine (PubChem)

Le **DDD** et le **DDT** sont très liés, le DDD étant un métabolite du DDT, tout comme le DDE (*Figure 76*). Ils ont été utilisés en agriculture dans les années 1950 et 1960 avant d’être également interdits dans les années 1970, notamment à cause de leur bioaccumulation et persistance dans l’environnement. Le DDT a été classé par le CIRC comme cancérogène probable pour l’homme en 2016 (IARC vol.113, 2016). Nous n’avons pas trouvé d’études épidémiologiques sur le risque de cancer de la prostate en lien avec l’utilisation de DDD, mais des résultats ont été publiés sur le lien entre cancer de la prostate et l’utilisation de DDT. L’utilisation de DDT a été associée au cancer de la prostate dans une méta-analyse reprenant les résultats de 3 études (Lewis-Mikhael et al., 2015). L’exposition au DDT qualifiée comme élevée à partir des données de leur matrice emploi-exposition a été associée au cancer de la prostate dans une étude cas-témoins en Colombie Britannique (OR=1,68 [1,04-2,70], n=30 cas) avec une tendance significative pour le score d’exposition (p-tendance=0,03) (Band et al., 2011). L’exposition au DDT a été associée au cancer de la prostate dans l’AHS dans une première publication en 2007 (RR=1,20 [1,00-1,40], n=517) (Purdue et al., 2007), et dans une analyse plus récente de l’AHS sur le cancer de la prostate agressif mais uniquement pour le quartile le plus exposé, pour l’exposition cumulée au cours de la vie (RR=1,30 [0,94-1,80], n=46) (Koutros et al., 2013). Le DDT a également été associé à une augmentation de risque de cancer de la prostate dans deux études cas-témoins, une étude Italienne (OR=2,10 [1,20-3,80], n=20) (Settimi et al., 2003). Le DDT et ses métabolites peuvent jouer sur les récepteurs à androgènes (Lemaire et al., 2004), et avoir une activité estrogénique (Soto

et al., 1995), pouvant jouer un rôle dans le développement et la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate.

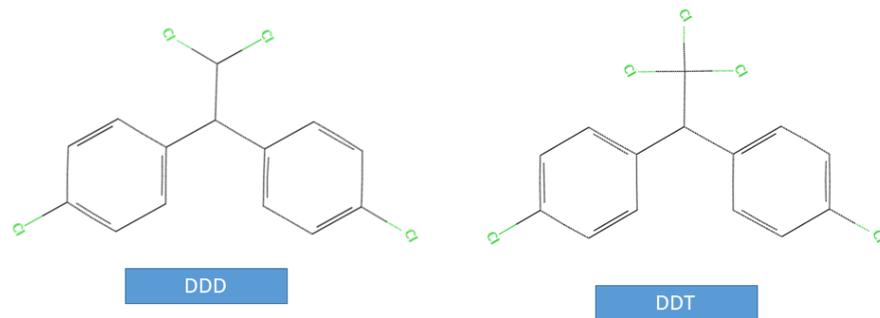


Figure 76 - Formules développées des molécules DDD et DDT (PubChem)

L'hexachlorocyclohexane (**HCH**) est un composé de plusieurs isomères, dont le plus connu, le γ -HCH aussi appelé lindane, a été utilisé en agriculture et en élevages mais également chez l'homme en traitement de la gale et traitement anti-poux. L'HCH et le lindane ont été beaucoup utilisés dans les années 1940, l'HCH a été interdit dans les années 1970, alors que le lindane a continué d'être utilisé en agriculture jusqu'en 1998. L'HCH et ses isomères ont été classés comme possiblement cancérogènes par le CIRC (2B) en 1987, alors que le lindane a été classé cancérogène avéré (1) en 2015 pour les lymphomes (IARC vol.113, 2016). Le **lindane** a été associé à une augmentation de risque non significative pour le cancer de la prostate dans un contexte professionnel dans une méta-analyse (Lewis-Mikhael et al., 2015). L'exposition au lindane a été associée à un doublement de risque de cancer de la prostate agressif pour le plus haut quartile d'exposition et chez les hommes avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate dans l'AHS (RR=1,24 [0,77-2,00], n=19) (Koutros et al., 2013). D'après une étude cas-témoins Canadienne, l'exposition au lindane était associée à un risque augmenté de cancer de la prostate (OR=1,47 [0,94-2,29], n=33 cas), et associée à un doublement de risque pour les personnes avec l'indice d'exposition le plus élevé (OR=2,02 [1,15-3,55], n=23 cas) (Band et al., 2011). Une autre étude cas-témoins, conduite en Californie a conclu à une augmentation de risque en lien avec les personnes exposées au plus haut quartile d'exposition au lindane (OR=2,37 [1,22-4,61], n=33) avec un effet-dose significatif (p-tendance=0,003) (Mills & Yang, 2003).

D'autres insecticides organochlorés ont également été étudiés en lien avec le cancer de la prostate dans la littérature épidémiologique. Le **chlordan**e, n'a pas été associé, dans le cadre d'une utilisation professionnelle, au cancer de la prostate dans l'AHS (Koutros et al., 2013) ou dans une étude cas-témoins Canadienne (Band et al., 2011). En revanche, l'exposition au chlordan dans le cadre d'une exposition environnementale a été associée au cancer de la prostate, dans une étude cas-témoins en Suède. Dans cette étude cas-témoins en population générale, des analyses de concentration en polluants organiques persistants ont été effectués sur des prélèvements de tissus graisseux (Hardell et al., 2006). L'exposition à l'**heptachlore** n'a pas montré d'augmentation de risque de cancer de la prostate dans l'AHS dans la première publication sur le cancer de la prostate et les insecticides organochlorés (Purdue et al., 2007), ni dans l'analyse la plus récente pour les cancers de la prostate agressifs (Koutros et al., 2013). L'exposition à l'heptachlore a également été étudiée dans 3 études cas-témoins, deux pour des expositions professionnelles et une pour une exposition environnementale. Une étude cas-témoins menée aux USA, qui a étudié l'exposition environnementale à l'heptachlore par un dosage d'organochlorés dans le sang, n'a pas montré d'association avec le cancer de la prostate (Ritchie et al., 2003). Pour l'exposition professionnelle, une ne trouvait pas d'association entre cancer de la prostate et exposition à l'heptachlore (OR=0,72 [0,26-2,01], n=5 cas) mais elle était basée sur un très faible nombre de cas exposés (Band et al., 2011), l'autre trouvait une association significative pour le plus haut quartile d'exposition (OR=2,01 [1,12-3,60], n=37) avec un effet dose significatif (p-trend=0,003)(Mills & Yang, 2003). L'**endosulfan** est une molécule autorisée dans les années 1960 et encore utilisée dans les années 2000, elle n'a pas été associée au cancer de la prostate agressif dans la dernière publication de l'AHS sur ce sujet (HR=0,78 [0,51-1,17], n=25) (Pardo et al., 2020). Cette molécule a été associée au risque de cancer de la prostate dans l'étude cas-témoins canadienne (OR=1,52 [1,00-2,29], n=39 cas) sans effet différent chez les personnes peu et hautement exposées (Band et al., 2011). Le **toxaphene** a été étudié dans l'AHS mais n'a pas été associé au risque de développer un cancer de la prostate (Purdue et al., 2007; Koutros et al., 2013). Enfin, le **dicofol**, qui est lui aussi un acaricide organochloré utilisé jusque dans les années 2000, a été étudié dans deux études

cas-témoins, une aux USA et une en Italie, il n'a pas été associé au cancer de la prostate dans la première (OR=1,09 [0,65-1,83], n=37) (Mills & Yang, 2003). Dans la seconde, le **dicofol et le tétradifon** étant souvent utilisés ensemble comme acaricide sur différentes cultures à partir des années 1960, ils ont été étudiés en association, et leur utilisation était associée à une augmentation de risque de cancer de la prostate (OR=2,80 [1,50-5,00], n=22) et plus particulièrement chez les personnes ayant utilisé ce mélange de pesticides pendant plus de 15 ans (OR=3,00 [1,30-7,00], n=10) (Settimi et al., 2003).

Nous avons mis en évidence une augmentation de risque de cancer de la prostate dans le cadre d'une exposition précoce (avant 20 ans) qui suggère l'importance de certaines fenêtres d'exposition, ceci n'ayant pas été, à notre connaissance, précédemment étudié dans le cadre de l'utilisation de pesticides et du cancer de la prostate.

Tableau 52 - Tableau récapitulatif des résultats sur le cancer de la prostate et l'exposition aux organochlorés et comparaison avec la littérature – AGRICAN 2005-2017

Molécules	Nos résultats	AHS	Autres études	Méta-analyse
Aldrine	Score Durée	(Koutros 2013)	— (Band, 2011)	
Chlordane	Durée	— (Koutros, 2013)	(Hardell, 2006) — (Band, 2011)	
Dieldrine	—	— (Purdue, 2007)	— (Ritchie, 2003;Band, 2011)	
HCH	Score Années 50			
Heptachlore	Score Durée	— (Purdue, 2007)	— (Ritchie, 2003;Band, 2011) (Mills, 2003)	(Lewis-Mikhael, 2015)
DDD	Années 50/60			
DDT	Score Années 50	(Purdue, 2007) (Koutros, 2013)	(Setimi, 2003) (Band, 2011)	(Lewis-Mikhael,2015)
Metoxychlore	—			
Lindane	—	(Koutros, 2013)	(Mills, 2003) (Band, 2011)	(Lewis-Mikhael, 2015)

Endosulfan	—	— (Pardo, 2020)	 (Band , 2011)	
Toxaphene	—	— (Purdue, 2007 ; Koutros 2013)		
Chlorfénéthol	—			
Chlorobenzilate	Durée  Années 50 			
Chloropropylate	Années 50 			
Dicofol	Score  Durée 		 (Setimi, 2003) — (Mills, 2003)	
Bromopropylate	—			
Organochlorés sans distinction	—	— (Purdue, 2007)		

Les **chloroacétanilides** sont des herbicides d'apparition plus récent, pour la plupart, que les organochlorés. Certaines molécules comme le flufenacet, le dimethenamid-p et l'acetochlore ont été homologuées peu d'années avant la période d'inclusion dans la cohorte agrican (début d'utilisation dans les années 2000), l'exposition à ces molécules était donc assez récente par rapport à la date de diagnostic des cas, il est donc difficile d'imaginer détecter un effet de ces molécules en lien avec le développement d'un cancer de la prostate compte tenu de la latence de ce cancer.

L'**alachlore** est l'herbicide chloroacétanilide le plus anciennement autorisé en France selon la matrice PESTIMAT avec un début d'utilisation en 1970. Il a été classé comme cancérigène probable par l'US-EPA et comme suspecté d'induire le cancer par l'ECHA, mais n'a pas été évalué par le CIRC. Une étude sur les travailleurs dans des usines de fabrication n'a pas montré de lien entre l'exposition à l'alachlore et le risque de cancer de la prostate (SIR=115 [31-295], n=4) (J. F. Acquavella et al., 2004). Dans l'AHS, l'exposition à l'alachlore n'a pas été associé au risque de cancer de la prostate (RR=1,03 [0,89-1,18]), ou au cancer de la prostate agressif (RR=0,94 [0,87-1,01] (Lerro et al., 2018). L'étude cas-témoins conduite en Colombie Britannique, n'a pas non plus retrouvé d'association entre l'exposition à l'alachlore et le risque de cancer de la prostate (OR=1,31 [0,54-3,15, n=8 cas] (Band et al., 2011).

Le **métolachlore** est également un des herbicides les plus anciens de cette famille. Il a été classé comme non cancérigène pour l'homme par l'EPA et n'a pas été classé ni par l'ECHA ni par le CIRC. Une publication de l'AHS a été publiée sur le risque de cancer en lien avec l'exposition au métolachlore, aucune association n'a été trouvée pour le cancer de la prostate (RR=0,89 [0,72-1,10]) (Silver et al., 2015). Une étude cas-témoins en Colombie Britannique a également étudié le lien entre cancer de la prostate et exposition au métolachlore et aucune association n'a été mise en évidence (OR=1,43 [0,55-3,73], n=7 cas) (Band et al., 2011).

Les autres molécules d'herbicides chloroacétanilides n'ont pas fait l'objet d'analyses dans l'AHS. Le **napropamide** a été classé comme non cancérigène pour l'homme par l'EPA, il n'a pas été évalué par

l'ECHA ou par le CIRC. Le **métazachlore** a été classé suspecté de causer le cancer par l'ECHA et n'a pas été évalué par l'EPA ou par le CIRC.

Des études chez l'animal ont montré des risques de tumeurs nasales chez le rat en lien avec l'exposition à l'**acétochlore** (Ashby et al., 1996), mais ces résultats n'étaient pas transposables chez l'homme en raison des caractéristiques différentes des cellules nasales chez le rat et chez l'homme. Des risques de tumeurs digestives en lien avec l'exposition à l'alachlore ont été documentés chez le rat mais ce risque n'était pas transposable chez l'homme à des niveaux d'exposition pertinents (Furukawa et al., 2014).

Nous n'avons pas connaissance d'autres études épidémiologiques ayant exploré le risque de cancer de la prostate en lien avec l'utilisation d'herbicides chloroacétanilides.

Partie 3. Discussion des résultats sur le cancer du sein et le cancer de l'ovaire

A. Cancer de l'ovaire

I. Résumé des résultats

Dans nos analyses, nous avons retrouvé une association entre le risque de cancer de l'ovaire et différents déterminants établis de ce cancer. Ainsi, le vieillissement évidemment, le statut ménopausique et un âge plus tardif de la ménopause, étaient associés à un risque augmenté de cancers de l'ovaire. Par contre, la prise de contraceptifs oraux diminuait le risque de ce cancer, en particulier pour les femmes en ayant utilisé plus de 10 ans. De la même façon, les femmes ayant eu des enfants avaient un risque diminué de cancer de l'ovaire. En revanche il n'y avait pas d'association entre le risque de cancer de l'ovaire et l'allaitement.

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le métier d'agricultrice et le risque de cancer de l'ovaire. En revanche, le fait d'habiter sur une ferme avec un élevage porcin (HR=0,75 [0,53-1,07]) ou cultivant des céréales (HR=0,67 [0,49-0,93]) pendant la première année de vie diminuait le risque de cancer de l'ovaire. Notre population est composée essentiellement de femmes qui n'utilisent pas de contraceptifs oraux (65,6%). Nous n'avons pu tester l'effet que de 5 activités agricoles chez les femmes utilisant une contraception orale et sans mettre en avant d'associations avec le cancer de l'ovaire. L'essentiel de nos résultats s'est donc concentré chez les femmes n'ayant pas utilisé de contraceptifs oraux. Nous avons ainsi observé une augmentation de risque chez les éleveuses de porcs, en particulier pour celles élevant plus de 15 porcs, et également chez les éleveuses de plus de 45 volailles ainsi que chez les femmes traitant les semences de pommes de terre et de betteraves et celles impliquées dans les cultures céréalières et en arboriculture. Enfin, un risque diminué de cancer de l'ovaire a été observé pour la culture de maïs, pour les tâches de semis et de récolte. Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'exposition indirecte aux trois herbicides triazines étudiés et le risque de cancer de l'ovaire, malgré une valeur de risque légèrement supérieure à 1 pour l'atrazine (HR=1,13 [0,71-1,77]) et la cyanazine (HR=1,16 [0,67-1,99]).

II. Comparaison à la littérature

Facteurs hormonaux :

La majorité des déterminants du cancer de l'ovaire décrits dans la littérature ont été retrouvés dans nos analyses. La parité associée négativement au cancer de l'ovaire comme l'a montré Sung et al en 2016 dans une méta-analyse avec un méta-risque de 0,46 basé sur 32 études a bien été retrouvé dans nos analyses. De même, le risque de cancer de l'ovaire était diminué chez les femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux, avec un effet de la durée du traitement, cette association est largement documentée dans la littérature (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2008). Par ailleurs, une augmentation de risque de cancer de l'ovaire était observée pour un âge avancé à la ménopause, ce risque était également observé dans la littérature, notamment dans une étude sur un consortium de 21 cohortes (Wentzensen et al., 2016). Pour l'âge aux premières règles, nous avons observé comme attendu (Schüler et al., 2013), un risque moins élevé de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant eu leurs règles entre 12 et 14 ans comparativement à celles les ayant eu avant 12 ans. Cependant, nous avons observé une augmentation de risque de cancer de l'ovaire chez les femmes avec un âge aux premières règles de plus de 14 ans. En revanche, d'autres facteurs de risque établis n'ont pas été confirmés dans notre population (traitement hormonal de la ménopause, allaitement), principalement en raison des limites des informations collectées à l'inclusion pour ces facteurs. Nous avons tout de même observé une légère augmentation de risque de cancer de l'ovaire en lien avec le traitement hormonal de la ménopause (HR=1,06 [0,77-1,47]), mais l'information collectée était uniquement qualitative sans notion de durée, ni de période ni de type de médicaments prescrits. Dans le questionnaire de suivi, les femmes ont pu répondre à des questions supplémentaires sur la durée du traitement hormonal contre la ménopause et si le traitement était en cours, l'analyse de ces données pourra nous permettre par la suite de préciser la relation entre cette variable et le risque de cancer de l'ovaire dans notre population afin de mieux la prendre en compte.

Concernant l'allaitement, nous avons retrouvé une légère diminution de risque (HR=0,93 [0,69-1,24]), sans observer d'effet de la durée totale d'allaitement (toutes grossesses confondues).

Ainsi les déterminants majeurs que sont la prise de contraceptifs oraux et la parité ont bien été retrouvés avec qui plus est une interaction entre la prise de contraceptifs oraux et l'activité professionnelle agricole nous incitant à stratifier toutes nos analyses.

Tabagisme :

Nous n'avons pas observé d'association entre tabagisme et cancer de l'ovaire dans notre population d'étude. Or, le CIRC a classé le tabagisme comme facteur de risque avéré pour les tumeurs mucineuses de l'ovaire (IARC, vol E, 2012b). Ces tumeurs ovariennes sont cependant très rares. Ainsi, sur les 262 cancers de l'ovaire inclus dans nos analyses, nous comptons uniquement 6 cas de tumeurs de l'ovaire mucineuses. Le lien entre tabagisme et les autres sous-types de cancer de l'ovaire n'est pas encore établi (Santucci et al., 2019).

Facteurs professionnels agricoles :

Très peu d'études existent sur le lien entre cancer de l'ovaire et le travail dans le domaine agricole. En effet, la majorité des études réalisées sur le domaine agricole étaient basées sur des populations d'hommes, et celles réalisées sur une population de femmes sont plus rares et s'intéressent plutôt à des cancers plus fréquents comme le cancer du sein, souvent par manque d'effectifs pour les cancers plus rares comme le cancer de l'ovaire.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le risque de cancer de l'ovaire et le travail dans le domaine agricole. Cette conclusion n'est pas en désaccord avec la littérature peu abondante sur le sujet et qui fournit des résultats assez contradictoires. Ainsi, une étude de cohorte conduite dans les pays Nordiques trouvait une association inverse entre le travail d'agricultrice (SIR=0,93 [0,24-0,88]) (E. Pukkala et al., 2009), alors qu'une autre étude Suédoise trouvait une augmentation de risque chez les travailleuses agricoles (SIR=1,19 [0,90-1,60]) (Shields et al., 2002), et qu'une autre étude de cohorte

rétrospective Canadienne ne retrouvait pas d'association entre le métier d'agricultrice et le risque de cancer de l'ovaire (HR=0,99 [0,79-1,23]) (Kachuri et al., 2017).

En ce qui concerne les activités et tâches agricoles, nous avons observé une association dans notre population chez les femmes élevant des porcs ou des volailles, en particulier pour la tâche de soins des animaux. Le risque accru observé pour l'élevage porcin était similaire selon les périodes particulières d'exposition au cours de la vie (autour de la puberté ou de la ménopause). La littérature portant sur la relation entre contact avec les animaux d'élevage et risque de cancer de l'ovaire est rare, une seule étude de cohorte historique menée en Norvège a montré un risque accru de cancer de l'ovaire pour l'élevage de volailles (RR=1,52 [1,07-2,17]) sans information sur les tâches effectuées (Kristensen et al., 1996).

Parmi les 13 cultures et tâches associées étudiées, un risque accru de cancer de l'ovaire a été observé chez les arboricultrices, en particulier chez les femmes ayant travaillé moins longtemps dans ce secteur agricole, avec un risque doublé chez les femmes effectuant la récolte depuis moins de 20 ans et sur les plus petites surfaces. Aucune autre étude n'a rapporté de tels résultats concernant l'arboriculture. Un risque accru de cancer de l'ovaire a été détecté chez les femmes effectuant le traitement des semences de pommes de terre ou de betteraves. Ces observations reposent sur un petit nombre de cas exposés, sept pour les pommes de terre et cinq pour les betteraves, deux d'entre elles ayant à la fois traité des semences de pommes de terre et de betteraves. Les semences ont été principalement traitées par des fongicides et des insecticides mais les types de molécules utilisées sont mal connues et PESTIMAT ne fournit pas d'information sur les probabilités, fréquences et intensités pour ce type d'usage. Nous n'avons donc pas d'information dans la littérature sur les niveaux d'exposition lorsque les agriculteurs effectuent de telles tâches et nous n'avons pas d'hypothèse pour expliquer pourquoi cette augmentation du risque pourrait être observée pour le traitement des semences de ces cultures et pas pour les autres cultures (maïs, blé/orge) pour lesquelles nous n'observons pas d'augmentation du risque.

De façon originale, nous avons observé une association inverse avec le fait de résider sur une exploitation agricole élevant des porcs ou cultivant des céréales. A notre connaissance, une seule étude cas-témoins menée en Californie a observé une diminution du risque de cancer de l’ovaire (OR=0,84 [0,59-1,21]) chez les femmes nées dans une ferme, sans distinction sur le type d’activités agricoles dans ces fermes (Young et al., 2005). Cette association inverse avait déjà été observée dans AGRICAN, pour le cancer du poumon avec une hypothèse du rôle protecteur d’une exposition précoce aux endotoxines (Tual et al., 2017). De manière intéressante, une cohorte d’ouvriers du textile en Chine, a observé une association inverse entre l’exposition aux endotoxines et le cancer de l’ovaire, mais uniquement avec une latence de 20 ans entre l’exposition et le diagnostic de cancer (Wernli, Ray, et al., 2008).

Nous avons réalisé un travail spécifique sur l’estimation de l’exposition à tous les herbicides de type triazine en raison des résultats obtenus sur le cancer de l’ovaire dans quelques études cas-témoins menées en Italie (Donna et al., 1984, 1989) et en Californie (Young et al., 2005). Même dans AGRICAN, très peu de cas exposés ont été détectés lorsque l’on considérait uniquement l’utilisation de pesticides (exposition directe), ce qui excluait toute possibilité d’étudier dans de bonnes conditions l’effet de l’utilisation de triazines sur le cancer de l’ovaire. De la même manière que les études Italiennes et Américaines mentionnées précédemment, nous avons considéré que les agricultrices étaient exposées aux 3 triazines les plus utilisées (atrazine, cyanazine ou simazine) lors des tâches de réentrée ou de récolte si elles travaillaient dans des cultures où ces herbicides étaient autorisés. Le nombre de cas exposés a largement été augmenté mais aucune association n’a été détectée même si une légère augmentation de risque a été observée pour l’atrazine (HR=1,13 [0,71-1,77]) et la cyanazine (HR=1,16 [0,67-1,99]). Cette absence d’association pourrait être réelle, mais elle pourrait également être due à une estimation trop grossière de l’exposition ou à un faible niveau d’exposition. Pour ce dernier point, il est possible que le niveau d’exposition soit faible même lors de la réentrée dans les parcelles viticoles

ou d'arbres fruitiers lorsque nous avons considéré l'exposition aux herbicides. En effet, les herbicides, contrairement aux fongicides et insecticides, ont été appliqués avec des équipements de pulvérisation vers le sol, ce qui laisse supposer que les travailleurs en réentrée ont moins de possibilités d'être exposés par la suite. L'atrazine était fortement utilisée en France sur le maïs et nous avons observé une association inverse inexplicée avec cette culture (19 cas exposés).

B. Cancer du sein

I. Résumé des résultats

Dans notre population d'étude, le risque de cancer du sein augmente avec l'âge. Nous avons également trouvé un risque de cancer du sein plus élevé pour les femmes avec un niveau d'éducation secondaire ou supérieur en comparaison aux femmes avec un niveau d'éducation primaire. Le risque de cancer du sein était également augmenté chez les femmes obèses (IMC ≥ 30) et chez les femmes prenant des contraceptifs oraux. Le risque de cancer du sein augmentait pour un âge à la ménopause à plus de 55 ans, et augmentait légèrement pour un âge aux premières règles inférieur à 13 ans. Les femmes ayant eu plus de 6 enfants avaient un risque de cancer du sein plus faible, mais l'allaitement et l'âge au premier enfant ne modifiaient pas le risque de cancer du sein. Une légère augmentation de risque était également observée chez les femmes consommant de l'alcool de façon hebdomadaire ou quotidienne. Nous n'avons pas détecté d'association avec le tabagisme.

Les femmes impliquées en agriculture avaient un risque de cancer du sein diminué. Les risques associés au cancer du sein et aux activités agricoles étaient différents selon le statut ménopausique des femmes.

En effet, pour les femmes avant ménopause, le risque de cancer du sein était diminué pour les arboricultrices, en particulier pour la récolte. Et les risques étaient augmentés pour les éleveuses de bovins, pour la traite et l'utilisation d'insecticides, et pour les éleveuses de volailles, en particulier pour les soins des animaux. Les viticultrices présentaient également plus de risques de cancer du sein, en particulier celles effectuant des tâches de réentrée, de vendanges et de travail au chai.

Après ménopause, des augmentations de risques étaient observées pour certaines activités agricoles : l'élevage de volailles (soins aux animaux et usage d'insecticides), la viticulture (réentrée), quelques grandes cultures (betteraves, colza et tournesol), et le travail dans les cultures légumières en plein champs et les cultures sous serres. A contrario, le risque de cancer du sein était diminué chez les éleveuses de bovins, pour les 5 tâches proposées (soins des animaux, traite, utilisation d'insecticides, désinfection des locaux et désinfection du matériel de traite), celles impliquées dans les cultures de prairies, celles cultivant du maïs (traitement de semences) ou du blé (traitement de semences et utilisation de pesticides). Les activités d'élevage bovin, culture de prairie, blé ou maïs sont des cultures assez corrélées, il est donc possible que cette diminution de risque observée soit le reflet d'un profil particulier d'agricultrice.

II. Comparaison à la littérature

Facteurs sociodémographiques :

Comme pour le cancer de l'ovaire, la majorité des déterminants évoqués dans la littérature ont été retrouvés dans notre population pour le cancer du sein. En effet, nous avons retrouvé une association positive avec les niveaux d'éducation les plus élevés (HR=1,23 [0,99-1,52]). Cette association a souvent été retrouvée dans la littérature par exemple dans une étude de cohorte conduite en France (HR=1,19 [1,08-1,31]) (Menvielle et al., 2011). Le niveau d'éducation est associé à de nombreuses caractéristiques pouvant être en lien avec la survenue de cancers du sein comme le nombre d'enfants et l'âge des premières grossesses ou encore l'accès au dépistage de masse comme cela a été montré dans une étude conduite sur 13 départements français, avec une participation au dépistage moindre chez les femmes affiliées au régime MSA (51,9%) par rapport aux femmes rattachées au régime général (53,4%), et plus faible chez les femmes en milieu rural (50,2%) que chez les femmes en zone urbaine (53,2%) (Ouédraogo et al., 2015).

Mesures anthropométriques :

Nous avons observé une augmentation de risque de cancer du sein chez les femmes avec un IMC ≥ 30 , ce risque était notamment observé chez les femmes ménopausées (HR=1,39 [1,19-1,62]) comme il a été constaté dans une méta-analyse portant sur 37 études (MRR=1,11 [1,08-1,14])(J. Wang et al., 2016)., A contrario, nous avons observé une relation plutôt inverse avant ménopause (HR=0,89 [0,57-1,38]) de façon concordante également avec deux méta-analyses (MRR=0,92 [0,88-0,97] ; MRR=0,99 [0,97-1,01]) (Renehan et al., 2008; J. Wang et al., 2016). Les relations opposées entre corpulence estimée par l'IMC et le cancer du sein en fonction de la ménopause s'expliqueraient par des différences de statut hormonal. Ainsi, pour les femmes obèses avant ménopause, le nombre de cycles anovulatoires pourrait être plus élevé, ce qui diminuerait le risque de cancer du sein (Key et al., 2003; Carmichael & Bates, 2004). D'autres estimations de la corpulence avaient également été utilisées dans la littérature, comme le tour de taille avec une augmentation du risque de cancer du sein en fonction de cette obésité abdominale.

Facteurs hormonaux :

Concernant les déterminants hormonaux, nous avons observé un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes ayant eu leurs règles avant 13 ans, ce lien était également trouvé dans la littérature avec un risque augmenté pour chaque année d'apparition plus précoce (RR=1,05 [1,04-1,06]) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012). Nous avons également mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant été ménopausées tardivement (HR=1,74 [1,48-2,05], après 55 ans), également retrouvé dans la littérature avec un risque de cancer du sein augmenté pour chaque année supplémentaire (RR=1,03 [1,02-1,03]) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012). Ces risques sont probablement dûs à un plus grand nombre de cycles menstruels, qui entraîneraient une plus forte exposition cumulée aux œstrogènes, augmentant le risque de cancer du sein (Chavez-MacGregor et al., 2005; Clavel-Chapelon & E3N Group, 2002; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012). Nous avons

observé dans notre population un effet protecteur de la parité, pour les femmes ayant plus de 6 enfants (HR=0,67 [0,49-0,92]), l'effet protecteur est également observé pour les autres catégories mais de façon non significative ($0,89 < HR < 0,90$). L'effet protecteur de la parité est retrouvé dans la littérature, avec un effet plus fort plus le nombre d'enfants est élevé (Ewertz et al., 1990). Dans la littérature, un effet protecteur de l'allaitement a été observé (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002), ce qui n'était pas le cas dans notre population (HR=0,96 [0,86-1,07]) et sans effet de la durée d'allaitement. Enfin, la prise de contraceptifs oraux a été classée cancérigène avérée par le CIRC pour le cancer du sein (IARC, vol 100A, 2012a), nous avons également retrouvé un effet délétère de la prise de contraceptifs oraux dans notre population, renforcé pour les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux pendant plus de 10 ans.

Habitudes de vie :

Dans la littérature, plusieurs méta-analyses ont observé un effet délétère du tabagisme chez les femmes pour le cancer du sein (DeRoo et al., 2011; Dossus et al., 2014; Gaudet et al., 2013), avec un risque augmenté avec la durée de tabagisme. Une étude a montré une augmentation de risque de cancer du sein chez les femmes fumant plus de 40 cigarettes par jour (HR=1,21 [1,04-1,40]), et également chez celles fumant plus de 40 paquets-année (HR=1,19 [1,06-1,33]). Des études se sont également intéressées au tabagisme passif, qui augmentait le risque de cancer du sein (HR=1,20 [1,07-1,33]) (Macacu et al., 2015). Dans notre population d'étude, composée essentiellement de femmes qui ne fument pas (85%), cette association était retrouvée (HR=1,09 [0,86-1,38]), ainsi qu'une association positive avec un nombre de paquets-année supérieur ou égal à 30 (HR=1,47 [0,89-2,46]). La consommation d'alcool est classée cancérigène avérée pour le cancer du sein depuis 2012 (IARC, 100E, 2012) et a également été retrouvée comme facteur de risque dans plusieurs méta-analyses, notamment chez les femmes ménopausées, ou chez les femmes avec des tumeurs ER+/PR+ (Choi et al., 2018; Sun et al., 2020). Nous avons retrouvé un effet délétère de la consommation d'alcool chez les femmes dans notre population, notamment pour une consommation hebdomadaire (HR=1,12

[0,99-1,26]) et quotidienne (HR=1,15 [0,95-1,38]), sans différence selon le statut ménopausique des femmes. Nous avons également mis en évidence une augmentation de risque pour la consommation de vin (HR=1,29 [1,06-1,56]) mais pas pour la consommation de bière ou d'apéritif/digestif. C'est également ce qu'a retrouvé une méta-analyse, avec une relation dose-réponse entre le risque de cancer du sein et la consommation de vin, un risque augmenté de 1,19 [1,08-1,30] par 20g/jour consommé en plus avec une tendance significative ($p < 0,05$) (Sun et al., 2020).

L'activité physique est un facteur potentiellement protecteur pour le cancer du sein chez la femme, il a été retrouvé dans plusieurs études (Kyu et al., 2016; Chen et al., 2019). Nous n'avons pas d'informations ni à l'inclusion ni au suivi à 10 ans alors que certaines études ont mis en évidence une activité physique plus intense chez les professionnels agricoles que chez les professionnels non agricoles (Kruk & Aboul-Enein, 2003; Racine et al., 2012).

Facteurs professionnels agricoles :

La littérature reste limitée sur ce sujet, une méta-analyse assez ancienne et une revue de littérature ont exploré le risque de cancer du sein en lien avec le travail en milieu agricole, et nous avons recensé également 32 cohortes historiques et 20 études cas-témoins sur le sujet, portant pour la majorité uniquement sur le titre de l'emploi (78%).

Lien avec le métier d'agricultrice

Nous avons trouvé un risque de cancer du sein plus faible chez les agricultrices dans AGRICAN, quel que soit leur statut ménopausique, cette association inverse a été retrouvée dans plusieurs autres études. Une cohorte Norvégienne, la NOCCA, a trouvé également une diminution de risque de cancer du sein chez les agricultrices (E. Pukkala et al., 2009). L'autre grande cohorte menée en milieu agricole, l'AHS, a trouvé une tendance plutôt inverse pour les agricultrices (SIR=0,86 [0,66-1,10]), alors que le risque était plutôt augmenté chez les épouses d'agriculteurs (SIR=1,05 [0,99-1,11]).

De nombreuses autres études ont également trouvé une association inverse entre le risque de cancer du sein et le travail en milieu agricole, ces études étaient principalement des cohortes historiques et analysaient rarement le risque de cancer du sein en relation avec des activités ou tâches précises. D'autres, plutôt des études cas-témoins, n'avaient pas trouvé d'association et certaines études cas-témoins avaient trouvé un risque significativement plus élevé de cancer du sein chez les agricultrices (Band et al., 2000; Brophy et al., 2006, 2012; Salerno et al., 2016; Khalis et al., 2019).

Seule une étude cas-témoins avait stratifié sur le statut ménopausique des femmes, et trouvé une absence d'association avec le travail agricole chez les femmes avant ménopause (HR=1,4 [0,5-3,4]) et une diminution de risque chez les femmes après ménopause (HR=0,4 [0,3-0,7]) (Settimi et al., 1999). Dans notre population, la valeur de risque associée au travail agricole ne différait pas selon le statut ménopausique des femmes (après ménopause, HR=0,81 [0,69-0,95] et HR=0,81 [0,63-1,04] avant ménopause).

Lien avec des secteurs de production et des tâches associées

Elevages

Nous avons observé une diminution de risque de cancer du sein chez les femmes travaillant dans les élevages, quel que soit le type d'élevage (HR=0,82 [0,72-0,92]), cette association a été trouvée par une étude polonaise (OR=0,70 [0,30-1,40]) (Peplonska et al., 2007), et une autre étude, au Canada, ne retrouvait pas d'association entre le travail avec des animaux d'élevages et le risque de cancer du sein (OR=1,02 [0,96-1,08]) (Brophy et al., 2012).

Nous avons observé une diminution de risque de cancer du sein après ménopause, chez les femmes impliquées en élevage de bovins (HR=0,86 [0,75-1,00]), et pour les 5 tâches en élevage bovin y compris la tâche de traite (HR=0,88 [0,76-1,02]). Une cohorte Finlandaise avait également trouvé une association inverse avec cette production laitière (SIR=0,48 [0,24-0,85]) (Laakkonen & Pukkala, 2008), une étude cas-témoins n'a pas trouvé d'association entre le risque de cancer du sein et la production de bovin viande (OR=1,3 [0,7-2,2]) (Duell et al., 2000). Une des hypothèses pour expliquer une

association entre cancer du sein et le travail en élevages pourrait être le contact rapproché avec les animaux, et donc contact avec des virus, bactéries ou poussières animales. L'étude cas-témoins précédente, a montré un risque diminué de cancer du sein chez les femmes en contact rapproché avec des animaux (OR=0,80 [0,60-1,00]) (Duell et al., 2000). Au contraire, nous avons observé une augmentation de risque de cancer du sein pour les femmes avant ménopause lorsqu'elles élevaient plus de 60 bovins, en particulier pour la traite (HR=1,64 [1,03-3,62]). Cette observation n'avait pas été documentée dans la littérature.

Nous avons également observé une augmentation de risque en lien avec le travail en élevage de volaille (HR=1,08 [0,96-1,22], 637 cas), quel que soit le statut ménopausique des femmes. Une étude cas-témoins canadienne avait montré un risque fortement augmenté de cancer du sein chez les femmes travaillant dans ce type d'élevage (OR=6,13 [0,95-39,8]), mais leurs résultats portaient sur un très faible nombre de cas exposés (n=4) (Band et al., 2000).

Cultures

Globalement, nous avons mis en évidence un risque de cancer du sein diminué pour les cultivatrices, quel que soit le type de culture (HR=0,85 [0,75-0,96]), si certaines activités de culture montraient également une association inverse, d'autres augmentaient le risque de cancer du sein.

Nous avons mis en évidence une association inverse pour la culture de prairies (HR=0,87 [0,76-0,99]), ainsi que pour les tâches de foins et d'utilisation d'herbicides sur prairies pour le cancer du sein chez les femmes ménopausées (HR=0,65 [0,48-0,90]). Au contraire, une étude cas-témoins en Caroline du Nord, a trouvé un risque de cancer du sein légèrement plus élevé chez les femmes appliquant des herbicides (OR=1,5 [0,6-4,0]), chez les femmes appliquant des pesticides sur des cultures de coton (OR=1,5 [0,1-5,7]) ou de tabac (OR=1,6[0,9-2,9]) (Duell et al., 2000). La diminution de risque observée pour la culture de prairie et les deux tâches qui y sont associées n'est peut-être pas due à l'utilisation d'herbicides. En effet, cette culture est très fortement corrélée à l'élevage bovin qui est également inversement associé au cancer du sein.

Nous avons également trouvé une diminution de risque de cancer du sein chez les femmes cultivant du maïs, en particulier pour le traitement de semences (OR=0,68 [0,42-1,08]). Une étude cas-témoins Canadienne n'a pas mis en évidence d'association pour les femmes impliquées dans cette culture, qui a été beaucoup traitée avec de l'atrazine (OR=0,64 [0,07-5,78]) (Brophy et al., 2012).

Pour la culture de blé/orge, nous avons observé un risque au-dessus de 1 chez les femmes avant ménopause (HR=1,14 [0,60-2,18]), et un effet plutôt diminué chez les femmes après ménopause (HR=0,64 [0,46-0,90]). Une étude cas-témoins Italienne a observé une tendance similaire avec un risque de cancer du sein plus élevé avant ménopause (OR=1,5 [0,4-5,2]), et plus faible après ménopause (OR=0,4 [0,2-0,9]) (Settimi et al., 1999). Nous n'avons pas d'explication sur les effets différents observés selon le statut ménopausique.

D'autres grandes cultures d'AGRICAN ont été associées au cancer du sein, comme le travail dans les cultures de betteraves ou de tournesol mais ces secteurs n'ont pas été étudiés dans la littérature. La culture de tournesol est une grande culture, la pulvérisation des pesticides se fait plutôt avec un tracteur, et la récolte se fait également avec une machine, les risques observés ne sont donc pas forcément liés à l'exposition aux pesticides. Les conditions peuvent être un peu différentes pour les cultures de betteraves, en effet selon le type de betterave cultivée (fourragère, sucrière, potagère), certaines tâches peuvent être réalisées manuellement et peuvent être plus exposantes.

Nous avons mis en évidence un risque de cancer du sein plus élevé chez les viticultrices, notamment pendant plus de 40 ans (HR=1,24 [0,95-1,62]), et en particulier sur la tâche de réentrée (HR=1,41 [1,03-1,93]). Une étude cas-témoins conduite en Californie a trouvé une augmentation de risque entre le travail en viticulture et le cancer du sein (HR=1,22 [0,84-1,79]) (Mills & Yang, 2005). Une étude cas-témoins Italienne a analysé le risque de cancer du sein selon le statut ménopausique, et n'a pas trouvé d'association avec la viticulture que ce soit avant la ménopause (OR=1,0 [0,3-3,5]) ou après (OR=0,6 [0,3-1,3]) (Settimi et al., 1999). Une autre étude cas-témoins conduite en Caroline du Nord a mis en évidence un risque doublé pour les femmes exposées lors des tâches de réentrée (travail dans les

champs pendant ou dans les 24 heures après application des pesticides) (OR=1,8 [1,1-2,8]) (Duell et al., 2000). L'hypothèse principale pour expliquer ces augmentations de risque pourrait être l'utilisation de pesticides sur les vignes, en effet, elle peut être intense sur cette culture. Le travail dans les vignes après l'application de pesticides est courant, durant les tâches de réentrée, et peut être très exposant. Nous n'avons pas trouvé d'association entre le travail en arboriculture et le cancer du sein, excepté pour les femmes avant ménopause pour qui on observait une association inverse (HR=0,38 [0,19-0,75]) de la même façon que l'étude cas-témoins Italienne (HR=0,7 [0,3-1,5]). Dans cette même étude, une augmentation du risque était observée pour les femmes après ménopause (OR=1,4 [0,4-5,4]) (Settimi et al., 1999). De la même façon que pour la viticulture, l'arboriculture peut être une culture avec une forte exposition aux pesticides, notamment lors de certaines tâches effectuées au contact des arbres traités.

Une association délétère a été mise en évidence entre le travail dans les cultures légumières en plein champs (HR=1,19 [1,00-1,41]) et les cultures sous serres (HR=1,26 [0,99-1,60]). Une étude cas-témoins conduite en Californie, ne retrouvait pas d'association entre le risque de cancer du sein et le travail dans des cultures de citrons (OR=0,59 [0,26-1,33]), de fraises (OR=0,98 [0,45-2,05]), de légumes (OR=0,78 [0,52-1,18]) ou en horticulture (OR=1,09 [0,41-2,93]), mais observait une association pour les femmes travaillant dans des cultures de champignons (OR=6,02 [2,01-18,0]) (Mills & Yang, 2005). Dans le questionnaire d'inclusion d'AGRICAN, nous n'avions pas l'information sur la culture de champignons, c'est en revanche une information disponible dans le questionnaire de suivi, que l'on pourra utiliser dans les années à venir. Contrairement à ce qu'on observe dans AGRICAN, une étude cas-témoins Canadienne n'a pas trouvé d'association entre le cancer du sein et le travail sous serres (OR=0,95 [0,35-2,60]) (Brophy et al., 2012). En revanche, une seconde étude cas-témoins Canadienne a trouvé une augmentation de risque en lien avec le travail en maraîchage, mais basé sur un petit nombre de cas (OR=7,33 [1,16-46,2], n=5) (Band et al., 2000). Une étude cas-témoins Italienne n'a pas trouvé d'association entre le cancer du sein et la culture légumière, quel que soit le statut

ménopausique des femmes (avant ménopause (OR=0,9 [0,1-6,7]) ; après ménopause (OR=0,6 [0,3-1,6])) (Settimi et al., 1999). Dans le questionnaire d'inclusion d'AGRICAN nous n'avions pas plus de précisions sur le type de cultures effectuées dans les cultures légumières en plein champs ou les cultures sous serres.

Exposition aux insecticides de la famille des pyréthriinoïdes de synthèse

Nous avons étudié le lien entre cancer du sein et le score d'exposition à certains pyréthriinoïdes utilisés en France. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'exposition directe, ou à l'exposition indirecte aux 12 molécules de pyréthriinoïdes étudiés. En revanche, une légère augmentation de risque a été mise en évidence pour l'exposition directe et indirecte combinée pour certaines molécules de pyréthriinoïdes, comme l'alphamétrine (HR=1,21 [0,85-1,72]) ou la tralométrine (HR=1,24 [0,84-1,84]). Nous avons considéré comme tâche exposante indirectement les tâches de petites façons (réentrée) en viticulture et taille en arboriculture. La viticulture a été associée assez fortement au risque de cancer du sein, nous ne pouvons donc pas écarter l'hypothèse que cette relation influe sur l'association de l'exposition directe et indirecte. Nous avons trouvé peu de littérature sur l'exposition aux pyréthriinoïdes dans le milieu agricole. L'AHS a étudié dans deux articles spécifiques sur le cancer du sein, l'association avec les pyréthriinoïdes en général et avec une matière active spécifique, la perméthrine (L. S. Engel et al., 2005, 2017). Il n'y avait pas d'association entre le risque de cancer du sein et l'utilisation de pyréthriinoïdes que ce soit dans l'article le plus ancien (L. S. Engel et al., 2005), ou celui le plus récent : utilisation de pyréthriinoïdes (RR=0,90 [0,70-1,20]), perméthrine sur cultures (RR=0,80 [0,50-1,30]) ou sur animaux (RR=0,90 [0,70-1,30]) (L. S. Engel et al., 2017).

Partie 4. Perspectives

A. Apport de nouvelles données d'exposition

I. Nouvelles données collectées dans les questionnaires de suivi

Pour les analyses conduites dans cette thèse, nous avons utilisé les données du questionnaire d'inclusion. Certaines données n'étaient pas présentes dans ce questionnaire mais ont été ajoutées pour les questionnaires de suivi.

II. Déterminants non-professionnels

Des données supplémentaires sont disponibles grâce au questionnaire de suivi, comme la déclaration des antécédents familiaux de cancer de la prostate et du sein ou la participation au dépistage du cancer du sein et de la prostate notamment. Nous aurons également des données plus précises concernant l'IMC, dans le questionnaire d'inclusion nous avons l'information de l'IMC au moment du remplissage du questionnaire. Dans le questionnaire de suivi nous disposons de plusieurs questions portant sur la morphologie, à l'âge de 8 ans, à la puberté et lors du suivi à 10 ans de la cohorte. Cette question est posée avec des illustrations de différentes morphologies où les personnes doivent se situer. L'analyse de cette question à l'avenir pourra nous permettre d'approcher l'association entre le tour de taille et le risque de cancer du sein, et également d'approcher l'effet de l'évolution de la corpulence au cours de la vie.

Les analyses réalisées durant ce travail pourront donc être complétées par des données supplémentaires. En revanche, la population d'étude sera réduite lors de l'analyse de ces nouvelles données puisque la population d'étude portera uniquement chez les personnes ayant répondu au questionnaire de suivi.

III. Expositions professionnelles agricoles

En plus du questionnaire de suivi, envoyé en 2015, contenant des informations mettant à jour les activités agricoles réalisées, des questionnaires spécifiques ont été envoyés en 2021. Ils permettent de récolter de nouvelles informations et de mettre à jour les informations déjà disponibles sur les principales activités agricoles retrouvées dans AGRICAN (bovins, céréales, fourrages, prairies, matériel

de traitement). Depuis le questionnaire d'inclusion et par la constatation du nombre de données manquantes pour certaines variables, le protocole de récupération de données a été modifié, et les personnes avec des questionnaires incomplets ont été rappelés afin de préciser les données manquantes. Les données présentes dans ces questionnaires spécifiques nous permettront d'aller plus loin dans l'exploration des tâches réalisées, notamment par exemple pour l'élevage bovin, pour lequel une relation a été observée avec le cancer de la prostate et le cancer du sein.

IV. Exposition aux pesticides spécifiques

1. Ajout d'information à la matrice PESTIMAT

L'estimation de l'exposition aux pesticides, actuellement réalisée grâce à la matrice PESTIMAT pourra également être améliorée, en prenant notamment en compte l'exposition aux organochlorés dans les élevages, grâce à la création d'une matrice élevage-exposition dans PESTIMAT. Nous pourrons également croiser le risque de cancer de la prostate avec d'autres familles chimiques comme les insecticides pyréthrinoïdes et organophosphorés, les herbicides urées ou les fongicides triazoles. Les analyses concernant l'exposition aux insecticides pyréthrinoïdes et le risque de cancer du sein dans notre étude vont être poursuivies après la fin de cette thèse, afin d'étudier les risques en fonction du statut ménopausique, mais également en fonction de la valeur du score d'exposition (en continu, quartiles d'exposition ou décile d'exposition si possible) et également en fonction de la durée.

Il est d'ores et déjà prévu une suite à ce travail, notamment avec la thèse de J. Hippert portant sur les cancers du sein et de la prostate en lien avec d'autres familles chimiques, qu'elle a débuté en octobre 2021.

2. Expositions indirectes

Lors de ce travail, nous avons créé une version préliminaire d'un score d'exposition indirecte aux pyréthrinoïdes en lien avec le cancer du sein. Ce score pourra également être approfondi et précisé, en effet, le calcul de score actuel contient uniquement une modification de la fréquence d'exposition.

Nous avons doublé la fréquence d'exposition par rapport à l'exposition directe. Une perspective pourrait être de préciser le score, en récupérant par exemple des paramètres comme le RL50, correspondant au nombre de jours après lesquels il reste 50% de résidus de pesticides sur la plante après traitement, qui nous permettrait de préciser la fréquence d'exposition. Afin de récupérer certains paramètres, nous avons exploré la « Pesticides Properties Database ». C'est une base de données créée par l'université d'Hertfordshire en Angleterre, qui se base en partie sur les données réglementaires et les données de la littérature. Elle met à disposition des informations concernant le devenir des molécules dans l'environnement, sur l'écotoxicité et sur la santé humaine (DT50, RL50, perturbateur endocrinien, cancérogénicité, constante de Henry, solubilité dans l'eau). L'objectif de récupération de ces données était de différencier les molécules entre elles afin de calculer un score d'exposition indirecte le plus précis possible. Cependant il y a un grand nombre de données manquantes que nous n'avons pas encore récupérées pour le moment. Pour le calcul préliminaire, nous avons fait le choix de nous intéresser uniquement aux tâches de petites tailles en viticulture et de taille en arboriculture comme tâches exposantes indirectement. Il pourra être envisagé d'étudier d'autres tâches qui pourraient être exposantes, telles que les vendanges sur viticulture, ou la cueillette en arboriculture. Dans le questionnaire d'inclusion, les individus pouvaient également préciser d'autres tâches effectuées en arboriculture, il faudra les analyser et décider si elles peuvent être prises en compte comme des tâches exposantes indirectement.

3. Prise en compte des corrélations entre les molécules

Les analyses effectuées sur le cancer de la prostate et les insecticides organochlorés ont montré une forte corrélation entre certaines molécules, il pourra être envisagé la création d'un score prenant en compte cette corrélation afin d'analyser l'exposition à plusieurs molécules corrélées.

Un travail a également été initié dans la cohorte sur les expositions aux mélanges de pesticides, avec une méthode de clustering et fera l'objet d'une publication prochainement. Il s'agit de classer les individus selon leur degré de proximité entre eux, pour former des groupes (clusters) partageant des

caractéristiques d'exposition similaires. Une fois ces clusters créés, nous pourrions envisager des analyses d'association entre l'appartenance aux différents clusters (et donc mélanges de pesticides) et les risques de cancer.

B. Effets de santé

I. Poursuite du suivi

Nous avons effectué nos analyses avec une date de point au 31 décembre 2017, mais le suivi se poursuit dans le temps, et les données de registres de 2018 et 2019 seront bientôt disponibles. Ces nouvelles données d'incidence pourront être utilisées, notamment pour le cancer du sein ou le cancer de l'ovaire, pour lesquels nous avons été limité en nombre de cas pour certaines expositions.

II. Prise en compte de l'hétérogénéité des cancers

Une des forces de la cohorte est la récupération des données d'incidence de cancer par le biais des registres de cancer. Nous avons prévu dans les mois à venir, dans le cadre de la thèse de J. Hippert, la récolte de données supplémentaires auprès des registres sur le score Gleason des cancers de la prostate. Ces données nous permettront de pouvoir approcher l'agressivité de ce cancer et de pouvoir stratifier nos analyses afin de mettre en évidence s'il existe une différence de risque par rapport à nos expositions selon l'agressivité du cancer de la prostate.

D'autres paramètres vont également être récoltés, il s'agit des statuts des récepteurs hormonaux pour les cancers du sein. En effet, nous avons pu observer dans la littérature des différences de risque en fonction de ces récepteurs, la récupération de ces données permettra une analyse stratifiée afin de vérifier si les associations observées pour tous les cancers du sein sont les mêmes selon les récepteurs hormonaux retrouvés.

Partie 5. Conclusions

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont permis de confirmer les résultats qui avaient été trouvés précédemment sur le cancer de la prostate et les activités agricoles. En effet nous avons pu confirmer le lien entre le risque de cancer de la prostate et le travail dans les élevages bovins, ou dans les cultures de prairies et l'arboriculture. Nous avons également mis en évidence un lien entre le travail en culture de tournesol et une augmentation du risque de cancer de la prostate qui n'avait pas été observée auparavant. Les analyses réalisées sur le lien entre le cancer de la prostate et les insecticides organochlorés ont permis de mettre en évidence des augmentations de risque (aldrine, chlordane, DDT, HCH), surtout pour des expositions plutôt anciennes à ces molécules.

Pour le cancer du sein, nous avons également confirmé une diminution de risque chez les éleveuses de bovins et chez les cultivatrices de prairies. Des risques différents ont été trouvés selon le statut ménopausique des femmes. L'élevage bovin semble associé négativement au cancer du sein chez les femmes après ménopause, mais positivement pour certaines tâches chez les femmes avant ménopause. En revanche, l'élevage de volaille est associé positivement quel que soit le statut ménopausique. D'autres associations ont également été retrouvées, en viticulture, avec une augmentation de risque de cancer du sein quel que soit le statut ménopausique, et pour les femmes travaillant dans des cultures légumières en plein champs et les cultures sous serres.

Pour le cancer de l'ovaire, nous avons pu étudier les différentes activités et tâches présentes dans AGRICAN, nous sommes une des seules études à analyser des données sur des secteurs agricoles précis en lien avec ce cancer. Nous avons mis en évidence des risques plus importants de cancer de l'ovaire notamment en lien avec l'élevage porcin, l'élevage de volaille, l'arboriculture et le traitement de semences en culture de pommes de terre.

Bibliographie

- Acquavella, J. F., Delzell, E., Cheng, H., Lynch, C. F., & Johnson, G. (2004). Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occupational and Environmental Medicine*, *61*(8), 680-685. <https://doi.org/10.1136/oem.2003.010934>
- Acquavella, J., Olsen, G., Cole, P., Ireland, B., Kaneene, J., Schuman, S., & Holden, L. (1998). Cancer among farmers : A meta-analysis. *Annals of Epidemiology*, *8*(1), 64-74.
- Agalliu, I., Kriebel, D., Quinn, M. M., Wegman, D. H., & Eisen, E. A. (2005). Prostate cancer incidence in relation to time windows of exposure to metalworking fluids in the auto industry. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *16*(5), 664-671. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000173266.49104.bb>
- Alavanja, M. C. R., Ross, M. K., & Bonner, M. R. (2013). Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *63*(2), 120-142. <https://doi.org/10.3322/caac.21170>
- Alavanja, M. C., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Knott, C., Lubin, J. H., Tarone, R., Thomas, K., Dosemeci, M., Barker, J., Hoppin, J. A., & Blair, A. (2005). Cancer incidence in the agricultural health study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *31 Suppl 1*, 39-45; discussion 5-7.
- Alavanja, M. C., Sandler, D. P., McMaster, S. B., Zahm, S. H., McDonnell, C. J., Lynch, C. F., Pennybacker, M., Rothman, N., Dosemeci, M., Bond, A. E., & Blair, A. (1996). The Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, *104*(4), 362-369. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104362>
- Alavanja, M., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C. F., Knott, C., Thomas, K., Hoppin, J. A., Barker, J., Coble, J., Sandler, D. P., & Blair, A. (2003). Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *American Journal of Epidemiology*, *157*(9), 800-814.
- Alexander, D. D., Mink, P. J., Cushing, C. A., & Scurman, B. (2010). A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutrition Journal*, *9*(1), 50. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-50>
- Alvarez, R. D., Karlan, B. Y., & Strauss, J. F. (2016). « Ovarian cancers : Evolving paradigms in research and care »: Report from the Institute of Medicine. *Gynecologic Oncology*, *141*(3), 413-415. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.541>
- Andersen, A., Barlow, L., Engeland, A., Kjaerheim, K., Lynge, E., & Pukkala, E. (1999). Work-related cancer in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *25 Suppl 2*, 1-116.
- Andersson, S. O., Baron, J., Bergström, R., Lindgren, C., Wolk, A., & Adami, H. O. (1996). Lifestyle factors and prostate cancer risk : A case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *5*(7), 509-513.
- Andreotti, G., Koutros, S., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Lerro, C. C., De Roos, A. J., Parks, C. G., Alavanja, M. C., Silverman, D. T., & Beane Freeman, L. E. (2018). Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, *110*(5), 509-516. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx233>
- Aronson, K. J., & Howe, G. R. (1994). Utility of a Surveillance System to Detect Associations Between Work and Cancer Among Women in Canada, 1965-1991: *Journal of Occupational and*

- Environmental Medicine*, 36(11), 1174-1179. <https://doi.org/10.1097/00043764-199411000-00002>
- Ashby, J., Kier, L., Wilson, A. G., Green, T., Lefevre, P. A., Tinwell, H., Willis, G. A., Heydens, W. F., & Clapp, M. J. (1996). Evaluation of the potential carcinogenicity and genetic toxicity to humans of the herbicide acetochlor. *Human & Experimental Toxicology*, 15(9), 702-735. <https://doi.org/10.1177/096032719601500902>
- Australian Ovarian Cancer Study Group, on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium, Dixon-Suen, S. C., Nagle, C. M., Thrift, A. P., Pharoah, P. D. P., Ewing, A., Pearce, C. L., Zheng, W., Chenevix-Trench, G., Fasching, P. A., Beckmann, M. W., Lambrechts, D., Vergote, I., Lambrechts, S., Van Nieuwenhuysen, E., Rossing, M. A., Doherty, J. A., Wicklund, K. G., ... Webb, P. M. (2018). Adult height is associated with increased risk of ovarian cancer : A Mendelian randomisation study. *British Journal of Cancer*, 118(8), 1123-1129. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0011-3>
- Baldi, I., Bard, D., Barouki, R., Benhamou, S., Bénichou, J., Bernier, M.-O., Bouchot, O., Carayon, P., Ceraline, J., & Charafe-Jauffret, E. (2008). *Cancer et environnement : Expertise collective*. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).
- Baldi, I., Carles, C., Blanc-Lapierre, A., Fabbro-Peray, P., Druet-Cabanac, M., Boutet-Robinet, E., Soulat, J.-M., Bouvier, G., Lebailly, P., & PESTIMAT Group. (2017). A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides : PESTIMAT. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 27(1), 56-63. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.72>
- Band, P. R., Abanto, Z., Bert, J., Lang, B., Fang, R., Gallagher, R. P., & Le, N. D. (2011). Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate*, 71(2), 168-183. <https://doi.org/10.1002/pros.21232>
- Band, P. R., Le, N. D., Fang, R., Deschamps, M., Gallagher, R. P., & Yang, P. (2000). Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42(3), 284-310. <https://doi.org/10.1097/00043764-200003000-00010>
- Band, P. R., Le, N. D., Fang, R., Threlfall, W. J., & Gallagher, R. P. (1999). Identification of Occupational Cancer Risks in British Columbia : Part II. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, 41(4), 233-247. <https://doi.org/10.1097/00043764-199904000-00005>
- Barry, K. H., Koutros, S., Lubin, J. H., Coble, J. B., Barone-Adesi, F., Beane Freeman, L. E., Sandler, D. P., Hoppin, J. A., Ma, X., Zheng, T., & Alavanja, M. C. R. (2012). Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes & Control: CCC*, 23(6), 807-818. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9949-2>
- Beane Freeman, L. E., Bonner, M. R., Blair, A., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Dosemeci, M., Lynch, C. F., Knott, C., & Alavanja, M. C. R. (2005). Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *American Journal of Epidemiology*, 162(11), 1070-1079. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi321>
- Beane Freeman, L. E., DeRoos, A. J., Koutros, S., Blair, A., Ward, M. H., Alavanja, M., & Hoppin, J. A. (2012). Poultry and livestock exposure and cancer risk among farmers in the agricultural health study. *Cancer Causes & Control*, 23(5), 663-670. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9921-1>
- Ben Khedher, S., Neri, M., Guida, F., Matrat, M., Cenée, S., Sanchez, M., Menvielle, G., Molinié, F., Luce, D., Stücker, I., & ICARE Study Group. (2017). Occupational exposure to endotoxins and lung

- cancer risk : Results of the ICARE Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 74(9), 667-679. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-104117>
- Berge, W., Mundt, K., Luu, H., & Boffetta, P. (2018). Genital use of talc and risk of ovarian cancer : A meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 27(3), 248-257. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000340>
- Blair, A., Dosemeci, M., & Heineman, E. F. (1993). Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *American Journal of Industrial Medicine*, 23(5), 729-742.
- Blair, A., Sandler, D. P., Tarone, R., Lubin, J., Thomas, K., Hoppin, J. A., Samanic, C., Coble, J., Kamel, F., Knott, C., Dosemeci, M., Zahm, S. H., Lynch, C. F., Rothman, N., & Alavanja, M. C. R. (2005). Mortality among Participants in the Agricultural Health Study. *Annals of Epidemiology*, 15(4), 279-285. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.08.008>
- Blair, A., Zahm, S. H., Pearce, N. E., Heineman, E. F., & Fraumeni, J. F. (1992). Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 18(4), 209-215.
- Blair, A., Zahm, S. H., & Silverman, D. T. (1999). Occupational cancer among women : Research status and methodologic considerations. *American Journal of Industrial Medicine*, 36(1), 6-17. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199907\)36:1<6::aid-ajim2>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199907)36:1<6::aid-ajim2>3.0.co;2-f)
- Blair A1, F. J. Jr., Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF. (1992). *Clues to cancer etiology from studies of farmers.* - PubMed—NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/1411362>
- Bonner, M. R., Coble, J., Blair, A., Beane Freeman, L. E., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2007). Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology*, 166(9), 1023-1034. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm182>
- Bonner, M. R., Lee, W. J., Sandler, D. P., Hoppin, J. A., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. R. (2005). Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 113(3), 285-289. <https://doi.org/10.1289/ehp.7451>
- Bonner, M. R., Williams, B. A., Rusiecki, J. A., Blair, A., Beane Freeman, L. E., Hoppin, J. A., Dosemeci, M., Lubin, J., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2010). Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes & Control: CCC*, 21(6), 871-877. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9514-9>
- Bouchardy, C., Schüler, G., Minder, C., Hotz, P., Bousquet, A., Levi, F., Fisch, T., Torhorst, J., & Raymond, L. (2002). Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men—A study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 28 Suppl 1, 1-88.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brett M., R., Jennifer B., P., Thomas A., S., Brett M., R., Jennifer B., P., & Thomas A., S. (2017). Epidemiology of ovarian cancer : A review. *Cancer Biology & Medicine*, 14(1), 9-32. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084>
- Brophy, J. T., Keith, M. M., Gorey, K. M., Laukkanen, E., Hellyer, D., Watterson, A., Reinhartz, A., & Gilberston, M. (2002). Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming.

- International Journal of Occupational and Environmental Health*, 8(4), 346-353. <https://doi.org/10.1179/107735202800338669>
- Brophy, J. T., Keith, M. M., Gorey, K. M., Luginaah, I., Laukkanen, E., Hellyer, D., Reinhartz, A., Watterson, A., Abu-Zahra, H., Maticka-Tyndale, E., Schneider, K., Beck, M., & Gilbertson, M. (2006). Occupation and breast cancer : A Canadian case-control study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076, 765-777. <https://doi.org/10.1196/annals.1371.019>
- Brophy, J. T., Keith, M. M., Watterson, A., Park, R., Gilbertson, M., Maticka-Tyndale, E., Beck, M., Abu-Zahra, H., Schneider, K., Reinhartz, A., Dematteo, R., & Luginaah, I. (2012). Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors : A Canadian case-control study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 11, 87. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-87>
- Bryere, J., Dejardin, O., Launay, L., Colonna, M., Grosclaude, P., Launoy, G., & French Network of Cancer Registries (FRANCIM). (2018). Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French Cancer Registries Network study. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 27(4), 391-398. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000326>
- Bureau, M., Béziat, B., Duporté, G., Bouchart, V., Lecluse, Y., Barron, E., Garrigou, A., Dévier, M.-H., Budzinski, H., Lebailly, P., & Baldi, I. (2021). Pesticide exposure of workers in apple growing in France. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01810-y>
- Bylsma, L. C., & Alexander, D. D. (2015). A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutrition Journal*, 14(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0111-3>
- Caini, S., Gandini, S., Dudas, M., Bremer, V., Severi, E., & Gherasim, A. (2014). Sexually transmitted infections and prostate cancer risk : A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 38(4), 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.06.002>
- Calle, E. E., Frumkin, H., Henley, S. J., Savitz, D. A., & Thun, M. J. (2002). Organochlorines and breast cancer risk. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 52(5), 301-309.
- Cannioto, R. A., & Moysich, K. B. (2015). Epithelial ovarian cancer and recreational physical activity : A review of the epidemiological literature and implications for exercise prescription. *Gynecologic Oncology*, 137(3), 559-573. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.016>
- Cannioto, R., LaMonte, M. J., Risch, H. A., Hong, C.-C., Sucheston-Campbell, L. E., Eng, K. H., Brian Szender, J., Chang-Claude, J., Schmalfeldt, B., Klapdor, R., Gower, E., Minlikeeva, A. N., Zirpoli, G. R., Bandera, E. V., Berchuck, A., Cramer, D., Doherty, J. A., Edwards, R. P., Fridley, B. L., ... Moysich, K. B. (2016). Chronic Recreational Physical Inactivity and Epithelial Ovarian Cancer Risk : Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25(7), 1114-1124. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1330>
- Cantor, K. P., Stewart, P. A., Brinton, L. A., & Dosemeci, M. (1995). Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 37(3), 336-348. <https://doi.org/10.1097/00043764-199503000-00011>
- Cao, Y., Zhang, W., Li, Y., Fu, J., Li, H., Li, X., Gao, X., Zhang, K., & Liu, S. (2021). Rates and trends in stage-specific prostate cancer incidence by age and race/ethnicity, 2000–2017. *The Prostate*, 81(14), 1071-1077. <https://doi.org/10.1002/pros.24204>
- Carmichael, A. R., & Bates, T. (2004). Obesity and breast cancer : A review of the literature. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 13(2), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2003.03.001>

- Catsburg, C., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2015). Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*, *136*(9), 2204-2209. <https://doi.org/10.1002/ijc.29266>
- Chavez-MacGregor, M., Elias, S. G., Onland-Moret, N. C., van der Schouw, Y. T., Van Gils, C. H., Monninkhof, E., Grobbee, D. E., & Peeters, P. H. M. (2005). Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *14*(4), 799-804. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0465>
- Chen, X., Wang, Q., Zhang, Y., Xie, Q., & Tan, X. (2019). Physical Activity and Risk of Breast Cancer : A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *22*(1), 104-128. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.06.020>
- Choi, Y.-J., Myung, S.-K., & Lee, J.-H. (2018). Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer : A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cancer Research and Treatment*, *50*(2), 474-487. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.094>
- Christensen, C. H., Platz, E. A., Andreotti, G., Blair, A., Hoppin, J. A., Koutros, S., Lynch, C. F., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2010). Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environmental Health Perspectives*, *118*(1), 92-96. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800446>
- Clavel-Chapelon, F. & E3N Group. (2002). Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk : Results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes & Control: CCC*, *13*(9), 831-838. <https://doi.org/10.1023/a:1020684821837>
- Cockburn, M., Mills, P., Zhang, X., Zadnick, J., Goldberg, D., & Ritz, B. (2011). Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California. *American Journal of Epidemiology*, *173*(11), 1280-1288. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr003>
- Cohn, B. A., Cirillo, P. M., & Terry, M. B. (2019). DDT and Breast Cancer : Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *111*(8), 803-810. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy198>
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. (2008). Ovarian cancer and oral contraceptives : Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*, *371*(9609), 303-314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60167-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60167-1)
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. (2012). Ovarian Cancer and Body Size : Individual Participant Meta-Analysis Including 25,157 Women with Ovarian Cancer from 47 Epidemiological Studies. *PLoS Medicine*, *9*(4), e1001200. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001200>
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives : Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet (London, England)*, *347*(9017), 1713-1727. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90806-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90806-5)
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy : Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet (London, England)*, *350*(9084), 1047-1059.

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001). Familial breast cancer : Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet (London, England)*, 358(9291), 1389-1399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06524-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06524-2)
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Breast cancer and breastfeeding : Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet (London, England)*, 360(9328), 187-195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0)
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk : Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet. Oncology*, 13(11), 1141-1151. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Bull, D., Doll, R., Peto, R., Reeves, G., & Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2004). Breast cancer and abortion : Collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet (London, England)*, 363(9414), 1007-1016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15835-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15835-2)
- Colt, J. S., Stallones, L., Cameron, L. L., Dosemeci, M., & Zahm, S. H. (2001). Proportionate mortality among US migrant and seasonal farmworkers in twenty-four states. *American Journal of Industrial Medicine*, 40(5), 604-611. <https://doi.org/10.1002/ajim.1126>
- Commenges, D., Letenneur, L., Joly, P., Alioum, A., & Dartigues, J. F. (1998). Modelling age-specific risk : Application to dementia. *Statistics in Medicine*, 17(17), 1973-1988.
- Coogan, P. F., Clapp, R. W., Newcomb, P. A., Mittendorf, R., Bogdan, G., Baron, J. A., & Longnecker, M. P. (1996). Variation in female breast cancer risk by occupation. *American Journal of Industrial Medicine*, 30(4), 430-437. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199610\)30:4<430::AID-AJIM8>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199610)30:4<430::AID-AJIM8>3.0.CO;2-Z)
- Cowppli-Bony, A., Uhry, Z., Remontet, L., Voirin, N., Guizard, A.-V., Trétarre, B., Bouvier, A.-M., Colonna, M., Bossard, N., Woronoff, A.-S., & Grosclaude, P. (2017). Survival of solid cancer patients in France, 1989–2013 : A population-based study. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(6), 461-468. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000372>
- Crocetto, F., Arcaniolo, D., Napolitano, L., Barone, B., La Rocca, R., Capece, M., Caputo, V. F., Imbimbo, C., De Sio, M., Calace, F. P., & Manfredi, C. (2021). Impact of Sexual Activity on the Risk of Male Genital Tumors : A Systematic Review of the Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 8500. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168500>
- Cussenot, O., & Cancel-Tassin, G. (2004). Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *médecine/sciences*, 20(5), 562-568. <https://doi.org/10.1051/medsci/2004205562>
- D'Amico, A. V. (1998). Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 280(11), 969. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>
- De Marzo, A. M., Platz, E. A., Sutcliffe, S., Xu, J., Grönberg, H., Drake, C. G., Nakai, Y., Isaacs, W. B., & Nelson, W. G. (2007). Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7(4), 256-269. <https://doi.org/10.1038/nrc2090>
- De Roos, A. J., Blair, A., Rusiecki, J. A., Hoppin, J. A., Svec, M., Dosemeci, M., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. (2005). Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the

- Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 113(1), 49-54.
<https://doi.org/10.1289/ehp.7340>
- Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, & et al. (2019). *Estimations Nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine de 1990 à 2018.: Vol. Volume 1-Tumeurs solides.*
- Delancey, J. O. L., Alavanja, M. C. R., Coble, J., Blair, A., Hoppin, J. A., Austin, H. D., & Beane Freeman, L. E. (2009). Occupational exposure to metribuzin and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Annals of Epidemiology*, 19(6), 388-395.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.12.018>
- Dennis, L. K., & Dawson, D. V. (2002). Meta-Analysis of Measures of Sexual Activity and Prostate Cancer: *Epidemiology*, 13(1), 72-79. <https://doi.org/10.1097/00001648-200201000-00012>
- Depczynski, J., & Lower, T. (2014). A review of prostate cancer incidence and mortality studies of farmers and non-farmers, 2002-2013. *Cancer Epidemiology*, 38(6), 654-662.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.09.001>
- DeRoo, L. A., Cummings, P., & Mueller, B. A. (2011). Smoking before the first pregnancy and the risk of breast cancer : A meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 174(4), 390-402.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwr090>
- Devouassoux-Shisheboran, M., Genestie, C., & Ray-Coquard, I. (2016). [Dualistic classification of epithelial ovarian cancer : Is it clinically relevant?]. *Bulletin Du Cancer*, 103(3), 252-258.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.12.005>
- Deziel, N. C., Beane Freeman, L. E., Hoppin, J. A., Thomas, K., Lerro, C. C., Jones, R. R., Hines, C. J., Blair, A., Graubard, B. I., Lubin, J. H., Sandler, D. P., Chen, H., Andreotti, G., Alavanja, M. C., & Friesen, M. C. (2019). An algorithm for quantitatively estimating non-occupational pesticide exposure intensity for spouses in the Agricultural Health Study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29(3), 344-357. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0088-z>
- Donna, A., Betta, P. G., Robutti, F., Crosignani, P., Berrino, F., & Bellingeri, D. (1984). Ovarian mesothelial tumors and herbicides : A case-control study. *Carcinogenesis*, 5(7), 941-942.
<https://doi.org/10.1093/carcin/5.7.941>
- Donna, A., Crosignani, P., Robutti, F., Betta, P. G., Bocca, R., Mariani, N., Ferrario, F., Fissi, R., & Berrino, F. (1989). Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 15(1), 47-53.
- Doolan, G., Benke, G., & Giles, G. (2014). An update on occupation and prostate cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(2), 501-516.
- Dosemeci, M., Alavanja, M. C. R., Rowland, A. S., Mage, D., Zahm, S. H., Rothman, N., Lubin, J. H., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., & Blair, A. (2002). A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *The Annals of Occupational Hygiene*, 46(2), 245-260. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mef011>
- Dossus, L., Boutron-Ruault, M.-C., Kaaks, R., Gram, I. T., Vilier, A., Fervers, B., Manjer, J., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Chang-Claude, J., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Sarantopoulou, M., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., ... Clavel-Chapelon, F. (2014). Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk : Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 134(8), 1871-1888. <https://doi.org/10.1002/ijc.28508>
- Duell, E. J., Millikan, R. C., Savitz, D. A., Newman, B., Smith, J. C., Schell, M. J., & Sandler, D. P. (2000). A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina.

- Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 11(5), 523-531. <https://doi.org/10.1097/00001648-200009000-00007>
- Dyrstad, S. W., Yan, Y., Fowler, A. M., & Colditz, G. A. (2015). Breast cancer risk associated with benign breast disease : Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 149(3), 569-575. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3254-6>
- e-cancer. (s. d.). *Ecancer—Définition hormonodépendant*. Consulté 13 mai 2022, à l'adresse <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/H/hormonodependant>
- Ekpanyaskul, C., Kluhapatma, T., Wiangnon, S., & Sangrajrang, S. (2010). Case-control study of occupational categories and breast cancer risk in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 11(3), 793-797.
- El-Zaemey, S., Heyworth, J., Glass, D. C., Peters, S., & Fritschi, L. (2014). Household and occupational exposure to pesticides and risk of breast cancer. *International Journal of Environmental Health Research*, 24(2), 91-102. <https://doi.org/10.1080/09603123.2013.800958>
- Emeville, E., Giusti, A., Coumoul, X., Thomé, J.-P., Blanchet, P., & Multigner, L. (2015). Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer : A case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environmental Health Perspectives*, 123(4), 317-323. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408407>
- Engel, C. L., Sharima Rasanayagam, M., Gray, J. M., & Rizzo, J. (2018). Work and Female Breast Cancer : The State of the Evidence, 2002-2017. *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy: NS*, 28(1), 55-78. <https://doi.org/10.1177/1048291118758460>
- Engel, L. S., Hill, D. A., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Pierce, J., Samanic, C., Sandler, D. P., Blair, A., & Alavanja, M. C. (2005). Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology*, 161(2), 121-135. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi022>
- Engel, L. S., Werder, E., Satagopan, J., Blair, A., Hoppin, J. A., Koutros, S., Lerro, C. C., Sandler, D. P., Alavanja, M. C., & Beane Freeman, L. E. (2017). Insecticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 125(9), 097002. <https://doi.org/10.1289/EHP1295>
- Ewertz, M., Duffy, S. W., Adami, H. O., Kvåle, G., Lund, E., Meirik, O., Møller, A., Soini, I., & Tulinus, H. (1990). Age at first birth, parity and risk of breast cancer : A meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *International Journal of Cancer*, 46(4), 597-603. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910460408>
- Ferrante, D., Bertolotti, M., Todesco, A., Mirabelli, D., Terracini, B., & Magnani, C. (2007). Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environmental Health Perspectives*, 115(10), 1401-1405. <https://doi.org/10.1289/ehp.10195>
- Firth, H., Gray, A., Carpenter, L. M., & Cox, B. (2007). Cancer mortality by occupation among New Zealand women : 1988-1997. *The New Zealand Medical Journal*, 120(1266), U2833.
- Fleming, L. E., Bean, J. A., Rudolph, M., & Hamilton, K. (1999a). Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(1), 14-21.
- Fleming, L. E., Bean, J. A., Rudolph, M., & Hamilton, K. (1999b). Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41(4), 279-288.

- Fleming, L. E., Gómez-Marín, O., Zheng, D., Ma, F., & Lee, D. (2003). National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *American Journal of Industrial Medicine*, 43(2), 227-233. <https://doi.org/10.1002/ajim.10162>
- Folsom, A. R., Zhang, S., Sellers, T. A., Zheng, W., Kushi, L. H., & Cerhan, J. R. (1996). Cancer incidence among women living on farms : Findings from the Iowa Women's Health Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 38(11), 1171-1176.
- Franceschi, S., Barbone, F., Bidoli, E., Guarneri, S., Serraino, D., Talamini, R., & La Vecchia, C. (1993). Cancer risk in farmers : Results from a multi-site case-control study in north-eastern Italy. *International Journal of Cancer*, 53(5), 740-745.
- Freeman, L. E. B., Rusiecki, J. A., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Koutros, S., Andreotti, G., Zahm, S. H., Hines, C. J., Coble, J. B., Barone-Adesi, F., Sloan, J., Sandler, D. P., Blair, A., & Alavanja, M. C. R. (2011). Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the agricultural health study (1994-2007). *Environmental Health Perspectives*, 119(9), 1253-1259. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103561>
- Fritschi, L., Glass, D. C., Tabrizi, J. S., Leavy, J. E., & Ambrosini, G. L. (2007). Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia : A case-control study in Western Australia. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(1), 60-65. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.027706>
- Frost, G. (2013). The latency period of mesothelioma among a cohort of British asbestos workers (1978-2005). *British Journal of Cancer*, 109(7), 1965-1973. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.514>
- Frost, G., Brown, T., & Harding, A.-H. (2011). Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occupational Medicine (Oxford, England)*, 61(5), 303-310. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr067>
- Furukawa, S., Harada, T., Thake, D., Iatropoulos, M. J., & Sherman, J. H. (2014). Consensus diagnoses and mode of action for the formation of gastric tumors in rats treated with the chloroacetanilide herbicides alachlor and butachlor. *Toxicologic Pathology*, 42(2), 386-402. <https://doi.org/10.1177/0192623313484106>
- Gaona-Luviano, P., Medina-Gaona, L. A., & Magaña-Pérez, K. (2020). Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese Clinical Oncology*, 9(4), 47-47. <https://doi.org/10.21037/cco-20-34>
- Gardner, K. M., Ou Shu, X., Jin, F., Dai, Q., Ruan, Z., Thompson, S. J., Hussey, J. R., Gao, Y. T., & Zheng, W. (2002). Occupations and breast cancer risk among Chinese women in urban Shanghai. *American Journal of Industrial Medicine*, 42(4), 296-308. <https://doi.org/10.1002/ajim.10112>
- Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, W. R., Hannan, L. M., & Thun, M. J. (2013). Active smoking and breast cancer risk : Original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 515-525. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt023>
- Geoffroy-Perez, B., Bénézet, L., Santin, G., Delabre, L., & Delézire, P. (s. d.). *Premier bilan de la phase pilote pour la mise en place de la cohorte d'actifs relevant du régime agricole au moment de l'inclusion Cohorte Coset-MSA*. 48.
- Gilsing, A. M. J., Weijenberg, M. P., Goldbohm, R. A., van den Brandt, P. A., & Schouten, L. J. (2011). Consumption of dietary fat and meat and risk of ovarian cancer in the Netherlands Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(1), 118-126. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29888>
- Goldberg, M., Carton, M., Descatha, A., Leclerc, A., Roquelaure, Y., Santin, G., Zins, M., & CONSTANCES team. (2017). CONSTANCES : A general prospective population-based cohort for occupational

- and environmental epidemiology: cohort profile. *Occupational and Environmental Medicine*, 74(1), 66-71. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103678>
- Greenburg, D. L., Rusiecki, J., Koutros, S., Dosemeci, M., Patel, R., Hines, C. J., Hoppin, J. A., & Alavanja, M. C. R. (2008). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to captan in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes & Control: CCC*, 19(10), 1401-1407. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9187-9>
- Greer, J. B., Modugno, F., Ness, R. B., & Allen, G. O. (2006). Anthropometry and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 106(10), 2247-2257. <https://doi.org/10.1002/cncr.21830>
- Grosclaude, P. (2021, mai). *PSA levels at prostate cancer diagnosis in 2001 and 2008-2016 in France : A population-based study* [Poster]. GRELL, Luxembourg.
- Grosclaude, P., Remontet, L., Daubisse Marliac, L., Velten, M., & Leone Nathalie. (2016). *Le cancer de la prostate : Incidence, survie et mortalité en France*. 39-40, 693-699.
- Grundy, A., Ho, V., Abrahamowicz, M., Parent, M., Siemiatycki, J., Arseneau, J., Gilbert, L., Gotlieb, W. H., Provencher, D. M., & Koushik, A. (2020). Lifetime recreational moderate-to-vigorous physical activity and ovarian cancer risk : A case–control study. *International Journal of Cancer*, 146(7), 1800-1809. <https://doi.org/10.1002/ijc.32513>
- Gucalp, A., Traina, T. A., Eisner, J. R., Parker, J. S., Selitsky, S. R., Park, B. H., Elias, A. D., Baskin-Bey, E. S., & Cardoso, F. (2019). Male breast cancer : A disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 173(1), 37-48. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
- Haiman, C. A., Chen, G. K., Blot, W. J., Strom, S. S., Berndt, S. I., Kittles, R. A., Rybicki, B. A., Isaacs, W. B., Ingles, S. A., Stanford, J. L., Diver, W. R., Witte, J. S., Chanock, S. J., Kolb, S., Signorello, L. B., Yamamura, Y., Neslund-Dudas, C., Thun, M. J., Murphy, A., ... Henderson, B. E. (2011). Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. *PLoS Genetics*, 7(5), e1001387. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001387>
- Hannan, L. M., Leitzmann, M. F., Lacey, J. V., Colbert, L. H., Albanes, D., Schatzkin, A., & Schairer, C. (2004). Physical activity and risk of ovarian cancer : A prospective cohort study in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 13(5), 765-770.
- Hardefeldt, P. J., Penninkilampi, R., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2018). Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer : A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clinical Breast Cancer*, 18(4), e601-e612. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.010>
- Hardell, L., Andersson, S.-O., Carlberg, M., Bohr, L., van Bavel, B., Lindström, G., Björnfoth, H., & Ginman, C. (2006). Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48(7), 700-707. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000205989.46603.43>
- Harrison, S., Tilling, K., Turner, E. L., Martin, R. M., Lennon, R., Lane, J. A., Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Neal, D. E., Bosch, J. L. H. R., & Jones, H. E. (2020). Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes & Control*, 31(5), 431-449. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01291-3>
- Heller, D. S., Gordon, R. E., Westhoff, C., & Gerber, S. (1996). Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *American Journal of Industrial Medicine*, 29(5), 435-439. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199605\)29:5<435::AID-AJIM1>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199605)29:5<435::AID-AJIM1>3.0.CO;2-L)

- Hemminki, K. (2012). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World Journal of Urology*, 30(2), 143-148. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0801-1>
- Hemminki, K., & Czene, K. (2002). Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*, 95(6), 1346-1353. <https://doi.org/10.1002/cncr.10819>
- Hohenadel, K., Raj, P., Demers, P. A., Zahm, S. H., & Blair, A. (2015). The inclusion of women in studies of occupational cancer : A review of the epidemiologic literature from 1991-2009. *American Journal of Industrial Medicine*, 58(3), 276-281. <https://doi.org/10.1002/ajim.22424>
- Hong, S., Khil, H., Lee, D. H., Keum, N., & Giovannucci, E. L. (2020). Alcohol Consumption and the Risk of Prostate Cancer : A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(8), E2188. <https://doi.org/10.3390/nu12082188>
- Hopenhayn-Rich, C., Stump, M. L., & Browning, S. R. (2002). Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42(1), 127-136. <https://doi.org/10.1007/s002440010300>
- Hou, L., Lee, W. J., Rusiecki, J., Hoppin, J. A., Blair, A., Bonner, M. R., Lubin, J. H., Samanic, C., Sandler, D. P., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. R. (2006). Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 17(3), 302-307. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000201398.82658.50>
- IARC, & Vol. 100A. (2008). *A review of human carcinogens. Part A: Pharmaceuticals* (Vol. 100A).
- IARC, & Vol. 100C. (2009). *A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts* (Vol. 100C).
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2016). *2,4-D and Some Organochlorine Insecticides* (vol 113).
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans & International Agency for Research on Cancer. (2019). *Pentachlorophenol and some related compounds*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543329/>
- INSERM. (2021). *Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données* (Collection Expertise collective). <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1>
- INSERM (dir.). (2013). *Pesticides : Effets sur la santé*. (p. XII-1001) [(Expertise collective)]. <http://hdl.handle.net/10608/4820>
- Inskip, H., Coggon, D., Winter, P., & Pannett, B. (1996). Mortality of farmers and farmers' wives in England and Wales 1979-80, 1982-90. *Occupational and Environmental Medicine*, 53(11), 730-735.
- International Agency for Research on Cancer. (2012a). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 A, pharmaceuticals : This publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 14 - 21 October 2008*. IARC.
- International Agency for Research on Cancer. (2012b). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 E, personal habits and indoor combustions : This publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 29 September - 06 October 2009*. IARC.
- Islami, F., Moreira, D. M., Boffetta, P., & Freedland, S. J. (2014). A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *European Urology*, 66(6), 1054-1064. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.059>

- Ji, B.-T., Blair, A., Shu, X.-O., Chow, W.-H., Hauptmann, M., Dosemeci, M., Yang, G., Lubin, J., Gao, Y.-T., Rothman, N., & Zheng, W. (2008). Occupation and breast cancer risk among Shanghai women in a population-based cohort study. *American Journal of Industrial Medicine*, *51*(2), 100-110. <https://doi.org/10.1002/ajim.20507>
- Kachuri, L., Harris, M. A., MacLeod, J. S., Tjepkema, M., Peters, P. A., & Demers, P. A. (2017). Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers : Results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*, *17*(1), 343. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3346-x>
- Kaneko, R., Zaitzu, M., Sato, Y., & Kobayashi, Y. (2019). Risk of cancer and longest-held occupations in Japanese workers : A multicenter hospital-based case-control study. *Cancer Medicine*, *8*(13), 6139-6150. <https://doi.org/10.1002/cam4.2499>
- Kang, D., Park, S. K., Beane-Freeman, L., Lynch, C. F., Knott, C. E., Sandler, D. P., Hoppin, J. A., Dosemeci, M., Coble, J., Lubin, J., Blair, A., & Alavanja, M. (2008). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environmental Research*, *107*(2), 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.01.010>
- Kato, I., Tominaga, S., & Ikari, A. (1990). An epidemiological study on occupation and cancer risk. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *20*(2), 121-127. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jjco.a039375>
- Katuwal, S., Martinsen, J. I., Kjaerheim, K., Sparen, P., Tryggvadottir, L., Lynge, E., Weiderpass, E., & Pukkala, E. (2018). Occupational variation in the risk of female breast cancer in the Nordic countries. *Cancer Causes & Control*, *29*(11), 1027-1038. <https://doi.org/10.1007/s10552-018-1076-2>
- Keller-Byrne, J. E., Khuder, S. A., & Schaub, E. A. (1997). Meta-analyses of prostate cancer and farming. *American Journal of Industrial Medicine*, *31*(5), 580-586.
- Key, T. J. (2011). Fruit and vegetables and cancer risk. *British Journal of Cancer*, *104*(1), 6-11. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606032>
- Key, T. J., Appleby, P. N., Reeves, G. K., Roddam, A., Dorgan, J. F., Longcope, C., Stanczyk, F. Z., Stephenson, H. E., Falk, R. T., Miller, R., Schatzkin, A., Allen, D. S., Fentiman, I. S., Key, T. J., Wang, D. Y., Dowsett, M., Thomas, H. V., Hankinson, S. E., Toniolo, P., ... Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, *95*(16), 1218-1226. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg022>
- Khalis, M., El Rhazi, K., Fort, E., Chajès, V., Charaka, H., Huybrechts, I., Moskal, A., Biessy, C., Romieu, I., Abbass, F., El Marnissi, B., Mellas, N., Nejari, C., Soliman, A. S., & Charbotel, B. (2019). Occupation and risk of female breast cancer : A case-control study in Morocco. *American Journal of Industrial Medicine*, *62*(10), 838-846. <https://doi.org/10.1002/ajim.23027>
- Kim, H. S., Woo, O. H., Park, K. H., Woo, S. U., Yang, D. S., Kim, A.-R., Lee, E. S., Lee, J.-B., Kim, Y. H., Kim, J. S., & Seo, J. H. (2012). The relationship between twin births and maternal risk of breast cancer : A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, *131*(2), 671-677. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1779-5>
- Kolomeyevskaya, N. V., Szender, J. B., Zirpoli, G., Minlikeeva, A., Friel, G., Cannioto, R. A., Brightwell, R. M., Grzankowski, K. S., & Moysich, K. B. (2015). Oral Contraceptive Use and Reproductive Characteristics Affect Survival in Patients With Epithelial Ovarian Cancer : A Cohort Study. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International*

- Koutros, S., Alavanja, M. C. R., Lubin, J. H., Sandler, D. P., Hoppin, J. A., Lynch, C. F., Knott, C., Blair, A., & Freeman, L. E. B. (2010). An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52(11), 1098-1105. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181f72b7c>
- Koutros, S., Beane Freeman, L. E., Lubin, J. H., Heltshe, S. L., Andreotti, G., Barry, K. H., DellaValle, C. T., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Blair, A., & Alavanja, M. C. R. (2013). Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 177(1), 59-74. <https://doi.org/10.1093/aje/kws225>
- Koutros, S., Lynch, C. F., Ma, X., Lee, W. J., Hoppin, J. A., Christensen, C. H., Andreotti, G., Freeman, L. B., Rusiecki, J. A., Hou, L., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2009). Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk : Results from the U.S. Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer*, 124(5), 1206-1212. <https://doi.org/10.1002/ijc.24020>
- Koutros, S., Mahajan, R., Zheng, T., Hoppin, J. A., Ma, X., Lynch, C. F., Blair, A., & Alavanja, M. C. R. (2008). Dichlorvos exposure and human cancer risk : Results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes & Control: CCC*, 19(1), 59-65. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9070-0>
- Kristensen, P., Andersen, A., & Irgens, L. M. (2000). Hormone-dependent cancer and adverse reproductive outcomes in farmers' families—Effects of climatic conditions favoring fungal growth in grain. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 26(4), 331-337. <https://doi.org/10.5271/sjweh.550>
- Kristensen, P., Andersen, A., Irgens, L. M., Bye, A. S., & Sundheim, L. (1996). Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway : Incidence and risk factors in the farm environment. *International Journal of Cancer*, 65(1), 39-50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960103\)65:1<39::AID-IJC8>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960103)65:1<39::AID-IJC8>3.0.CO;2-2)
- Kristensen, P., Andersen, A., Irgens, L. M., Laake, P., & Bye, A. (1996). Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 22(1), 14-26. <https://doi.org/10.5271/sjweh.104>
- Krstev, S., Baris, D., Stewart, P. A., Hayes, R. B., Blair, A., & Dosemeci, M. (1998). Risk for prostate cancer by occupation and industry : A 24-state death certificate study. *American Journal of Industrial Medicine*, 34(5), 413-420.
- Krstev, S., Baris, D., Stewart, P., Dosemeci, M., Swanson, G. M., Greenberg, R. S., Schoenberg, J. B., Schwartz, A. G., Liff, J. M., & Hayes, R. B. (1998). Occupational risk factors and prostate cancer in U.S. blacks and whites. *American Journal of Industrial Medicine*, 34(5), 421-430.
- Krstev, S., & Knutsson, A. (2019). Occupational Risk Factors for Prostate Cancer : A Meta-analysis. *Journal of Cancer Prevention*, 24(2), 91-111. <https://doi.org/10.15430/JCP.2019.24.2.91>
- Kruk, J., & Aboul-Enein, H. Y. (2003). Occupational physical activity and the risk of breast cancer. *Cancer Detection and Prevention*, 27(3), 187-192. [https://doi.org/10.1016/s0361-090x\(03\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0361-090x(03)00032-1)
- Kyu, H. H., Bachman, V. F., Alexander, L. T., Mumford, J. E., Afshin, A., Estep, K., Veerman, J. L., Delwiche, K., Iannarone, M. L., Moyer, M. L., Cercy, K., Vos, T., Murray, C. J. L., & Forouzanfar, M. H. (2016). Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events : Systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 354, i3857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>

- Laakkonen, A., & Pukkala, E. (2008). Cancer incidence among Finnish farmers, 1995-2005. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 34(1), 73-79. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1167>
- Langholz, B., Thomas, D., Xiang, A., & Stram, D. (1999). Latency analysis in epidemiologic studies of occupational exposures: Application to the Colorado Plateau uranium miners cohort. *American Journal of Industrial Medicine*, 35(3), 246-256. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199903\)35:3<246::aid-ajim4>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199903)35:3<246::aid-ajim4>3.0.co;2-6)
- Le, N. D., Leung, A., Brooks-Wilson, A., Gallagher, R. P., Swenerton, K. D., Demers, P. A., & Cook, L. S. (2014). Occupational exposure and ovarian cancer risk. *Cancer Causes & Control: CCC*, 25(7), 829-841. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0384-4>
- Lee, J. (2019). Physical activity, sitting time, and the risk of ovarian cancer: A brief research report employing a meta-analysis of existing. *Health Care for Women International*, 40(4), 433-458. <https://doi.org/10.1080/07399332.2018.1505892>
- Lee, W. J., Blair, A., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Rusiecki, J. A., Sandler, D. P., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. R. (2004). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(23), 1781-1789. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh324>
- Lee, W. J., Hoppin, J. A., Blair, A., Lubin, J. H., Dosemeci, M., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2004). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 159(4), 373-380. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh040>
- Leitzmann, M. F., Koebnick, C., Moore, S. C., Danforth, K. N., Brinton, L. A., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., & Lacey, J. V. (2009). Prospective study of physical activity and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes & Control: CCC*, 20(5), 765-773. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9291-x>
- Lemaire, G., Terouanne, B., Mauvais, P., Michel, S., & Rahmani, R. (2004). Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196(2), 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.12.011>
- Lemarchand, C. (2015). *Facteurs de risque de cancers hormono-dépendants en population agricole au sein de la cohorte agriculture et cancer*. Université de Caen.
- Lemarchand, C., Tual, S., Boulanger, M., Levêque-Morlais, N., Perrier, S., Clin, B., Guizard, A.-V., Velten, M., Rigaud, E., Baldi, I., & Lebailly, P. (2016). Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 42(2), 144-152. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3552>
- Lemarchand, C., Tual, S., Levêque-Morlais, N., Perrier, S., Belot, A., Velten, M., Guizard, A.-V., Marcotullio, E., Monnereau, A., Clin, B., Baldi, I., & Lebailly, P. (2017). Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005–2011). *Cancer Epidemiology*, 49, 175-185. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.06.003>
- Leon, M. E., Freeman, L. E. B., Douwes, J., Hoppin, J. A., Kromhout, H., Lebailly, P., Nordby, K.-C., Schenker, M., Schüz, J., Waring, S. C., Alavanja, M. C. R., Annesi-Maesano, I., Baldi, I., Dalvie, M. A., Ferro, G., Fervers, B., Langseth, H., London, L., Lynch, C. F., ... Blair, A. (2011). AGRICOH: A Consortium of Agricultural Cohorts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1341-1357. <https://doi.org/10.3390/ijerph8051341>
- Lerro, C. C., Andreotti, G., Koutros, S., Lee, W. J., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Parks, C. G., Blair, A., Lubin, J. H., & Beane Freeman, L. E. (2018). Alachlor Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study: An Updated Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(9), 950-958. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy005>

- Lerro, C. C., Hofmann, J. N., Andreotti, G., Koutros, S., Parks, C. G., Blair, A., Albert, P. S., Lubin, J. H., Sandler, D. P., & Beane Freeman, L. E. (2020). Dicamba use and cancer incidence in the agricultural health study : An updated analysis. *International Journal of Epidemiology*, *49*(4), 1326-1337. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa066>
- Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M. C., Alavanja, M. C., Blair, A., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Ma, X., Zhang, Y., & Beane Freeman, L. E. (2015a). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational and Environmental Medicine*, *72*(10), 736-744. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102798>
- Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M. C., Alavanja, M. C., Blair, A., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Ma, X., Zhang, Y., & Beane Freeman, L. E. (2015b). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational and Environmental Medicine*, *72*(10), 736-744. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102798>
- Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Louis, L. M., Blair, A., Parks, C. G., Shrestha, S., Lubin, J. H., Albert, P. S., Hofmann, J. N., & Beane Freeman, L. E. (2019). Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. *Cancer Causes & Control*, *30*(4), 311-322. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01140-y>
- Levêque-Morlais, N., Tual, S., Clin, B., Adjemian, A., Baldi, I., & Lebaillly, P. (2015). The AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort study : Enrollment and causes of death for the 2005-2009 period. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *88*(1), 61-73. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0933-x>
- Levi, F., Negri, E., La Vecchia, C., & Te, V. C. (1988). Socioeconomic groups and cancer risk at death in the Swiss Canton of Vaud. *International Journal of Epidemiology*, *17*(4), 711-717. <https://doi.org/10.1093/ije/17.4.711>
- Levi, F., Vecchia, C. L., Randimbison, L., & Te, V.-C. (1999). Descriptive epidemiology of soft tissue sarcomas in Vaud, Switzerland. *European Journal of Cancer*, *35*(12), 1711-1716. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00179-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00179-3)
- Lewis-Mikhael, A.-M., Bueno-Cavanillas, A., Ofir Giron, T., Olmedo-Requena, R., Delgado-Rodríguez, M., & Jiménez-Moleón, J. J. (2016). Occupational exposure to pesticides and prostate cancer : A systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, *73*(2), 134-144. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102692>
- Lewis-Mikhael, A.-M., Olmedo-Requena, R., Martínez-Ruiz, V., Bueno-Cavanillas, A., & Jiménez-Moleón, J. J. (2015). Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence. *Cancer Causes & Control: CCC*, *26*(10), 1375-1392. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0643-z>
- Lim, J.-E., Nam, C., Yang, J., Rha, K. H., Lim, K.-M., & Jee, S. H. (2017). Serum persistent organic pollutants (POPs) and prostate cancer risk : A case-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *220*(5), 849-856. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.03.014>
- Liu, F., Wang, J., Wu, H.-L., Wang, H., Wang, J.-X., Zhou, R., & Zhu, Z. (2018). Leisure time physical activity and risk of prostate cancer : A dose-response meta-analysis. *Minerva Urologica E Nefrologica = The Italian Journal of Urology and Nephrology*, *70*(2), 152-161. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.17.02874-0>

- López-Cervantes, M., Torres-Sánchez, L., Tobías, A., & López-Carrillo, L. (2004). Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: A meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environmental Health Perspectives*, *112*(2), 207-214. <https://doi.org/10.1289/ehp.112-1241830>
- Louis, L. M., Lerro, C. C., Friesen, M. C., Andreotti, G., Koutros, S., Sandler, D. P., Blair, A., Robson, M. G., & Beane Freeman, L. E. (2017). A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. *Environmental Health*, *16*(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0298-1>
- Lovegrove, C., Ahmed, K., Challacombe, B., Khan, M. S., Popert, R., & Dasgupta, P. (2015). Systematic review of prostate cancer risk and association with consumption of fish and fish-oils: Analysis of 495,321 participants. *International Journal of Clinical Practice*, *69*(1), 87-105. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12514>
- Lynch, C. F., Sprince, N. L., Heywood, E., Pierce, J., Logsdon-Sackett, N., Pennybacker, M., & Alavanja, M. C. R. (2005). Comparison of Farmers in the Agricultural Health Study to the 1992 and 1997 Censuses of Agriculture. *Journal of Agromedicine*, *10*(1), 13-22. https://doi.org/10.1300/J096v10n01_03
- Lynch, S. M., Mahajan, R., Beane Freeman, L. E., Hoppin, J. A., & Alavanja, M. C. R. (2009). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environmental Research*, *109*(7), 860-868. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.06.006>
- Lynch, S. M., Rusiecki, J. A., Blair, A., Dosemeci, M., Lubin, J., Sandler, D., Hoppin, J. A., Lynch, C. F., & Alavanja, M. C. R. (2006). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives*, *114*(8), 1248-1252. <https://doi.org/10.1289/ehp.8997>
- Macacu, A., Autier, P., Boniol, M., & Boyle, P. (2015). Active and passive smoking and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, *154*(2), 213-224. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3628-4>
- MacInnis, R. J., & English, D. R. (2006). Body size and composition and prostate cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes & Control*, *17*(8), 989-1003. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0049-z>
- Mahajan, R., Blair, A., Coble, J., Lynch, C. F., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2007). Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer*, *121*(8), 1799-1805. <https://doi.org/10.1002/ijc.22836>
- Mahajan, R., Blair, A., Lynch, C. F., Schroeder, P., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2006). Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives*, *114*(12), 1838-1842. <https://doi.org/10.1289/ehp.9301>
- McGuire, V., Hartge, P., Liao, L. M., Sinha, R., Bernstein, L., Canchola, A. J., Anderson, G. L., Stefanick, M. L., & Whittemore, A. S. (2016). Parity and Oral Contraceptive Use in Relation to Ovarian Cancer Risk in Older Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *25*(7), 1059-1063. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0011>
- Mctiernan, A., Friedenreich, C. M., Katzmarzyk, P. T., Powell, K. E., Macko, R., Buchner, D., Pescatello, L. S., Bloodgood, B., Tennant, B., Vaux-Bjerke, A., George, S. M., Troiano, R. P., & Piercy, K. L. (2019). Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *51*(6), 1252-1261. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001937>

- Menvielle, G., Kunst, A. E., van Gils, C. H., Peeters, P. H., Boshuizen, H., Overvad, K., Olsen, A., Tjonneland, A., Hermann, S., Kaaks, R., Bergmann, M. M., Illner, A.-K., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Trichopoulou, A., Palli, D., Berrino, F., Mattiello, A., Tumino, R., ... Bueno-de-Mesquita, H. B. (2011). The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *American Journal of Epidemiology*, *173*(1), 26-37. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq319>
- Menvielle, G., Leclerc, A., Chastang, J.-F., & Luce, D. (2006). Social inequalities in breast cancer mortality among French women : Disappearing educational disparities from 1968 to 1996. *British Journal of Cancer*, *94*(1), 152-155. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602907>
- Merrill, R. M., Otto, S. A., & Hammond, E. B. (2022). Prostate-Specific Antigen Screening According to Health Professional Counseling and Age in the United States. *Prostate Cancer*, *2022*, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2022/8646314>
- Mihor, A., Tomsic, S., Zagar, T., Lokar, K., & Zadnik, V. (2020). Socioeconomic inequalities in cancer incidence in Europe : A comprehensive review of population-based epidemiological studies. *Radiology and Oncology*, *54*(1), 1-13. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0008>
- Mills, P. K., Dodge, J. L., Bush, J., Thompson, Y., & Shah, P. (2019). Agricultural Exposures and Breast Cancer Among Latina in the San Joaquin Valley of California. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *61*(7), 552-558. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001598>
- Mills, P. K., & Kwong, S. (2001). Cancer incidence in the United Farmworkers of America (UFW), 1987-1997. *American Journal of Industrial Medicine*, *40*(5), 596-603. <https://doi.org/10.1002/ajim.1125>
- Mills, P. K., & Shah, P. (2014). Cancer incidence in California farm workers, 1988-2010. *American Journal of Industrial Medicine*, *57*(7), 737-747. <https://doi.org/10.1002/ajim.22338>
- Mills, P. K., & Yang, R. (2003). Prostate cancer risk in California farm workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *45*(3), 249-258.
- Mills, P. K., & Yang, R. (2005). Breast Cancer Risk in Hispanic Agricultural Workers in California. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, *11*(2), 123-131. <https://doi.org/10.1179/oeh.2005.11.2.123>
- Møller, M. H., Kristiansen, I. S., Beisland, C., Rørvik, J., & Støvring, H. (2016). Trends in stage-specific incidence of prostate cancer in Norway, 1980-2010 : A population-based study. *BJU International*, *118*(4), 547-555. <https://doi.org/10.1111/bju.13364>
- Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., & Salehiniya, H. (2019). Ovarian cancer in the world : Epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*, *Volume 11*, 287-299. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
- Mozzachio, A. M., Rusiecki, J. A., Hoppin, J. A., Mahajan, R., Patel, R., Beane-Freeman, L., & Alavanja, M. C. R. (2008). Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the agricultural health study. *Environmental Research*, *108*(3), 400-403. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.07.018>
- Multigner, L. (2016). *Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : État des lieux*. 6.
- Multigner, L., Ndong, J. R., Giusti, A., Romana, M., Delacroix-Maillard, H., Cordier, S., Jégou, B., Thome, J. P., & Blanchet, P. (2010). Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *28*(21), 3457-3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2153>

- Nanni, O., Ravaioli, A., Bucchi, L., Falcini, F., Ricci, R., Buiatti, E., & Amadori, D. (2005). Relative and absolute cancer mortality of women in agriculture in northern Italy. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 14(4), 337-344. <https://doi.org/10.1097/00008469-200508000-00005>
- Ndong, J.-R., Blanchet, P., & Multigner, L. (2009). [Pesticides and prostate cancer : Epidemiological data]. *Bulletin Du Cancer*, 96(2), 171-180. <https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0812>
- Negatu, B., Vermeulen, R., Mekonnen, Y., & Kromhout, H. (2016). A Method for Semi-quantitative Assessment of Exposure to Pesticides of Applicators and Re-entry Workers : An Application in Three Farming Systems in Ethiopia. *The Annals of Occupational Hygiene*, 60(6), 669-683. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mew022>
- Olsen, C. M., Bain, C. J., Jordan, S. J., Nagle, C. M., Green, A. C., Whiteman, D. C., Webb, P. M., & Australian Ovarian Cancer Study Group. (2007). Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer : A case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(11), 2321-2330. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0566>
- Olsen, C. M., Nagle, C. M., Whiteman, D. C., Ness, R., Pearce, C. L., Pike, M. C., Rossing, M. A., Terry, K. L., Wu, A. H., __, __, Risch, H. A., Yu, H., Doherty, J. A., Chang-Claude, J., Hein, R., Nickels, S., Wang-Gohrke, S., Goodman, M. T., ... Webb, P. M. (2013). Obesity and risk of ovarian cancer subtypes : Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocrine-Related Cancer*, 20(2), 251-262. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0395>
- Olsen, J. H., & Jensen, O. M. (1987). Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 13 Suppl 1, 1-91.
- Ouédraogo, S., Dabakuyo-Yonli, T. S., Roussot, A., Dialla, P. O., Pornet, C., Poillot, M.-L., Soler-Michel, P., Sarlin, N., Lunaud, P., Desmidt, P., Paré, E., Mathis, C., Rymzhanova, R., Kuntz-Huon, J., Exbrayat, C., Bataillard, A., Régnier, V., Kalecinski, J., Quantin, C., ... Arveux, P. (2015). Dépistage du cancer du sein dans treize départements français. *Bulletin du Cancer*, 102(2), 126-138. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2014.07.002>
- Pardo, L. A., Beane Freeman, L. E., Lerro, C. C., Andreotti, G., Hofmann, J. N., Parks, C. G., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Blair, A., & Koutros, S. (2020). Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators. *Environmental Health*, 19(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00583-0>
- Park, J.-H., Cha, E. S., Ko, Y., Hwang, M.-S., Hong, J.-H., & Lee, W. J. (2014). Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and the Risk of Breast Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 5(2), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2014.02.001>
- Park, S. K., Kang, D., Beane-Freeman, L., Blair, A., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., Lynch, C. F., Knott, C., Gwak, J., & Alavanja, M. (2009). Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study : Prospective cohort study. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 15(3), 274-281. <https://doi.org/10.1179/oeh.2009.15.3.274>
- Pathirana, T., Sequeira, R., Del Mar, C., Dickinson, J. A., Armstrong, B. K., Bell, K. J. L., & Glasziou, P. (2022). Trends in Prostate Specific Antigen (PSA) testing and prostate cancer incidence and mortality in Australia : A critical analysis. *Cancer Epidemiology*, 77, 102093. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102093>

- Penninkilampi, R., & Eslick, G. D. (2018). Perineal Talc Use and Ovarian Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 29(1), 41-49. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000745>
- Peplonska, B., Stewart, P., Szeszenia-Dabrowska, N., Rusiecki, J., Garcia-Closas, M., Lissowska, J., Bardin-Mikolajczak, A., Zatonski, W., Gromiec, J., Brzeznicki, S., Brinton, L. A., & Blair, A. (2007). Occupation and breast cancer risk in Polish women : A population-based case-control study. *American Journal of Industrial Medicine*, 50(2), 97-111. <https://doi.org/10.1002/ajim.20420>
- Petralia, S. A., Chow, W. H., McLaughlin, J., Jin, F., Gao, Y. T., & Dosemeci, M. (1998). Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *American Journal of Industrial Medicine*, 34(5), 477-483. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199811\)34:5<477::aid-ajim8>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199811)34:5<477::aid-ajim8>3.0.co;2-n)
- Pi, N., Chia, S. E., Ong, C. N., & Kelly, B. C. (2016). Associations of serum organohalogen levels and prostate cancer risk : Results from a case-control study in Singapore. *Chemosphere*, 144, 1505-1512. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.020>
- Pollán, M., & Gustavsson, P. (1999). High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *American Journal of Public Health*, 89(6), 875-881. <https://doi.org/10.2105/ajph.89.6.875>
- PubChem. (s. d.-a). Aldrin. Consulté 14 mai 2022, à l'adresse <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2087>
- PubChem. (s. d.-b). P,p'-DDD. Consulté 14 mai 2022, à l'adresse <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6294>
- Pukkala, E. I. (1995). *Cancer risk by social class and occupation : A survey of 109,000 cancer cases among Finns of working age* (Vol. 7). Karger Medical and Scientific Publishers.
- Pukkala, E., Martinsen, J. I., Lynge, E., Gunnarsdottir, H. K., Sparén, P., Tryggvadottir, L., Weiderpass, E., & Kjaerheim, K. (2009). Occupation and cancer—Follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 48(5), 646-790. <https://doi.org/10.1080/02841860902913546>
- Pukkala, E., & Notkola, V. (1997). Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes & Control: CCC*, 8(1), 25-33. <https://doi.org/10.1023/a:1018474919807>
- Purdue, M. P., Hoppin, J. A., Blair, A., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. R. (2007). Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer*, 120(3), 642-649. <https://doi.org/10.1002/ijc.22258>
- Racine, E. F., Ladička, S. B., Dmochowski, J., Alavanja, M. C. R., Lee, D., & Hoppin, J. A. (2012). Farming activities and carrying and lifting : The Agricultural Health Study. *Journal of Physical Activity & Health*, 9(1), 39-47. <https://doi.org/10.1123/jpah.9.1.39>
- Rafnsson, V. (2006). Cancer incidence among farmers exposed to lindane while sheep dipping. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 32(3), 185-189. <https://doi.org/10.5271/sjweh.997>
- Ragin, C., Davis-Reyes, B., Tadesse, H., Daniels, D., Bunker, C. H., Jackson, M., Ferguson, T. S., Patrick, A. L., Tulloch-Reid, M. K., & Taioli, E. (2013). Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *American Journal of Men's Health*, 7(2), 102-109. <https://doi.org/10.1177/1557988312458792>
- Recalde, M., Davila-Batista, V., Díaz, Y., Leitzmann, M., Romieu, I., Freisling, H., & Duarte-Salles, T. (2021). Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer :

- A prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Medicine*, 19(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01877-3>
- Reid, A., Heyworth, J., de Klerk, N., & Musk, A. W. (2008). The mortality of women exposed environmentally and domestically to blue asbestos at Wittenoom, Western Australia. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(11), 743-749. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.035782>
- Reid, A., Segal, A., Heyworth, J. S., de Klerk, N. H., & Musk, A. W. (2009). Gynecologic and breast cancers in women after exposure to blue asbestos at Wittenoom. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(1), 140-147. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0746>
- Reif, J., Pearce, N., & Fraser, J. (1989). Cancer risks in New Zealand farmers. *International Journal of Epidemiology*, 18(4), 768-774.
- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer : A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*, 371(9612), 569-578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
- Ritchie, J. M., Vial, S. L., Fuortes, L. J., Guo, H., Reedy, V. E., & Smith, E. M. (2003). Organochlorines and risk of prostate cancer. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(7), 692-702. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000071510.96740.0b>
- Rockhill, B., Weinberg, C. R., & Newman, B. (1998). Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors : Considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *American Journal of Epidemiology*, 147(9), 826-833. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009535>
- Ronco, G., Costa, G., & Lynge, E. (1992). Cancer risk among Danish and Italian farmers. *British Journal of Industrial Medicine*, 49(4), 220-225.
- Rota, M., Scotti, L., Turati, F., Tramacere, I., Islami, F., Bellocco, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P., La Vecchia, C., & Bagnardi, V. (2012). Alcohol consumption and prostate cancer risk : A meta-analysis of the dose-risk relation. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 21(4), 350-359. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32834dbc11>
- Rubin, C. H., Burnett, C. A., Halperin, W. E., & Seligman, P. J. (1993). Occupation as a risk identifier for breast cancer. *American Journal of Public Health*, 83(9), 1311-1315. <https://doi.org/10.2105/ajph.83.9.1311>
- Rusiecki, J. A., De Roos, A., Lee, W. J., Dosemeci, M., Lubin, J. H., Hoppin, J. A., Blair, A., & Alavanja, M. C. R. (2004). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(18), 1375-1382. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh264>
- Rusiecki, J. A., Hou, L., Lee, W. J., Blair, A., Dosemeci, M., Lubin, J. H., Bonner, M., Samanic, C., Hoppin, J. A., Sandler, D. P., & Alavanja, M. C. R. (2006). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer*, 118(12), 3118-3123. <https://doi.org/10.1002/ijc.21758>
- Rusiecki, J. A., Patel, R., Koutros, S., Beane-Freeman, L., Landgren, O., Bonner, M. R., Coble, J., Lubin, J., Blair, A., Hoppin, J. A., & Alavanja, M. C. R. (2009). Cancer incidence among pesticide

- applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 117(4), 581-586. <https://doi.org/10.1289/ehp.11318>
- Russo, I. H., & Russo, J. (1998). Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 3(1), 49-61. <https://doi.org/10.1023/a:1018770218022>
- Salerno, C., Carcagni, A., Sacco, S., Palin, L. A., Vanhaecht, K., Panella, M., & Guido, D. (2016). An Italian population-based case-control study on the association between farming and cancer : Are pesticides a plausible risk factor? *Archives of Environmental & Occupational Health*, 71(3), 147-156. <https://doi.org/10.1080/19338244.2015.1027808>
- Sant, M., Chirlaque Lopez, M. D., Agresti, R., Sánchez Pérez, M. J., Holleczeck, B., Bielska-Lasota, M., Dimitrova, N., Innos, K., Katalinic, A., Langseth, H., Larrañaga, N., Rossi, S., Siesling, S., Minicozzi, P., Hackl, M., Zielonke, N., Oberaigner, W., Van Eycken, E., Henau, K., ... Otter, R. (2015). Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007 : Results of the EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer*, 51(15), 2191-2205. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.022>
- Santé Publique France. (2020). *Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2019-2020 et évolution depuis 2005*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2019-2020-et-evolution-depuis-2005>
- Santucci, C., Bosetti, C., Peveri, G., Liu, X., Bagnardi, V., Specchia, C., Gallus, S., & Lugo, A. (2019). Dose–risk relationships between cigarette smoking and ovarian cancer histotypes : A comprehensive meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 30(9), 1023-1032. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01198-8>
- Sargsyan, A., & Dubasi, H. B. (2021). Milk Consumption and Prostate Cancer : A Systematic Review. *The World Journal of Men's Health*, 39(3), 419. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200051>
- Sathiakumar, N., MacLennan, P. A., Mandel, J., & Delzell, E. (2011). A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Critical Reviews in Toxicology*, 41 Suppl 1, 1-34. <https://doi.org/10.3109/10408444.2011.554793>
- Schüler, S., Ponnath, M., Engel, J., & Ortmann, O. (2013). Ovarian epithelial tumors and reproductive factors : A systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(6), 1187-1204. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2784-1>
- Settimi, L., Comba, P., Bosia, S., Ciapini, C., Desideri, E., Fedi, A., Perazzo, P. L., & Axelson, O. (2001). Cancer risk among male farmers : A multi-site case-control study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 14(4), 339-347.
- Settimi, L., Comba, P., Carrieri, P., Boffetta, P., Magnani, C., Terracini, B., Andrion, A., Bosia, S., Ciapini, C., De Santis, M., Desideri, E., Fedi, A., Luccoli, L., Maiozzi, P., Masina, A., Perazzo, P. L., & Axelson, O. (1999). Cancer risk among female agricultural workers : A multi-center case-control study. *American Journal of Industrial Medicine*, 36(1), 135-141. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199907\)36:1<135::aid-ajim19>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199907)36:1<135::aid-ajim19>3.0.co;2-h)
- Settimi, L., Masina, A., Andrion, A., & Axelson, O. (2003). Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *International Journal of Cancer*, 104(4), 458-461. <https://doi.org/10.1002/ijc.10955>
- Shaham, J., Gurchich, R., Goral, A., & Czerniak, A. (2006). The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *American Journal of Industrial Medicine*, 49(12), 1021-1030. <https://doi.org/10.1002/ajim.20398>

- Sharpe, C. R., Siemiatycki, J., & Parent, M. E. (2001). Activities and exposures during leisure and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *10*(8), 855-860.
- Shen, N., Weiderpass, E., Antilla, A., Goldberg, M. S., Vasama-Neuvonen, K. M., Boffetta, P., Vainio, H. U., & Partanen, T. J. (1998). Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *24*(3), 175-182.
- Shephard, R. J. (2017). Physical Activity and Prostate Cancer : An Updated Review. *Sports Medicine*, *47*(6), 1055-1073. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0648-0>
- Shields, T., Gridley, G., Moradi, T., Adami, J., Plato, N., & Dosemeci, M. (2002). Occupational exposures and the risk of ovarian cancer in Sweden. *American Journal of Industrial Medicine*, *42*(3), 200-213. <https://doi.org/10.1002/ajim.10099>
- Shrestha, S., Parks, C. G., Keil, A. P., Umbach, D. M., Lerro, C. C., Lynch, C. F., Chen, H., Blair, A., Koutros, S., Hofmann, J. N., Beane Freeman, L. E., & Sandler, D. P. (2019). Overall and cause-specific mortality in a cohort of farmers and their spouses. *Occupational and Environmental Medicine*, *76*(9), 632-643. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105724>
- Silver, S. R., Bertke, S. J., Hines, C. J., Alavanja, M. C. R., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Rusiecki, J. A., Sandler, D. P., & Beane Freeman, L. E. (2015). Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study : An update. *International Journal of Cancer*, *137*(11), 2630-2643. <https://doi.org/10.1002/ijc.29621>
- Soong, T. R., Howitt, B. E., Horowitz, N., Nucci, M. R., & Crum, C. P. (2019). The fallopian tube, « precursor escape » and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma. *Gynecologic Oncology*, *152*(2), 426-433. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.033>
- Sorlie, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., Deng, S., Johnsen, H., Pesich, R., Geisler, S., Demeter, J., Perou, C. M., Lønning, P. E., Brown, P. O., Børresen-Dale, A.-L., & Botstein, D. (2003). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(14), 8418-8423. <https://doi.org/10.1073/pnas.0932692100>
- Soto, A. M., Sonnenschein, C., Chung, K. L., Fernandez, M. F., Olea, N., & Serrano, F. O. (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens : An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, *103* Suppl 7, 113-122. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s7113>
- Sritharan, J., MacLeod, J., Harris, S., Cole, D. C., Harris, A., Tjepkema, M., Peters, P. A., & Demers, P. A. (2018). Prostate cancer surveillance by occupation and industry : The Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Cancer Medicine*, *7*(4), 1468-1478. <https://doi.org/10.1002/cam4.1358>
- Sritharan, J., Pahwa, M., Demers, P. A., Harris, S. A., Cole, D. C., & Parent, M.-E. (2017). Prostate cancer in firefighting and police work : A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Environmental Health*, *16*(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0336-z>
- Stubbs, H. A., Harris, J., & Spear, R. C. (1984). A proportionate mortality analysis of California agricultural workers, 1978-1979. *American Journal of Industrial Medicine*, *6*(4), 305-320. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700060408>

- Sun, Q., Xie, W., Wang, Y., Chong, F., Song, M., Li, T., Xu, L., & Song, C. (2020). Alcohol Consumption by Beverage Type and Risk of Breast Cancer : A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 55(3), 246-253. <https://doi.org/10.1093/alcalc/aaa012>
- Sung, H. K., Ma, S. H., Choi, J.-Y., Hwang, Y., Ahn, C., Kim, B.-G., Kim, Y.-M., Kim, J. W., Kang, S., Kim, J., Kim, T. J., Yoo, K.-Y., Kang, D., & Park, S. (2016). The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 49(6), 349-366. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.066>
- Świątkowska, B., & Szeszenia-Dąbrowska, N. (2017). Mesothelioma continues to increase even 40 years after exposure—Evidence from long-term epidemiological observation. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 108, 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.03.012>
- Szymanski, K. M., Wheeler, D. C., & Mucci, L. A. (2010). Fish consumption and prostate cancer risk : A review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), 1223-1233. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29530>
- Taher, M. K., Farhat, N., Karyakina, N. A., Shilnikova, N., Ramoju, S., Gravel, C. A., Krishnan, K., Mattison, D., Wen, S.-W., & Krewski, D. (2020). Data on systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence on the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Data in Brief*, 29, 105277. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105277>
- Tamimi, R. M., Spiegelman, D., Smith-Warner, S. A., Wang, M., Pazaris, M., Willett, W. C., Eliassen, A. H., & Hunter, D. J. (2016). Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 184(12), 884-893. <https://doi.org/10.1093/aje/kww145>
- Tanha, K., Mottaghi, A., Nojomi, M., Moradi, M., Rajabzadeh, R., Lotfi, S., & Janani, L. (2021). Investigation on factors associated with ovarian cancer : An umbrella review of systematic review and meta-analyses. *Journal of Ovarian Research*, 14(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00911-z>
- Taylor, M. L., Mainous, A. G., & Wells, B. J. (2005). Prostate cancer and sexually transmitted diseases : A meta-analysis. *Family Medicine*, 37(7), 506-512.
- Teitelbaum, S. L., Britton, J. A., Gammon, M. D., Schoenberg, J. B., Brogan, D. J., Coates, R. J., Daling, J. R., Malone, K. E., Swanson, C. A., & Brinton, L. A. (2003). Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age (United States). *Cancer Causes & Control: CCC*, 14(7), 627-637. <https://doi.org/10.1023/a:1025682810900>
- Terms and definitions P | Pesticide Registration Toolkit | Food and Agriculture Organization of the United Nations.* (s. d.). Consulté 13 mai 2022, à l'adresse <https://www.fao.org/pesticide-registration-toolkit/information-sources/terms-and-definitions/terms-and-definitions-p>
- Thiébaud, A. C. M., & Bénichou, J. (2004). Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data : A simulation study: CHOICE OF TIME-SCALE IN COX'S MODEL. *Statistics in Medicine*, 23(24), 3803-3820. <https://doi.org/10.1002/sim.2098>
- Tice, J. A., O'Meara, E. S., Weaver, D. L., Vachon, C., Ballard-Barbash, R., & Kerlikowske, K. (2013). Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(14), 1043-1049. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt124>
- Togawa, K., Leon, M. E., Lebailly, P., Beane Freeman, L. E., Nordby, K.-C., Baldi, I., MacFarlane, E., Shin, A., Park, S., Greenlee, R. T., Sigsgaard, T., Basinas, I., Hofmann, J. N., Kjaerheim, K., Douwes, J., Denholm, R., Ferro, G., Sim, M. R., Kromhout, H., & Schüz, J. (2021). Cancer incidence in agricultural workers : Findings from an international consortium of agricultural cohort studies

- (AGRICOH). *Environment International*, 157, 106825.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106825>
- Tollestrup, K., Daling, J. R., & Allard, J. (1995). Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenate pesticide spray. *Archives of Environmental Health*, 50(3), 221-229.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1995.9940391>
- Trétarre B, Mounier M, Arveux P, Lecoffre C, Lafay L, & Coureau G. (s. d.). *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018- Ovaire*. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020,10p. Disponible à partir des URL : <https://www.e-cancer.fr/> et <https://www.santepubliquefrance.fr>.
- Tual, S., Clin, B., Levêque-Morlais, N., Raherison, C., Baldi, I., & Lebailly, P. (2013). Agricultural exposures and chronic bronchitis : Findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort. *Annals of Epidemiology*, 23(9), 539-545.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.06.005>
- Tual, S., Lemarchand, C., Boulanger, M., Dalphin, J.-C., Rachet, B., Marcotullio, E., Velten, M., Guizard, A.-V., Clin, B., Baldi, I., & Lebailly, P. (2017). Exposure to Farm Animals and Risk of Lung Cancer in the AGRICAN Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 186(4), 463-472.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwx125>
- Tual, S., Lemarchand, C., Giovannini, J., Boulanger, M., Meryet-Figuere, M., Talibov, M., Clin, B., Morello, R., Baldi, I., & Lebailly, P. (2022). Reliability of baseline self-reported information in the AGRICAN cohort. *Cancer Causes & Control: CCC*, 33(2), 331-342.
<https://doi.org/10.1007/s10552-021-01516-z>
- Tuppin, P. (2016). *Dépistage individuel du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus, France, 2009-2015. Données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie*. 7.
- Van Der Gulden, J. W., & Vogelzang, P. F. (1996). Farmers at risk for prostate cancer. *British Journal of Urology*, 77(1), 6-14.
- van der Gulden, J. W., Kolk, J. J., & Verbeek, A. L. (1995). Work environment and prostate cancer risk. *The Prostate*, 27(5), 250-257.
- Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., & Lison, D. (2006). Review and Meta-analysis of Risk Estimates for Prostate Cancer in Pesticide Manufacturing Workers. *Cancer Causes & Control*, 17(4), 353-373. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0443-y>
- Van Maele-Fabry, G., & Willems, J. L. (2003). Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate : A meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(9), 634-642.
- Van Maele-Fabry, G., & Willems, J. L. (2004). Prostate cancer among pesticide applicators : A meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77(8), 559-570.
<https://doi.org/10.1007/s00420-004-0548-8>
- van Bemmelen, D. M., Visvanathan, K., Beane Freeman, L. E., Coble, J., Hoppin, J. A., & Alavanja, M. C. R. (2008). S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the agricultural health study : A prospective cohort. *Environmental Health Perspectives*, 116(11), 1541-1546. <https://doi.org/10.1289/ehp.11371>
- Vance, T. M., Su, J., Fonham, E. T. H., Koo, S. I., & Chun, O. K. (2013). Dietary Antioxidants and Prostate Cancer : A Review. *Nutrition and Cancer*, 65(6), 793-801.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2013.806672>
- Villeneuve, S., Févotte, J., Anger, A., Truong, T., Lamkarkach, F., Gaye, O., Kerbrat, P., Arveux, P., Miglianico, L., Imbernon, E., & Guénel, P. (2011). Breast cancer risk by occupation and

- industry : Analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. *American Journal of Industrial Medicine*, 54(7), 499-509. <https://doi.org/10.1002/ajim.20952>
- Waggoner, J. K., Kullman, G. J., Henneberger, P. K., Umbach, D. M., Blair, A., Alavanja, M. C. R., Kamel, F., Lynch, C. F., Knott, C., London, S. J., Hines, C. J., Thomas, K. W., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Beane Freeman, L. E., & Hoppin, J. A. (2011). Mortality in the Agricultural Health Study, 1993-2007. *American Journal of Epidemiology*, 173(1), 71-83. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq323>
- Wang, J., Yang, D.-L., Chen, Z.-Z., & Gou, B.-F. (2016). Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status : A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 42, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.02.010>
- Wang, Y., Lewis-Michl, E. L., Hwang, S.-A., Fitzgerald, E. F., & Stark, A. D. (2002). Cancer incidence among a cohort of female farm residents in New York State. *Archives of Environmental Health*, 57(6), 561-567. <https://doi.org/10.1080/00039890209602089>
- Webb, P. M., & Jordan, S. J. (2017). Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 41, 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>
- Weiderpass, E., Pukkala, E., Kauppinen, T., Mutanen, P., Paakkulainen, H., Vasama-Neuvonen, K., Boffetta, P., & Partanen, T. (1999). Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *American Journal of Industrial Medicine*, 36(1), 48-53. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199907\)36:1<48::aid-ajim7>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199907)36:1<48::aid-ajim7>3.0.co;2-2)
- Wentzensen, N., Poole, E. M., Trabert, B., White, E., Arslan, A. A., Patel, A. V., Setiawan, V. W., Visvanathan, K., Weiderpass, E., Adami, H.-O., Black, A., Bernstein, L., Brinton, L. A., Buring, J., Butler, L. M., Chamosa, S., Clendenen, T. V., Dossus, L., Fortner, R., ... Tworoger, S. S. (2016). Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype : An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 34(24), 2888-2898. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.8178>
- Wernli, K. J., Newcomb, P. A., Hampton, J. M., Trentham-Dietz, A., & Egan, K. M. (2008). Inverse association of NSAID use and ovarian cancer in relation to oral contraceptive use and parity. *British Journal of Cancer*, 98(11), 1781-1783. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604392>
- Wernli, K. J., Ray, R. M., Gao, D. L., Fitzgibbons, E. D., Camp, J. E., Astrakianakis, G., Seixas, N., Wong, E. Y., Li, W., De Roos, A. J., Feng, Z., Thomas, D. B., & Checkoway, H. (2008). Occupational exposures and ovarian cancer in textile workers. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(2), 244-250. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31816339f9>
- Wiklund, K. (1983). Swedish agricultural workers. A group with a decreased risk of cancer. *Cancer*, 51(3), 566-568. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830201\)51:3<566::aid-cncr2820510334>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830201)51:3<566::aid-cncr2820510334>3.0.co;2-d)
- Wiklund, K., & Dich, J. (1994). Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes & Control: CCC*, 5(5), 449-457. <https://doi.org/10.1007/BF01694759>
- Wolff, M. S., Toniolo, P. G., Lee, E. W., Rivera, M., & Dubin, N. (1993). Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(8), 648-652. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.8.648>
- Wooster, R., & Weber, B. L. (2003). Breast and ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348(23), 2339-2347. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012284>
- Yang, H., Dai, H., Li, L., Wang, X., Wang, P., Song, F., Zhang, B., & Chen, K. (2019). Age at menarche and epithelial ovarian cancer risk : A meta-analysis and Mendelian randomization study. *Cancer Medicine*. <https://doi.org/10.1002/cam4.2315>

- Young, H. A., Mills, P. K., Riordan, D. G., & Cress, R. D. (2005). Triazine herbicides and epithelial ovarian cancer risk in central California. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47(11), 1148-1156.
- Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019). Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma : A meta-analysis and supporting evidence. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*, 781, 186-206. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>
- Zhao, J., Stockwell, T., Roemer, A., & Chikritzhs, T. (2016). Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 16(1), 845. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2891-z>
- Zheng, T., Holford, T. R., Taylor Mayne, S., Luo, J., Hansen Owens, P., Hoar Zahm, S., Zhang, B., Zhang, Y., Zhang, W., Jiang, Y., & Boyle, P. (2002). A case-control study of occupation and breast-cancer risk in Connecticut. *Journal of Cancer Epidemiology and Prevention*, 7(1), 3-11. <https://doi.org/10.1080/14766650252962621>
- Zhong, S., Chen, L., Lv, M., Ma, T., Zhang, X., & Zhao, J. (2014). Nonoccupational physical activity and risk of ovarian cancer : A meta-analysis. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 35(11), 11065-11073. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2385-z>
- Zhou, L.-M. (2014). Recreational physical activity and risk of ovarian cancer : A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(13), 5161-5166. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.13.5161>

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 Caivados 14000 Caen	Chauffeur de bus	Ramassage scolaire Conduite Traite vaches Traitement cultures Mécanique
	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	
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"/>		<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"/>		<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"/>		<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"/>		<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"/>		<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"/>		<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"/>		<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"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements herbicides <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"/> <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"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Petites façons (taille et autres travaux manuels) <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <input type="checkbox"/> Vendange/cueillette <input type="checkbox"/> Travail au chai <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"/> <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"/> <input type="checkbox"/>
Mais en grain ou pour ensilage : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Semis <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <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"/> <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"/> <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"/>
Blé ou orge : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Semis <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <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"/> <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"/> <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"/>
Pois fourragers ou féveroles : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Semis <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <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"/> <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"/> <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"/>
Betteraves sucrières ou fourragères : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Semis ou plantation <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <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"/> <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"/> <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"/>
Tournesol : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Semis <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <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"/> <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"/> <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"/>
Colza : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Semis <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <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"/> <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"/> <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"/>

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"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Semis ou plantation <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <input type="checkbox"/> Cueillette/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"/>
Arboriculture (verger) : Cocher le ou les arbres : <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Pommiers <input type="checkbox"/> Poiriers <input type="checkbox"/> Pruniers <input type="checkbox"/> Pêchers <input type="checkbox"/> Cerisiers <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Taille <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <input type="checkbox"/> Cueillette/Récoltes <input type="checkbox"/> Autres tâches (préciser dans le cadre)	<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"/>

Autres cultures	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="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"/> 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="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"/> ha	
Cultures sous serres ou en tunnels <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<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"/> m ²	
Autres (préciser dans le cadre) <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"/> 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="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"/>
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"/>

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) Oui

Si 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 ? ans

J2 - Avez-vous déjà pris une pilule contraceptive ? Non Oui

Si 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 Oui

J4 - 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 mois

J8 - Etes-vous ménopausée ? Non Oui

Si oui : depuis combien d'années n'avez-vous plus vos règles ? années

Si 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) / / /

B. Annexe 2 - Questionnaire de suivi n°1 - AGRICAN

QUESTIONNAIRE DE SUIVI n°1-AGRICAN

Le remplissage de ce questionnaire vous prendra environ 30 minutes.

TRES IMPORTANT	
CONSIGNES DE REMPLISSAGE DU QUESTIONNAIRE	
A NE PAS FAIRE ☹️	A FAIRE 😊
Ne pas dépasser de la case Ne pas cocher en dehors de la case Ne pas écrire au feutre ou au crayon à papier Ne pas rayer Ne pas griser la case Ne pas entourer	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div><input checked="" type="checkbox"/> Réponse A</div> <div><input type="checkbox"/> Réponse A ✕</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Réponse A</div> <div><input type="checkbox"/> Réponse A</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Réponse A</div> <div><input type="checkbox"/> Réponse A</div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">✕ Réponse A</div>
Ne pas écrire en lettres minuscules <i>Réponse</i> <input type="text"/>	R E P O N S E <input type="text"/>
Ecrire en majuscules (une lettre ou un chiffre par case)	
Merci d'écrire avec un stylo à encre noire De cocher les cases «non» ou «jamais» quand vous n'êtes pas concerné(e) De ne pas barrer les pages si vous n'êtes pas concerné(e)	

DONNEES GENERALES

Ce questionnaire est destiné à :

1. Les informations ci-dessus correspondent-elles bien à votre identité ? Non Oui

Si non, merci de corriger en cas d'erreur (orthographe, changement de nom) :

Nom (ou nom d'épouse) :	<input type="text"/>
Prénoms :	<input type="text"/>
Nom de jeune fille :	<input type="text"/>
Sexe :	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
Date de naissance :	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (JJ/MM/AAAA)

2. A quelle date remplissez-vous ce questionnaire ?

/ / (JJ/MM/AAAA)

HISTOIRE PROFESSIONNELLE

3. Etes-vous à la retraite ? Non Oui

Si oui, 3.1 En quelle année avez-vous pris votre retraite ?

Si vous avez pris votre retraite en 2005 ou avant, passer à la question 6 (page 2)

4. Depuis l'année 2006 à aujourd'hui, quel(s) emploi(s) avez-vous exercé(s) ?

4.1 Exploitant(e) ou coexploitant(e)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	De <input type="text"/>	à <input type="text"/>
4.2 Conjoint(e) d'exploitant(e)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	De <input type="text"/>	à <input type="text"/>
4.3 Salarié(e) agricole sur une exploitation	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	De <input type="text"/>	à <input type="text"/>
4.4 Salarié(e) autre, dépendant de la MSA	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	De <input type="text"/>	à <input type="text"/>
4.5 Emploi dépendant d'un autre régime d'assurance maladie	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	De <input type="text"/>	à <input type="text"/>

5. Avez-vous eu une interruption de travail supérieure à 1 mois depuis 2006 (arrêt de travail, longue maladie, chômage) ? Non Oui

Si oui, 5.1 Combien de mois au total : mois

Page1

**TRAVAUX DANS LES CHAMPS, SUR CULTURES,
SERRES, VERGERS OU VIGNES**

16. Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous déjà personnellement réalisé des tâches dans les champs, sur cultures ou dans les serres, vergers ou vignes (n'oubliez pas votre période d'apprentissage / aide familial) ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si non, passer à la question 25 (page 7)	
17. Préparation du sol (exemple : labour) ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 17.1 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
18. Epandage du fumier/lisier ou d'autres engrais organiques ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 18.1 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
19. Manipulation ou épandage d'engrais chimiques (ou minéraux) ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 19.1 A partir de quelle décennie ?	<input type="checkbox"/> Avant 1950 <input type="checkbox"/> 1950-59 <input type="checkbox"/> 1960-69 <input type="checkbox"/> 1970-79 <input type="checkbox"/> 1980-89 <input type="checkbox"/> 1990-99 <input type="checkbox"/> 2000-05 <input type="checkbox"/> Après 2005
19.2 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
20. Apport d'amendement calcaire sur cultures ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 20.1 A partir de quelle décennie ?	<input type="checkbox"/> Avant 1950 <input type="checkbox"/> 1950-59 <input type="checkbox"/> 1960-69 <input type="checkbox"/> 1970-79 <input type="checkbox"/> 1980-89 <input type="checkbox"/> 1990-99 <input type="checkbox"/> 2000-05 <input type="checkbox"/> Après 2005
20.2 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
21. Pesticides sur cultures ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 21.1 A partir de quelle décennie ?	<input type="checkbox"/> Avant 1950 <input type="checkbox"/> 1950-59 <input type="checkbox"/> 1960-69 <input type="checkbox"/> 1970-79 <input type="checkbox"/> 1980-89 <input type="checkbox"/> 1990-99 <input type="checkbox"/> 2000-05 <input type="checkbox"/> Après 2005
21.2 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
21.3 Sur quelle(s) culture(s) ?	<input type="checkbox"/> Arboriculture <input type="checkbox"/> Cultures sous serres ou abris <input type="checkbox"/> Viticulture <input type="checkbox"/> Grandes cultures (blé, orge, avoine, triticale, seigle, cultures fourragères, pomme de terre, oléagineux, protéagineux, lin, cultures en plein air, ou plantes industrielles)
22. Traitement anti-limaces sur cultures ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 22.1 A partir de quelle décennie ?	<input type="checkbox"/> Avant 1950 <input type="checkbox"/> 1950-59 <input type="checkbox"/> 1960-69 <input type="checkbox"/> 1970-79 <input type="checkbox"/> 1980-89 <input type="checkbox"/> 1990-99 <input type="checkbox"/> 2000-05 <input type="checkbox"/> Après 2005
22.2 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
23. Désherbage total entre deux cycles de plantation ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 23.1 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
24. Désherbage sur talus et haies ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, 24.1 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)	<input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus
24.2 A quelle fréquence avez-vous manipulé des désherbants sur talus et haies ? (Merci de compter une journée quel que soit le nombre d'heures de réalisation de cette tâche par jour)	<input type="checkbox"/> Tous les 5 ans <input type="checkbox"/> Tous les 2 ans <input type="checkbox"/> Tous les ans → <input type="checkbox"/> 1 jour / an <input type="checkbox"/> 2 jours / an <input type="checkbox"/> 3 jours et plus / an

TRAVAUX SUR L'EXPLOITATION

Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous déjà personnellement réalisé les tâches suivantes (n'oubliez pas votre période d'apprentissage / aide familial) :

25. Désherbage dans la cour ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>Si oui, 25.1 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus</p> <p>25.2 Environ combien de jours par an avez-vous désherbé la cour ? (Merci de compter une journée quel que soit le nombre d'heures de réalisation de cette tâche par jour)</p> <p><input type="checkbox"/> 1 jour <input type="checkbox"/> 2 jours <input type="checkbox"/> 3 jours <input type="checkbox"/> 4 jours <input type="checkbox"/> 5 jours ou plus</p>	
26. Traitement ou pose de poteaux de clôture traités par la créosote (ou autres produits à base de goudrons) ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>Si oui, 26.1 A partir de quelle décennie ?</p> <p><input type="checkbox"/> Avant 1950 <input type="checkbox"/> 1950-59 <input type="checkbox"/> 1960-69 <input type="checkbox"/> 1970-79 <input type="checkbox"/> 1980-89 <input type="checkbox"/> 1990-99 <input type="checkbox"/> 2000-05 <input type="checkbox"/> Après 2005</p> <p>26.2 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus</p>	
27. Broyage ou aplatissage de céréales sur l'exploitation pour l'alimentation des animaux ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>Si oui, 27.1 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus</p>	
28. Réception des céréales/grains/granulés en vrac ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>Si oui, 28.1 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus</p> <p>28.2 Environ combien de jours par an avez-vous participé à la réception des céréales/grains ? (Merci de compter une journée quel que soit le nombre d'heures de réalisation de cette tâche par jour)</p> <p><input type="checkbox"/> 1 à 6 jours <input type="checkbox"/> 7 à 14 jours <input type="checkbox"/> 15 à 29 jours <input type="checkbox"/> 30 jours ou plus</p>	
29. Construction, démolition, réparation de toitures en plaques de fibrociment en milieu agricole?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>Si oui, 29.1 Environ combien de jours au cours de votre vie avez-vous réalisé cette tâche ? (Merci de compter une journée quel que soit le nombre d'heures de réalisation de cette tâche par jour)</p> <p><input type="checkbox"/> 1 à 6 jours <input type="checkbox"/> 7 à 14 jours <input type="checkbox"/> 15 à 29 jours <input type="checkbox"/> 30 à 59 jours <input type="checkbox"/> 60 jours ou plus</p>	
30. Autres tâches exposant à l'amiante en milieu agricole (changement de garnitures de freins sur les machines agricoles, intervention sur des calorifugeages, filtres de cuve à vin... ?)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>Si oui, 30.1 Environ combien de jours au cours de votre vie avez-vous réalisé cette tâche ? (Merci de compter une journée quel que soit le nombre d'heures de réalisation de cette tâche par jour)</p> <p><input type="checkbox"/> 1 à 6 jours <input type="checkbox"/> 7 à 14 jours <input type="checkbox"/> 15 à 29 jours <input type="checkbox"/> 30 à 59 jours <input type="checkbox"/> 60 jours ou plus</p>	
31. Travaux de soudage en milieu agricole ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>Si oui, 31.1 Quel(s) type(s) de soudage avez-vous déjà effectué(s) ?</p> <p><input type="checkbox"/> Soudage au chalumeau</p> <p><input type="checkbox"/> Soudage à l'arc : manuel avec électrodes enrobées</p> <p><input type="checkbox"/> Soudage à l'arc : sous protection gazeuse (MAG, MIG, TIG : technique sous gaz actif ou inerte)</p> <p>31.2 Quels métaux avez-vous déjà soudés ?</p> <p><input type="checkbox"/> Acier <input type="checkbox"/> Acier inoxydable <input type="checkbox"/> Cuivre <input type="checkbox"/> Plomb <input type="checkbox"/> Aluminium <input type="checkbox"/> Etain <input type="checkbox"/> Autre</p> <p>31.3 Pendant combien d'années ? (Merci de soustraire les années d'interruption)</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 3 années <input type="checkbox"/> 3-9 années <input type="checkbox"/> 10-19 années <input type="checkbox"/> 20-29 années <input type="checkbox"/> 30 années ou plus</p> <p>31.4 Environ combien de jours par an avez-vous réalisé du soudage ? (Merci de compter une journée quel que soit le nombre d'heures de réalisation de cette tâche par jour)</p> <p><input type="checkbox"/> 1 à 6 jours <input type="checkbox"/> 7 à 14 jours <input type="checkbox"/> 15 à 29 jours <input type="checkbox"/> 30 à 59 jours <input type="checkbox"/> 60 jours ou plus</p>	

Page7

MATERIELS AGRICOLES

32. Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous déjà personnellement utilisé des machines-outils à moteur thermique (n'oubliez pas votre période d'apprentissage / aide familial) ? Non Oui

Si oui, 32.1 La(les)quelle(s) avez-vous déjà utilisée(s) ?

Débroussailleuse Tronçonneuse Taille-haie Tondeuse Souffleuse

Autre : préciser :

32.2 A quelle fréquence utilisez-vous (ou avez-vous utilisé) ces machines-outils ?

Moins d'1 jour par mois

1 à 3 jours par mois

1 jour ou plus par semaine

→ 1 jour 2 jours 3 jours 4 jours 5 jours 6 jours / semaine

Tous les jours

33. Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous déjà personnellement conduit un tracteur diesel (n'oubliez pas votre période d'apprentissage / aide familial) ? Non Oui

Si oui, 33.1 Pendant combien d'années en avez-vous conduit ? (Merci de soustraire les années d'interruption)

Moins de 3 années 3-9 années 10-19 années 20-29 années 30 années ou plus

33.2 A quelle fréquence conduisez-vous (ou avez-vous conduit) un tracteur diesel ?

Moins d'1 jour par mois

1 à 3 jours par mois

1 jour ou plus par semaine

→ 1 jour 2 jours 3 jours 4 jours 5 jours 6 jours / semaine

Tous les jours

33.3 Combien de temps par jour conduisez-vous (ou avez-vous conduit) un tracteur diesel ?

Pendant l'hiver : Moins de 2h 2h à 4h 5h à 7h 8h à 10h 11h à 13h Plus de 13h

Pendant l'été : Moins de 2h 2h à 4h 5h à 7h 8h à 10h 11h à 13h Plus de 13h

VOTRE SANTE

34. Quel est votre poids actuel ? Kg

35. Quelle est votre taille actuelle ? m cm

Si vous êtes une femme : 36. Indiquer votre morphologie à l'aide des dessins
(si vous hésitez entre 2 dessins, cochez les 2)



36.1 Autour de 8 ans

36.2 A la puberté

36.3 Actuelle

VOTRE SANTE (suite)

Si vous êtes un homme : 37. Indiquer votre morphologie à l'aide des dessins
(si vous hésitez entre 2 dessins, cochez les 2)



Université de Virginie occidentale
(Harris et al., 2007)

37.1 Autour de 8 ans	<input type="checkbox"/>									
37.2 A la puberté	<input type="checkbox"/>									
37.3 Actuelle	<input type="checkbox"/>									

Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez :

38. Une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui										
Si oui, 38.1 Quel âge aviez-vous quand on vous l'a dit la première fois ?	<input type="checkbox"/> Moins de 20 ans <input type="checkbox"/> 20-29 ans <input type="checkbox"/> 30-39 ans <input type="checkbox"/> 40-49 ans <input type="checkbox"/> 50-59 ans <input type="checkbox"/> 60 ans ou plus											
39. Une bronchite chronique ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
40. De l'emphysème ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
41. De l'asthme ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
42. Le rhume des foins ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
43. De l'eczéma ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
44. La maladie du poumon du fermier ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
45. Une maladie de la thyroïde ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
46. Du diabète ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
47. Une hépatite B ou C ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
48. Une dépression ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
49. La maladie de Parkinson ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
50. La maladie d'Alzheimer ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
51. Souffrez-vous de tremblements des mains ou des jambes ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
52. Souffrez-vous de rigidités des bras ou des jambes ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
53. Souffrez-vous de lenteurs ou d'enraidissements dans les gestes courants, la marche ou la parole ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, avant 2006 <input type="checkbox"/> Oui, à partir de 2006										
54. Avez-vous déjà réalisé les dépistages des cancers suivants :	Si oui, cocher	Année du plus récent Résultat										
54.1 Cancer du col de l'utérus (frottis vaginal)	<input type="checkbox"/>	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Normal</td><td>Anormal</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>							Normal	Anormal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Normal	Anormal											
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
54.2 Cancer du sein (mammographie / échographie)	<input type="checkbox"/>	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Normal</td><td>Anormal</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>							Normal	Anormal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Normal	Anormal											
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
54.3 Cancer colo-rectal (test Hemocult et/ou coloscopie)	<input type="checkbox"/>	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Normal</td><td>Anormal</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>							Normal	Anormal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Normal	Anormal											
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
54.4 Cancer de la prostate (test PSA et/ou toucher rectal)	<input type="checkbox"/>	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Normal</td><td>Anormal</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>							Normal	Anormal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Normal	Anormal											
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
54.5 Je n'ai réalisé aucun de ces dépistages :	<input type="checkbox"/>											

VOTRE SANTE (suite)

55. Vous-même, votre père, votre mère, vos (demi-) frères ou sœurs, vos enfants (biologiques) ont-ils déjà eu un cancer ? Non Oui

Si oui, Quels ont été les cancers diagnostiqués et avec quels liens de parenté ? (Plusieurs réponses possibles)

Cancers	Vous-même	Votre père/mère	Votre (demi-) frère/sœur	Votre fils/fille
55.1 <input type="checkbox"/> Prostate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.2 <input type="checkbox"/> Sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.3 <input type="checkbox"/> Ovaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.4 <input type="checkbox"/> Utérus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.5 <input type="checkbox"/> Colon-rectum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.6 <input type="checkbox"/> Poumon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.7 <input type="checkbox"/> Estomac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.8 <input type="checkbox"/> Mélanome (peau)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.9 <input type="checkbox"/> Hématologique (sang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.10 <input type="checkbox"/> Cancer généralisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.11 <input type="checkbox"/> Autre(s) cancer(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Préciser :

PHOTOTYPE

56. Quelle était la couleur naturelle de vos cheveux à 20 ans ?

Roux Blond Châtain Brun Noir

57. Quelle est la couleur de vos yeux ?

Bleu/gris Vert Marron/noir

58. Quelle est la couleur de votre peau avant toute exposition au soleil ?

Cocher la case correspondant à votre couleur de peau



59. Avez-vous des tâches de rousseur ?

Aucune Peu (seulement en été) Quelques unes (plutôt en été) Beaucoup toute l'année

60. Combien de grains de beauté avez-vous approximativement sur l'ensemble des 2 membres supérieurs (bras et avant-bras) ?

Aucun Moins de 20 20 ou plus

61. A l'âge adulte, quelle est la réaction de votre peau après une première exposition au soleil, en dehors de toute protection solaire ?

Peu de réaction visible Coups de soleil douloureux sans cloques
 Bronzage sans coup de soleil Coups de soleil sévères avec cloques

Page10 Légers coups de soleil suivi de bronzage

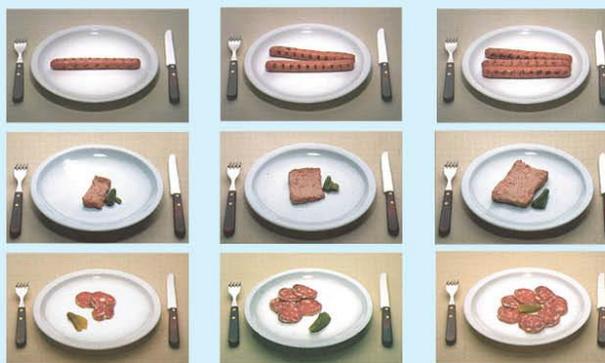
ALIMENTATION

62. Y a-t-il eu des changements importants dans votre alimentation depuis les 12 derniers mois ?
 Non Oui

63. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous consommé de la charcuterie (pâté, rillettes, boudin, saucisse, saucisson) ? **Ne comptez pas le jambon.**

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 64**
 ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
 ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
 ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
 Tous les jours, préciser : → 1 fois / jour Plusieurs fois / jour

63.1 Lorsque vous mangez de la charcuterie hors jambon, en quelle quantité en mangez-vous ?
 (Cocher la case correspondante, un seul choix possible)



Etude SUVIMAX (S. Hercberg, Université Paris 13)

Moins que la portion 1

Portion 1

Portion 2

Portion 3

Plus que la portion 3

64. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous consommé de la viande (bœuf, porc, veau, mouton) ?

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 65**
 ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
 ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
 ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
 Tous les jours, préciser : → 1 fois / jour Plusieurs fois / jour

64.1 Lorsque vous mangez de la viande, en quelle quantité en mangez-vous ?
 (Cocher la case correspondante, un seul choix possible)



SUVIMAX

Moins que la portion 1

Portion 1 (80g)

Portion 2 (130g)

Portion 3 (200g)

Plus que la portion 3

65. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous consommé des légumes crus ou cuits (légumes frais, surgelés, en conserve) ?

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 66 (page 12)**
 ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
 ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
 ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
 Tous les jours, préciser : → 1 fois / jour Plusieurs fois / jour

65.1 Lorsque vous mangez des légumes, en quelle quantité en mangez-vous ?
 (Cocher la case correspondante, un seul choix possible)



SUVIMAX

Moins que la portion 1

Portion 1 (100g)

Portion 2 (175g)

Portion 3 (250g)

Plus que la portion 3

Page 11

ALIMENTATION (suite)

66. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous consommé des fruits crus ou cuits (frais, surgelés, au sirop, en compote, en salade) ?

Attention : ne comptez pas les fruits secs (amandes, noix, noisettes, pruneaux, abricots secs...) ni les jus de fruits.

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 67**
- ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
- ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
- ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
- Tous les jours, préciser : → 1 fois / jour Plusieurs fois / jour

67. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous consommé des jus de fruits (fruits frais pressés ou 100% pur jus du commerce sans sucres ajoutés) ?

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 68**
- ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
- ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
- ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
- Tous les jours, préciser : → 1 fois / jour Plusieurs fois / jour

67.1 Les jours où vous buvez des jus de fruits, combien de verre(s) standard(s) (25cl) buvez-vous par jour ?

1 verre 2 verres 3 verres 4 verres 5 verres Plus de 5 verres

68. Durant les 12 derniers mois, avez-vous consommé au moins une fois des boissons alcoolisées (bière, vin, apéritif, digestif, cidre, poiré) ?

Non Oui

Si non, passer à la question 73 (page 13)

69. Durant les 12 derniers mois, avez-vous bu de la bière ? Non Oui

Si non, passer à la question 70

Si oui, 69.1 Pendant combien de jours avez-vous bu de la bière l'été dernier ?

- Jamais ou moins d'1 jour par mois
- ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
- ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
- ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
- Tous les jours

69.2 Pendant combien de jours avez-vous bu de la bière pendant le reste de l'année ?

- Jamais ou moins d'1 jour par mois
- ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
- ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
- ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
- Tous les jours



Demi de bière 5°
25 cl

69.3 Les jours où vous buvez de la bière, combien de verre(s) standard(s) (25cl) buvez-vous par jour ?

1 verre 2 verres 3 verres 4 verres 5 verres Plus de 5 verres

70. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous bu du vin ?



Ballon de vin 12°
10 cl

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 71 (page13)**
- ou 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
- ou 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
- ou 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
- Tous les jours

70.1 Les jours où vous buvez du vin, combien de verre(s) standard(s) (10cl) buvez-vous par jour ?

1 verre 2 verres 3 verres 4 verres 5 verres Plus de 5 verres

ALIMENTATION (suite)

71. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous bu un apéritif ou un digestif ?

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 72**
 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
 Tous les jours



71.1 Les jours où vous buvez un apéritif ou un digestif, combien de verre(s) standard(s) buvez-vous par jour ?

- 1 verre 2 verres 3 verres 4 verres 5 verres Plus de 5 verres

72. Durant les 12 derniers mois, pendant combien de jours avez-vous bu du cidre/poiré ?

- Jamais ou moins d'1 jour par mois, passer à **la question 73**
 1 à 3 jours par mois, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours / mois
 1 jour ou plus par semaine, préciser : → 1 jour 2 jours 3 jours
 4 jours 5 jours 6 jours / semaine
 Tous les jours

72.1 Les jours où vous buvez du cidre/poiré, combien de verre(s) standard(s) buvez-vous par jour ?

- 1 verre 2 verres 3 verres 4 verres 5 verres Plus de 5 verres

TABAGISME

Cigarettes

73. Avez-vous déjà fumé au moins 100 cigarettes au cours de votre vie ?

- Non Oui

Si non, passer à la question 74

Si oui, 73.1 A quel âge avez-vous commencé à fumer ? ans

73.2 En moyenne pendant toute la période où vous avez fumé, combien avez-vous fumé de cigarette(s) par jour et/ou de paquet(s) de tabac ?

cigarette(s) par jour (1 paquet de cigarettes = 20 cigarettes)

et / ou

paquet(s) de tabac à rouler par semaine

73.3 Fumez-vous actuellement (pendant ce dernier mois) ?

- Non Oui

Si non, 73.3.1 A quel âge avez-vous arrêté de fumer ? ans

73.4 Pendant votre période de tabagisme, avez-vous déjà arrêté de fumer pendant au moins un an ?

- Non Oui

Si oui, 73.4.1 Nombre d'année(s) d'interruption ? années

Autres types de tabac

74. Avez-vous déjà consommé d'autres types de tabac que des cigarettes (cigares, cigarillos, pipes, tabac à mâcher/chiquer ou à priser/sniffer) **pendant au moins 1 an ?**

- Non Oui

Si oui, 74.1 Quel(s) type(s) de tabac avez-vous déjà consommé(s) ?

Cigares : → j'ai fumé cigare(s) par semaine pendant ans

Cigarillos : → j'ai fumé cigarillo(s) par jour pendant ans

Pipes : → j'ai fumé pipe(s) par jour pendant ans

Tabac à mâcher/chiquer

Tabac à priser/sniffer

TABAGISME (suite)

Cigarette électronique

75. Avez-vous déjà utilisé une cigarette électronique ?

Non Oui

Si oui, 75.1 En quelle année l'avez-vous utilisée pour la première fois ? 2 0

75.2 A quelle fréquence l'utilisez-vous (ou l'utilisiez-vous) ?

Moins d'un jour par semaine

Au moins un jour par semaine

→ 1 jour 2 jours 3 jours 4 jours 5 jours 6 jours / semaine

Tous les jours → 1 fois 2 fois 3 fois ou plus

EXPOSITION A LA FUMEE

76. Quand vous étiez enfant, l'un de vos parents (ou un autre membre de votre foyer) fumait-il ?

Non Oui

Si oui, 76.1 Fumait-il à l'intérieur du domicile ?

Non Oui

77. A l'âge adulte, avez-vous déjà vécu avec un(e) ou plusieurs fumeurs(ses) ?

Non Oui

Si oui, 77.1 Fume-t-il (elle) (ou fumait-il (elle)) à l'intérieur du domicile ?

Non Oui

Si oui, 77.1.1 Depuis combien d'années (ou pendant combien d'années) êtes-vous (ou avez-vous été) exposé(e) ? années

78. Au cours de votre vie, avez-vous déjà utilisé une cheminée à foyer ouvert à bois ou un poêle à bois ou à charbon pour le chauffage ou la cuisine ?

Non Oui

Si oui, Le(s)quel(s) avez-vous déjà utilisé(s) et pendant combien d'années ?

78.1 Cheminée à bois à foyer ouvert :

Jamais Moins de 10 années 10-19 années 20-29 années 30 années ou plus

78.2 Poêle à bois :

Jamais Moins de 10 années 10-19 années 20-29 années 30 années ou plus

78.3 Poêle à charbon :

Jamais Moins de 10 années 10-19 années 20-29 années 30 années ou plus

PARTIE A NE REMPLIR QUE PAR LES FEMMES

Si vous êtes un homme, passer à la question 92 (page 16)

Cycle hormonal

79. Actuellement, êtes-vous ? (1 seule réponse possible)

Enceinte → Passer à **la question 83**

Non ménopausée → Passer à **la question 80**

Ménopausée (arrêt naturel des règles depuis au moins 1 an) → Passer à **la question 81**

Arrêt des règles pour d'autres raisons (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou autre problème de santé)

Précisez la raison : → Passer à **la question 83**

80. Actuellement, êtes-vous sous contraception hormonale ?

Non Oui

Si oui, passer à la question 83.1

Si non, 80.1 Vos cycles (= période entre le 1er jour des règles et le 1er jour des suivantes) sont :

Réguliers → 24 jours ou moins Entre 25 et 31 jours 32 jours ou plus

Irréguliers

Passer à **la question 83**

PARTIE A NE REMPLIR QUE PAR LES FEMMES (suite)

Cycle hormonal (suite)

81. A quel âge vous a-t-on dit que vous étiez ménopausée? ans
(Si vous ne savez pas précisément, donner un âge approximatif)

82. Avez-vous déjà pris un traitement hormonal au moment de la ménopause afin de traiter les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, les troubles urinaires... (comprimé, patch, crème, gel) ? Non Oui

Si oui, 82.1 Pendant combien d'années au total ? (Merci de soustraire les années d'interruption)

Moins d'1 année 1- 4 années 5-9 années 10-14 années 15 années ou plus

82.2 Actuellement, êtes-vous sous traitement hormonal de la ménopause ?

Non Oui

83. Avez-vous déjà été sous contraception hormonale (pilule, patch, implant, anneau vaginal, stérilet hormonal) ?

Non Oui

Si oui, 83.1 Pendant combien d'années au total avez-vous été sous contraception hormonale ? (Merci de soustraire les années d'interruption)

Moins de 10 années 10-19 années 20-29 années 30 années ou plus

84. Avez-vous déjà pris un (d') autre(s) traitement(s) hormonal(aux) (hors maladie de la thyroïde) ?

Non Oui

Si oui, 84.1 Préciser pour quel(s) problème(s) de santé :

Problème d'infertilité / stérilité Autre, préciser :

Grossesse

85. Avez-vous déjà été enceinte ?

Non, mais j'ai déjà essayé pendant plus d'un an de tomber enceinte sans y arriver, passer à **la question 86**

Non et je n'ai jamais essayé de tomber enceinte ou je n'ai jamais essayé plus d'un an, passer à **la question 86**

Oui

Si oui, 85.1 Quelle est l'année de fin de votre dernière grossesse (y compris fausse-couche, grossesse extra-utérine, interruption de grossesse) ?

85.2 Combien de fois avez-vous été enceinte ?

1 2 3 4 5 Plus de 5 → combien ?

85.3 Combien de grossesses se sont terminées par la naissance d'un ou plusieurs enfant(s) (vivant ou mort-né) ?

1 2 3 4 5 Plus de 5 → combien ?

85.4 A quel âge avez-vous accouché pour la première fois (d'un enfant vivant ou mort-né) ?

ans

85.5 Combien avez-vous eu d'enfants (biologiques) ?

Aucun → Passer à **la question 86**

1 2 3 4 5 Plus de 5 → combien ?

85.6 Avez-vous déjà allaité ? Non Oui

Si oui, 85.6.1 Au total, combien de mois a duré l'ensemble de vos allaitements (y compris allaitement en cours) ?

Moins d'un mois De 1 à 3 mois De 4 à 6 mois De 7 à 12 mois Plus de 12 mois

85.6.2 Allaitiez-vous actuellement ?

Non Oui

C. Annexe 3 - Analyses de sensibilité pour les associations entre cancer de la prostate et activités et tâches agricoles - AGRICAN (2005-2017)

Activités agricoles	Ncas	Analyse principale (n=81 948)			Analyse de sensibilité 1 : référence non agricoles (n=81 948)			Analyses de sensibilité 2 : exclusion de tous les cancers prévalents (n=79 479)			Analyse de sensibilité 3 : exclusion de tous les cancers prévalents (n=77 455)		
		HR	IC95%		HR	(IC95%)	Delta 1	HR	(IC95%)	Delta 2	HR	(IC95%)	Delta 3
Bovin	2702	1,10	1,01-1,21	1,08	0,98-1,19	-2	1,11	1,02-1,22	1	1,13	1,03-1,24	3	
< 10 ans	426	1,18	1,04-1,34	1,15	1,01-1,32	-3	1,18	1,04-1,34	0	1,18	1,04-1,34	0	
10-19 ans	317	1,16	1,01-1,33	1,14	0,99-1,31	-2	1,17	1,02-1,34	1	1,17	1,02-1,35	1	
20-29 ans	223	1,04	0,89-1,21	1,02	0,87-1,19	-2	1,05	0,90-1,23	1	1,06	0,91-1,24	2	
30-39 ans	396	1,04	0,92-1,19	1,02	0,89-1,17	-2	1,06	0,93-1,20	2	1,07	0,94-1,22	3	
≥ 40 ans	601	1,12	1,00-1,26	1,10	0,97-1,24	-2	1,12	1,00-1,26	0	1,14	1,01-1,28	2	
< 25 animaux	460	1,15	1,01-1,30	1,13	0,99-1,28	-2	1,16	1,02-1,31	1	1,17	1,03-1,33	2	
25-49 animaux	502	1,01	0,89-1,15	0,99	0,87-1,12	-2	1,01	0,90-1,14	0	1,03	0,91-1,16	2	
50-99 animaux	409	1,10	0,98-1,24	1,12	0,98-1,27	2	1,15	1,01-1,31	5	1,17	1,03-1,33	6	
100-149 animaux	297	1,21	1,04-1,41	1,20	1,04-1,39	-1	1,23	1,07-1,42	2	1,24	1,08-1,43	2	
≥ 150 animaux	118	1,13	0,95-1,34	1,05	0,86-1,29	-7	1,08	0,88-1,32	-4	1,10	0,90-1,35	-3	
Soins d'animaux	2479	1,11	1,01-1,22	1,09	0,99-1,20	-2	1,12	1,02-1,23	1	1,13	1,03-1,25	2	
< 10 ans	410	1,21	1,07-1,38	1,19	1,04-1,35	-2	1,21	1,07-1,38	0	1,21	1,06-1,38	0	
10-19 ans	279	1,13	0,98-1,31	1,11	0,96-1,29	-2	1,14	0,99-1,32	1	1,15	0,99-1,33	2	
20-29 ans	195	0,99	0,84-1,17	0,97	0,82-1,15	-2	1,00	0,85-1,18	1	1,02	0,86-1,20	3	
30-39 ans	369	1,06	0,93-1,21	1,04	0,91-1,19	-2	1,08	0,94-1,23	2	1,08	0,95-1,24	2	
≥ 40 ans	540	1,10	0,98-1,24	1,08	0,95-1,22	-2	1,11	0,98-1,25	1	1,12	0,99-1,26	2	
< 25 animaux	466	1,11	0,98-1,25	1,08	0,95-1,23	-3	1,11	0,98-1,26	0	1,13	1,00-1,28	2	
25-49 animaux	416	1,01	0,89-1,15	0,99	0,87-1,13	-2	1,02	0,90-1,16	1	1,04	0,91-1,18	3	
50-99 animaux	387	1,18	1,03-1,34	1,15	1,01-1,32	-3	1,19	1,04-1,35	1	1,20	1,05-1,37	2	
100-149 animaux	285	1,24	1,07-1,43	1,21	1,05-1,41	-2	1,25	1,08-1,44	1	1,26	1,09-1,45	2	
≥ 150 animaux	107	1,06	0,87-1,31	1,04	0,85-1,29	-2	1,07	0,87-1,31	1	1,09	0,88-1,34	3	
Désinfection des locaux	1278	1,14	1,03-1,26	1,12	1,01-1,24	-2	1,15	1,04-1,27	1	1,16	1,05-1,28	2	
< 10 ans	100	1,29	1,04-1,59	1,26	1,01-1,56	-2	1,28	1,03-1,59	-1	1,27	1,03-1,58	-2	
10-19 ans	90	1,16	0,93-1,45	1,13	0,90-1,42	-3	1,17	0,94-1,46	1	1,15	0,92-1,45	-1	
20-29 ans	104	1,00	0,81-1,22	0,97	0,78-1,20	-3	1,00	0,81-1,23	0	1,01	0,82-1,25	1	
30-39 ans	151	1,00	0,84-1,20	0,98	0,81-1,17	-2	1,01	0,84-1,21	1	1,02	0,85-1,22	2	
≥ 40 ans	127	1,21	1,00-1,47	1,18	0,97-1,44	-2	1,22	1,01-1,49	1	1,24	1,02-1,51	2	
Utilisation d'insecticides	1331	1,12	1,01-1,23	1,09	0,99-1,21	-3	1,13	1,02-1,24	1	1,14	1,03-1,26	2	
< 10 ans	71	1,07	0,83-1,36	1,04	0,81-1,33	-3	1,07	0,83-1,36	0	1,05	0,81-1,35	-2	
10-19 ans	102	1,20	0,97-1,49	1,17	0,95-1,45	-3	1,22	0,99-1,51	2	1,24	1,00-1,53	3	
20-29 ans	137	1,02	0,85-1,24	1,00	0,83-1,21	-2	1,03	0,85-1,24	1	1,05	0,87-1,26	3	
30-39 ans	212	1,10	0,94-1,29	1,07	0,91-1,26	-3	1,11	0,95-1,30	1	1,12	0,95-1,31	2	
≥ 40 ans	154	1,20	1,00-1,43	1,16	0,97-1,40	-3	1,21	1,01-1,44	1	1,22	1,02-1,46	2	
< 25 animaux	123	1,05	0,87-1,28	1,03	0,84-1,25	-2	1,06	0,87-1,29	1	1,08	0,88-1,31	3	
25-49 animaux	106	0,99	0,81-1,22	0,97	0,79-1,20	-2	1,00	0,81-1,23	1	1,01	0,82-1,24	2	
50-99 animaux	137	1,25	1,03-1,50	1,22	1,01-1,47	-2	1,25	1,04-1,51	0	1,27	1,05-1,53	2	
100-149 animaux	64	1,20	0,93-1,56	1,17	0,90-1,52	-3	1,19	0,92-1,55	-1	1,19	0,92-1,55	-1	
≥ 150 animaux	26	1,00	0,67-1,48	0,97	0,65-1,44	-3	1,03	0,69-1,52	3	1,01	0,67-1,51	1	
Traite	1968	1,10	1,00-1,21	1,08	0,98-1,19	-2	1,11	1,01-1,22	1	1,12	1,02-1,23	2	
< 10 ans	234	1,18	1,01-1,38	1,15	0,99-1,35	-3	1,18	1,01-1,38	0	1,19	1,02-1,39	1	
10-19 ans	184	1,17	0,99-1,38	1,14	0,96-1,35	-3	1,19	1,00-1,40	2	1,16	0,97-1,37	-1	
20-29 ans	136	1,01	0,83-1,21	0,98	0,81-1,19	-3	1,01	0,84-1,22	0	1,03	0,85-1,24	2	
30-39 ans	201	1,07	0,91-1,26	1,04	0,89-1,23	-3	1,08	0,92-1,27	1	1,10	0,94-1,30	3	
≥ 40 ans	244	1,17	1,01-1,36	1,14	0,98-1,34	-3	1,17	1,00-1,36	0	1,20	1,03-1,40	3	
< 25 animaux	264	1,19	1,03-1,38	1,16	1,00-1,35	-3	1,20	1,04-1,39	1	1,19	1,03-1,39	0	
25-49 animaux	224	1,16	0,99-1,35	1,13	0,96-1,32	-3	1,16	0,99-1,36	0	1,19	1,02-1,40	3	
50-99 animaux	163	1,04	0,87-1,24	1,02	0,85-1,21	-2	1,04	0,88-1,24	0	1,03	0,86-1,23	-1	
100-149 animaux	102	1,12	0,90-1,38	1,09	0,88-1,35	-3	1,13	0,91-1,39	1	1,14	0,92-1,41	2	
≥ 150 animaux	57	1,20	0,91-1,58	1,17	0,89-1,54	-3	1,19	0,91-1,57	-1	1,20	0,91-1,59	0	
Désinfection du matériel de traite	1139	1,11	1,00-1,23	1,09	0,98-1,21	-2	1,12	1,01-1,24	1	1,13	1,02-1,25	2	
< 10 ans	94	1,29	1,04-1,61	1,26	1,01-1,57	-2	1,31	1,05-1,63	2	1,30	1,04-1,62	1	
10-19 ans	94	1,02	0,82-1,27	1,00	0,80-1,25	-2	1,04	0,84-1,29	2	1,02	0,82-1,28	0	
20-29 ans	130	1,03	0,85-1,24	1,00	0,83-1,22	-3	1,03	0,85-1,25	0	1,03	0,85-1,26	0	
30-39 ans	160	1,15	0,96-1,37	1,12	0,94-1,34	-3	1,15	0,97-1,37	0	1,17	0,98-1,39	2	
≥ 40 ans	84	1,18	0,94-1,48	1,15	0,91-1,45	-3	1,18	0,94-1,49	0	1,23	0,98-1,55	4	
Volailles	961	1,01	0,94-1,09	1,07	0,96-1,20	6	1,01	0,94-1,09	0	1,03	0,95-1,11	2	
Soins d'animaux	682	0,99	0,91-1,08	1,05	0,93-1,18	6	0,99	0,91-1,08	0	1,01	0,92-1,11	2	
Traitement insecticides	270	1,00	0,88-1,14	1,06	0,91-1,23	6	1,01	0,89-1,14	1	1,02	0,89-1,15	2	
Désinfection des locaux	411	0,98	0,88-1,09	1,04	0,91-1,19	6	0,99	0,89-1,10	1	1,00	0,90-1,12	2	
Chevaux	1007	1,07	0,99-1,15	1,11	1,00-1,24	4	1,07	0,99-1,16	0	1,08	1,00-1,16	1	
Soins d'animaux	838	1,07	0,99-1,16	1,12	1,00-1,25	5	1,08	0,99-1,17	1	1,08	0,99-1,17	1	
Traitement insecticides	155	1,02	0,86-1,20	1,06	0,89-1,28	4	1,02	0,87-1,20	0	1,03	0,87-1,21	1	
Cochons	890	1,00	0,93-1,08	1,06	0,95-1,19	6	1,01	0,93-1,09	1	1,01	0,93-1,09	1	

Soins d'animaux	768	1,00	0,92-1,09	1,06	0,95-1,19	6	1,01	0,93-1,09	1	1,01	0,93-1,09	1
Traitement insecticides	214	0,98	0,85-1,13	1,04	0,89-1,23	6	0,99	0,86-1,14	1	0,98	0,85-1,13	0
Désinfection des locaux	406	1,00	0,90-1,11	1,06	0,93-1,21	6	1,01	0,91-1,12	1	1,00	0,89-1,11	0
Moutons/chèvres	462	1,04	0,94-1,14	1,09	0,96-1,24	5	1,03	0,93-1,14	-1	1,04	0,94-1,15	0
Soins d'animaux	373	0,99	0,89-1,11	1,05	0,92-1,21	6	0,99	0,89-1,10	0	0,99	0,89-1,11	0
Traite	103	0,88	0,72-1,07	0,93	0,75-1,15	6	0,88	0,72-1,07	0	0,90	0,74-1,10	2
Traitement insecticides	146	1,05	0,89-1,24	1,11	0,93-1,34	6	1,05	0,89-1,24	0	1,06	0,90-1,26	1
Désinfection des locaux	156	1,02	0,87-1,20	1,08	0,90-1,29	6	1,02	0,86-1,19	0	1,03	0,88-1,21	1
Désinfection du matériel de traite	62	0,97	0,75-1,24	1,02	0,78-1,33	5	0,97	0,76-1,25	0	1,01	0,78-1,30	4
Prairies	2539	1,12	1,04-1,22	1,09	0,99-1,20	-3	1,13	1,04-1,23	1	1,13	1,04-1,23	1
≥ 40 ans	515	1,11	0,99-1,24	1,08	0,95-1,22	-3	1,11	0,99-1,24	0	1,12	1,00-1,25	1
≥ 60 ha	126	1,15	0,95-1,38	1,12	0,91-1,35	-3	1,15	0,95-1,39	0	1,12	0,92-1,36	-3
Utilisation d'herbicides	882	1,09	0,99-1,20	1,05	0,94-1,18	-4	1,09	0,99-1,20	0	1,10	0,99-1,21	1
≥ 40 ans	110	1,04	0,85-1,27	1,00	0,81-1,23	-4	1,03	0,84-1,26	-1	1,04	0,85-1,28	0
≥ 60 ha	50	1,13	0,98-1,51	1,10	0,82-1,47	-3	1,14	0,85-1,51	1	1,10	0,82-1,47	-3
Foins	2327	1,13	1,04-1,23	1,10	0,99-1,21	-3	1,14	1,05-1,23	1	1,14	1,05-1,24	1
≥ 40 ans	463	1,13	1,01-1,28	1,10	0,97-1,25	-3	1,14	1,01-1,28	1	1,14	1,01-1,28	1
≥ 60 ha	116	1,23	1,01-1,50	1,19	0,98-1,46	-3	1,23	1,01-1,50	0	1,21	0,99-1,48	-2
Blé/orge	2130	1,06	0,98-1,14	1,08	0,98-1,20	2	1,08	1,00-1,16	2	1,08	1,00-1,16	2
≥ 40 ans	329	1,11	0,98-1,26	1,13	0,98-1,30	2	1,12	1,00-1,27	1	1,13	1,00-1,28	2
≥ 70 ha	69	0,93	0,73-1,18	0,94	0,73-1,22	1	0,94	0,74-1,20	1	0,95	0,74-1,21	2
Traitement de semences	1033	1,14	1,05-1,24	1,16	1,04-1,29	2	1,16	1,06-1,26	2	1,17	1,08-1,27	3
≥ 40 ans	149	1,16	0,98-1,38	1,18	0,98-1,42	2	1,19	1,00-1,41	3	1,19	1,00-1,41	3
Semis	1607	1,07	0,99-1,15	1,09	0,98-1,20	2	1,08	1,01-1,17	1	1,08	1,00-1,17	1
≥ 40 ans	247	1,17	1,02-1,34	1,19	1,02-1,39	2	1,18	1,03-1,36	1	1,19	1,03-1,36	2
≥ 60 ha	53	0,83	0,63-1,10	0,85	0,64-1,13	2	0,84	0,64-1,11	1	0,85	0,64-1,12	2
Utilisation de pesticides	1296	1,08	1,00-1,17	1,10	0,99-1,22	2	1,10	1,01-1,19	2	1,10	1,02-1,19	2
≥ 40 ans	178	1,27	1,08-1,48	1,29	1,08-1,53	2	1,28	1,09-1,50	1	1,30	1,10-1,52	2
≥ 60 ha	56	1,01	0,78-1,33	1,03	0,78-1,37	2	1,03	0,78-1,34	2	1,02	0,78-1,34	1
Récolte	1755	1,08	1,01-1,17	1,10	0,99-1,22	2	1,10	1,02-1,18	2	1,10	1,02-1,18	2
≥ 40 ans	258	1,20	1,05-1,37	1,11	1,05-1,42	-7	1,21	1,06-1,39	1	1,21	1,06-1,39	1
≥ 80 ha	54	1,00	0,76-1,31	1,02	0,77-1,35	2	1,02	0,78-1,35	2	1,02	0,78-1,35	2
Maïs	1569	1,02	0,95-1,09	1,07	0,97-1,19	5	1,03	0,96-1,10	1	1,02	0,95-1,09	0
Traitement de semences	385	0,98	0,87-1,09	1,02	0,89-1,17	4	0,98	0,88-1,10	0	0,98	0,88-1,10	0
Semis	1168	1,02	0,95-1,10	1,07	0,96-1,19	5	1,03	0,95-1,11	1	1,02	0,95-1,10	0
Utilisation de pesticides	1106	1,03	0,96-1,11	1,08	0,97-1,20	5	1,04	0,96-1,12	1	1,03	0,96-1,12	0
Récolte	1208	1,04	0,96-1,12	1,09	0,98-1,21	5	1,04	0,97-1,12	0	1,03	0,96-1,12	-1
Pommes de terre	1002	0,98	0,90-1,05	1,04	0,93-1,16	6	0,99	0,91-1,06	1	0,99	0,92-1,07	1
Traitement de semences	121	1,00	0,83-1,20	1,07	0,88-1,31	7	1,01	0,84-1,22	1	1,02	0,84-1,23	2
Semis	547	1,02	0,93-1,12	1,09	0,97-1,23	7	1,03	0,94-1,13	1	1,04	0,94-1,15	2
Utilisation de pesticides	364	0,97	0,86-1,08	1,03	0,90-1,19	6	0,98	0,87-1,10	1	0,99	0,88-1,10	2
Récolte	1208	1,04	0,96-1,12	1,10	0,98-1,24	6	1,04	0,95-1,14	0	1,05	0,95-1,15	1
Betteraves	860	1,02	0,94-1,10	1,08	0,96-1,21	6	1,03	0,95-1,11	1	1,03	0,95-1,11	1
Traitement de semences	124	1,03	0,86-1,23	1,09	0,89-1,33	6	1,03	0,86-1,24	0	1,01	0,84-1,22	-2
Semis	646	1,05	0,96-1,14	1,11	0,98-1,25	6	1,05	0,97-1,15	0	1,04	0,95-1,14	-1
Utilisation de pesticides	293	0,99	0,87-1,11	1,04	0,90-1,21	5	1	0,88-1,13	1	1,00	0,88-1,13	1
Récolte	657	1,05	0,96-1,14	1,11	0,99-1,25	6	1,06	0,97-1,15	1	1,05	0,96-1,14	0
Colza	401	0,99	0,89-1,10	1,05	0,92-1,20	6	1	0,9-1,11	1	1,00	0,90-1,11	1
Traitement de semences	67	0,89	0,70-1,14	0,95	0,73-1,22	7	0,90	0,71-1,15	1	0,91	0,72-1,17	2
Semis	328	1,04	0,93-1,17	1,11	0,96-1,27	7	1,05	0,94-1,18	1	1,05	0,93-1,18	1
Utilisation de pesticides	269	1,02	0,90-1,15	1,08	0,93-1,25	6	1,03	0,91-1,17	1	1,03	0,90-1,16	1
Récolte	319	1,03	0,91-1,15	1,09	0,95-1,26	6	1,04	0,93-1,17	1	1,03	0,92-1,16	0
Tournesol	352	1,08	0,97-1,21	1,13	0,99-1,30	5	1,08	0,97-1,21	0	1,08	0,96-1,21	0
≥ 40 ans	14	2,11	1,25-3,57	1,29	0,87-1,90	-39	1,27	0,87-1,86	-40	1,30	0,89-1,90	-38
≥ 40 ha	16	1,16	0,71-1,89	1,22	0,74-2,00	5	1,17	0,72-1,91	1	1,19	0,73-1,95	3
Traitement de semences	46	0,92	0,69-1,23	0,96	0,71-1,30	4	0,93	0,70-1,25	1	0,93	0,70-1,25	1
Semis	290	1,15	1,02-1,30	1,21	1,04-1,39	5	1,15	1,02-1,30	0	1,15	1,02-1,30	0
≥ 30 ans	36	1,70	1,23-2,37	1,79	1,28-2,51	5	1,73	1,24-2,40	2	1,77	1,27-2,46	4
≥ 20 ha	13	1,21	0,70-2,08	1,27	0,73-2,20	5	1,23	0,71-2,12	2	1,26	0,73-2,17	4
Utilisation de pesticides	263	1,14	1,00-1,29	1,19	1,03-1,39	4	1,14	1,00-1,29	0	1,13	1,00-1,29	-1
≥ 30 ans	29	1,56	1,08-2,25	1,64	1,13-2,39	5	1,60	1,11-2,31	3	1,65	1,14-2,38	6
≥ 20 ha	14	1,37	0,81-2,32	1,44	0,85-2,46	5	1,40	0,83-2,37	2	1,45	0,85-2,45	6
Récolte	266	1,13	1,00-1,29	1,19	1,03-1,38	5	1,13	1,00-1,29	0	1,14	1,00-1,29	1
≥ 30 ans	33	1,74	1,23-2,45	1,83	1,29-2,60	5	1,76	1,25-2,49	1	1,81	1,28-2,55	4
≥ 20 ha	6	0,75	0,34-1,68	0,79	0,35-1,77	5	0,77	0,34-1,71	3	0,78	0,35-1,73	4
Pois/féveroles	272	0,98	0,86-1,11	1,04	0,89-1,21	6	0,98	0,87-1,11	0	0,99	0,87-1,12	1
Traitement de semences	93	1,09	0,88-1,34	1,15	0,93-1,44	6	1,09	0,89-1,34	0	1,08	0,88-1,34	-1
Semis	186	0,97	0,84-1,13	1,03	0,87-1,22	6	0,98	0,84-1,13	1	0,98	0,84-1,14	1
Utilisation de pesticides	155	0,97	0,82-1,14	1,03	0,86-1,23	6	0,97	0,83-1,14	0	0,98	0,83-1,16	1
Récolte	202	0,94	0,82-1,09	1,00	0,85-1,18	6	0,94	0,82-1,09	0	0,94	0,82-1,09	0
Vigne	1251	0,92	0,86-0,99	1,00	0,90-1,11	9	0,91	0,85-0,98	-1	0,91	0,84-0,98	-1
≥ 40 ans	255	0,99	0,87-1,13	1,08	0,93-1,26	9	0,98	0,86-1,12	-1	0,97	0,85-1,11	-2
≥ 60 ha	36	0,81	0,58-1,12	0,88	0,63-1,24	9	0,79	0,57-1,10	-2	0,78	0,56-1,09	-4
Tâches de ré-entrée	917	0,90	0,83-0,97	0,98	0,87-1,09	9	0,89	0,82-0,96	-1	0,88	0,81-0,96	-2
≥ 40 ans	199	1,00	0,87-1,16	1,09	0,93-1,29	9	0,99	0,85-1,14	-1	0,98	0,84-1,13	-2
≥ 60 ha	31	0,89	0,62-1,26	0,97	0,67-1,39	9	0,87	0,61-1,24	-2	0,85	0,59-1,22	-4
Utilisation de pesticides	754	0,94	0,87-1,03	1,03	0,91-1,15	10	0,93	0,86-1,02	-1	0,93	0,85-1,01	-1

≥ 40 ans	129	1,15	0,96-1,37	1,25	1,03-1,52	9	1,14	0,95-1,36	-1	1,13	0,94-1,35	-2
≥ 60 ha	20	0,94	0,61-1,47	1,03	0,66-1,61	10	0,92	0,59-1,44	-2	0,93	0,60-1,45	-1
Vendanges	1057	0,93	0,86-1,00	1,01	0,90-1,12	9	0,92	0,85-0,99	-1	0,91	0,84-0,98	-2
≥ 40 ans	177	1,01	0,86-1,18	1,10	0,92-1,30	9	0,99	0,85-1,16	-2	0,98	0,83-1,14	-3
Travail au chai	651	0,90	0,83-0,99	0,98	0,87-1,11	9	0,89	0,81-0,97	-1	0,89	0,81-0,97	-1
≥ 40 ans	109	1,02	0,84-1,24	1,11	0,90-1,37	9	1,01	0,83-1,22	-1	1,01	0,83-1,23	-1
Entretien d'espaces verts	308	1,01	0,89-1,14	1,10	0,95-1,27	9	0,99	0,88-1,12	-2	0,98	0,87-1,11	-3
Arboriculture	761	1,08	1,00-1,18	1,12	1,00-1,26	4	1,09	1,00-1,19	1	1,09	1,00-1,19	1
≥ 40 ans	87	1,04	0,84-1,29	1,08	0,86-1,35	4	1,05	0,84-1,30	1	1,07	0,86-1,33	3
≥ 25 ha	29	1,42	0,98-2,04	1,47	1,01-2,14	4	1,41	0,98-2,03	-1	1,34	0,92-1,96	-6
Taille	383	1,05	0,94-1,17	1,09	0,95-1,24	4	1,05	0,94-1,18	0	1,06	0,95-1,18	1
Utilisation de pesticides	287	1,14	1,00-1,29	1,18	1,02-1,36	4	1,14	1,00-1,29	0	1,13	1,00-1,29	-1
≥ 40 ans	25	1,13	0,76-1,67	1,17	0,78-1,75	4	1,16	0,78-1,71	3	1,18	0,80-1,76	4
≥ 25 ha	13	1,44	0,84-2,48	1,30	0,70-2,44	-10	0,74	0,35-1,56	-49	0,77	0,37-1,61	-47
Récolte	554	1,15	1,04-1,26	1,19	1,05-1,34	3	1,15	1,05-1,27	0	1,15	1,05-1,27	0
≥ 40 ans	71	1,08	0,85-1,37	1,12	0,87-1,44	4	1,09	0,86-1,38	1	1,11	0,88-1,41	3
≥ 25 ha	17	1,23	0,76-1,99	1,28	0,79-2,07	4	0,90	0,56-1,46	-27	0,87	0,53-1,43	-29
Tabac	383	1,08	0,97-1,20	1,13	0,99-1,29	5	1,09	0,98-1,21	1	1,09	0,98-1,22	1
≥ 40 ans	21	0,89	0,58-1,37	0,94	0,60-1,45	6	0,92	0,60-1,42	3	0,96	0,62-1,47	8
≥ 5 ha	17	0,66	0,41-1,06	0,69	0,43-1,12	5	0,67	0,42-1,08	2	0,70	0,44-1,13	6
Semis	319	1,10	0,98-1,24	1,16	1,01-1,34	5	1,12	0,99-1,25	2	1,12	1,00-1,26	2
≥ 40 ans	20	0,97	0,62-1,50	1,02	0,65-1,59	5	1	0,65-1,56	3	1,05	0,67-1,62	8
≥ 5 ha	14	0,80	0,48-1,36	0,85	0,50-1,44	6	0,82	0,48-1,38	2	0,85	0,50-1,44	6
Utilisation de pesticides	205	1,12	0,97-1,29	1,17	1,00-1,38	4	1,13	0,98-1,30	1	1,13	0,98-1,30	1
≥ 40 ans	10	1,08	0,58-2,00	1,13	0,60-2,11	5	1,13	0,61-2,10	5	1,19	0,64-2,22	10
≥ 5 ha	7	0,96	0,46-2,02	1,01	0,48-2,13	5	1	0,48-2,10	4	1,06	0,50-2,22	10
Récolte	327	1,14	1,01-1,27	1,19	1,04-1,37	4	1,15	1,02-1,29	1	1,16	1,03-1,30	2
≥ 40 ans	15	0,97	0,59-1,62	1,02	0,61-1,71	5	1	0,60-1,67	3	1,04	0,63-1,73	7
≥ 5 ha	6	0,54	0,24-1,21	0,57	0,25-1,27	6	0,56	0,25-1,24	4	0,59	0,26-1,30	9
Légumes plein champs	322	0,93	0,83-1,05	1,00	0,87-1,16	8	0,93	0,83-1,05	0	0,94	0,84-1,06	1
Serres	146	1,01	0,86-1,19	1,08	0,89-1,29	7	1,01	0,85-1,19	0	1,04	0,88-1,22	3

D. Annexe 4 - Analyses de sensibilité pour les associations entre cancer du sein et les activités et tâches agricoles – AGRICAN (2005-2017)

Activités agricoles	Toute la population (n=68 918)		Ana Sens 1 : référence Non agricoles (n=68 918)			Ana Sens 2 : retrait cancers sein prevalents (n=67 422)			Ana Sens 3 : retrait cancers prevalents (n=65 341)		
	N	HR (IC95%)	N	HR(IC95%)	Δ1	N	HR(IC95%)	Δ2	s	HR(IC95%)	Δ3
Bovins	986	0,89 (0,78-1,02)	986	0,76 (0,66-0,88)	-17	986	0,90 (0,79-1,03)	1,1	945	0,89 (0,77-1,01)	0
0-9 ans	69	0,70 (0,53-0,92)	69	0,60 (0,46-0,79)	-17	69	0,70 (0,54-0,92)	0	66	0,69 (0,52-0,91)	-1,4
10-19 ans	101	0,94 (0,75-1,18)	101	0,80 (0,64-1,02)	-18	101	0,95 (0,75-1,19)	1,1	100	0,96 (0,76-1,21)	2,1
20-29 ans	106	0,96 (0,76-1,20)	106	0,82 (0,65-1,04)	-17	106	0,96 (0,77-1,21)	0	102	0,95 (0,76-1,20)	-1,1
30-39 ans	173	0,92 (0,76-1,11)	173	0,79 (0,65-0,96)	-17	173	0,92 (0,76-1,12)	0	168	0,92 (0,76-1,12)	0
≥ 40 ans	158	0,87 (0,71-1,06)	158	0,74 (0,60-0,92)	-18	158	0,87 (0,71-1,06)	0	150	0,84 (0,69-1,04)	-3,6
0-14 animaux	93	0,94 (0,73-1,20)	93	0,80 (0,62-1,04)	-18	93	0,94 (0,73-1,20)	0	90	0,93 (0,72-1,19)	-1,1
15-33 animaux	167	1,03 (0,85-1,26)	167	0,89 (0,72-1,09)	-16	167	1,04 (0,85-1,27)	1	157	1,01 (0,83-1,24)	-2
34-59 animaux	109	0,93 (0,74-1,16)	109	0,79 (0,63-1,00)	-18	109	0,94 (0,75-1,17)	1,1	106	0,93 (0,74-1,17)	0
≥ 60 animaux	149	0,82 (0,67-1,01)	149	0,71 (0,58-0,86)	-16	149	0,83 (0,68-1,01)	1,2	146	0,82 (0,67-1,01)	0
Soins d'animaux	771	0,89 (0,78-1,03)	771	0,76 (0,66-0,88)	-17	771	0,90 (0,78-1,03)	1,1	734	0,88 (0,76-1,01)	-1,1
0-9 ans	58	0,76 (0,57-1,02)	58	0,65 (0,48-0,87)	-17	58	0,76 (0,57-1,02)	0	55	0,74 (0,55-1,00)	-2,7
10-19 ans	73	0,90 (0,69-1,16)	73	0,76 (0,59-1,00)	-18	73	0,90 (0,70-1,17)	0	72	0,91 (0,70-1,19)	1,1
20-29 ans	80	0,93 (0,72-1,21)	80	0,80 (0,62-1,03)	-16	80	0,94 (0,73-1,21)	1,1	76	0,91 (0,71-1,19)	-2,2
30-39 ans	140	0,93 (0,75-1,14)	140	0,79 (0,64-0,98)	-18	140	0,93 (0,76-1,15)	0	135	0,92 (0,75-1,14)	-1,1
≥ 40 ans	123	0,84 (0,68-1,05)	123	0,72 (0,57-0,90)	-17	123	0,84 (0,68-1,05)	0	116	0,81 (0,65-1,02)	-3,7
0-17 animaux	92	0,97 (0,75-1,24)	92	0,83 (0,64-1,07)	-17	92	0,97 (0,75-1,24)	0	86	0,92 (0,72-1,19)	-5,4
18-34 animaux	101	0,99 (0,78-1,26)	101	0,85 (0,67-1,08)	-17	101	1,00 (0,79-1,26)	1	96	0,98 (0,77-1,25)	-1
35-69 animaux	109	0,88 (0,70-1,11)	109	0,76 (0,60-0,95)	-16	109	0,89 (0,71-1,12)	1,1	106	0,89 (0,71-1,12)	1,1
≥ 70 animaux	99	0,80 (0,63-1,01)	99	0,68 (0,54-0,86)	-18	99	0,80 (0,63-1,01)	0	96	0,79 (0,62-1,00)	-1,3
Traite	856	0,92 (0,80-1,05)	856	0,78 (0,68-0,90)	-18	856	0,92 (0,80-1,06)	0	821	0,91 (0,79-1,04)	-1,1
0-9 ans	50	0,82 (0,60-1,12)	50	0,71 (0,52-0,96)	-16	50	0,82 (0,60-1,12)	0	50	0,84 (0,61-1,14)	2,4
10-19 ans	77	1,17 (0,91-1,51)	77	1,01 (0,78-1,30)	-16	77	1,18 (0,91-1,52)	0,8	76	1,19 (0,92-1,54)	1,7
20-29 ans	64	0,96 (0,73-1,26)	64	0,83 (0,63-1,09)	-16	64	0,96 (0,73-1,26)	0	63	0,96 (0,73-1,27)	0
30-39 ans	79	0,74 (0,57-0,96)	79	0,64 (0,49-0,83)	-16	79	0,75 (0,58-0,96)	1,3	76	0,73 (0,57-0,95)	-1,4
≥40 ans	84	0,87 (0,67-1,12)	84	0,75 (0,58-0,97)	-16	84	0,87 (0,67-1,12)	0	81	0,85 (0,66-1,11)	-2,4
0-14 animaux	61	0,92 (0,69-1,24)	61	0,80 (0,59-1,07)	-15	61	0,93 (0,69-1,24)	1,1	61	0,95 (0,71-1,27)	3,2
15-24 animaux	55	0,94 (0,70-1,26)	55	0,81 (0,60-1,09)	-16	55	0,95 (0,71-1,27)	1,1	51	0,90 (0,66-1,22)	-4,4
25-44 animaux	74	0,83 (0,64-1,08)	74	0,72 (0,55-0,93)	-15	74	0,83 (0,64-1,08)	0	71	0,82 (0,63-1,06)	-1,2
≥ 45 animaux	86	1,08 (0,84-1,38)	86	0,93 (0,73-1,19)	-16	86	1,08 (0,85-1,39)	0	85	1,08 (0,85-1,39)	0
Utilisation d'insecticides	154	0,81 (0,66-0,99)	154	0,69 (0,56-0,84)	-17	154	0,81 (0,66-0,99)	0	148	0,79 (0,65-0,97)	-2,5
0-19 ans	15	0,79 (0,46-1,36)	15	0,68 (0,40-1,17)	-16	15	0,80 (0,47-1,37)	1,3	15	0,80 (0,47-1,37)	1,3
≥ 20 ans	35	0,66 (0,46-0,95)	35	0,57 (0,40-0,82)	-16	35	0,67 (0,46-0,96)	1,5	34	0,66 (0,46-0,95)	0
0-49 animaux	14	0,63 (0,36-1,10)	14	0,54 (0,31-0,94)	-17	14	0,63 (0,36-1,10)	0	12	0,55 (0,30-1,00)	-15
≥ 50 animaux	20	0,76 (0,48-1,19)	20	0,65 (0,41-1,02)	-17	20	0,76 (0,48-1,19)	0	19	0,72 (0,45-1,15)	-5,6
Désinfection des locaux	160	0,82 (0,68-1,00)	160	0,70 (0,57-0,86)	-17	160	0,83 (0,68-1,01)	1,2	153	0,81 (0,66-0,99)	-1,2
0-24 ans	27	0,99 (0,66-1,48)	27	0,85 (0,57-1,28)	-17	27	1,00 (0,67-1,50)	1	27	1,00 (0,67-1,50)	1
≥25 ans	28	0,74 (0,50-1,10)	28	0,64 (0,43-0,95)	-16	28	0,75 (0,50-1,11)	1,3	28	0,76 (0,51-1,13)	2,6
Désinfection du matériel de traite	371	0,87 (0,74-1,01)	371	0,74 (0,63-0,87)	-18	371	0,87 (0,74-1,02)	0	350	0,84 (0,72-0,99)	-3,6
0-24 ans	76	1,00 (0,77-1,29)	76	0,85 (0,66-1,10)	-18	76	1,00 (0,77-1,29)	0	73	0,98 (0,75-1,27)	-2
≥25 ans	72	0,74 (0,57-0,97)	72	0,64 (0,49-0,83)	-16	72	0,75 (0,58-0,98)	1,3	70	0,74 (0,57-0,97)	0
Mouton/chèvre	156	0,94 (0,79-1,12)	156	0,75 (0,61-0,92)	-25	156	0,94 (0,79-1,12)	0	147	0,94 (0,78-1,12)	0
0-9 ans	12	0,70 (0,4-1,23)	12	0,56 (0,31-0,99)	-25	12	0,70 (0,40-1,24)	0	12	0,73 (0,41-1,29)	4,1
10-19 ans	20	1,15 (0,74-1,79)	20	0,91 (0,58-1,44)	-26	20	1,15 (0,74-1,79)	0	20	1,18 (0,76-1,84)	2,5
20-29 ans	11	0,77 (0,40-1,48)	11	0,61 (0,31-1,19)	-26	11	0,78 (0,40-1,50)	1,3	11	0,81 (0,42-1,56)	4,9
≥30 ans	21	1,06 (0,68-1,66)	21	0,85 (0,54-1,34)	-25	21	1,07 (0,69-1,67)	0,9	21	1,13 (0,73-1,76)	6,2
Soins d'animaux	125	0,95 (0,79-1,15)	125	0,76 (0,61-0,94)	-25	125	0,96 (0,79-1,16)	1	119	0,95 (0,78-1,16)	0
Traite	57	0,85 (0,64-1,12)	57	0,67 (0,50-0,90)	-27	57	0,85 (0,64-1,12)	0	53	0,84 (0,64-1,12)	-1,2
Utilisation d'insecticides	20	0,84 (0,53-1,32)	20	0,66 (0,42-1,06)	-27	20	0,84 (0,53-1,32)	0	20	0,87 (0,56-1,38)	3,4
Désinfection des locaux	29	0,94 (0,64-1,38)	29	0,75 (0,50-1,11)	-25	29	0,94 (0,64-1,38)	0	27	0,91 (0,61-1,36)	-3,3
Désinfection du matériel de traite	23	0,80 (0,52-1,22)	23	0,63 (0,41-0,98)	-27	23	0,81 (0,53-1,23)	1,2	21	0,77 (0,50-1,20)	-3,9
Cochons	384	0,97 (0,86-1,11)	384	0,77 (0,65-0,91)	-26	384	0,97 (0,86-1,11)	0	369	0,98 (0,86-1,12)	1
0-19 ans	64	0,77 (0,59-1,00)	64	0,61 (0,46-0,81)	-26	64	0,77 (0,59-1,00)	0	62	0,77 (0,59-1,01)	0
≥ 20 ans	88	1,00 (0,79-1,26)	88	0,79 (0,61-1,03)	-27	88	1,00 (0,79-1,26)	0	84	1,00 (0,79-1,26)	0
0-14 animaux	81	0,94 (0,73-1,20)	81	0,74 (0,57-0,97)	-27	81	0,94 (0,73-1,20)	0	77	0,92 (0,72-1,19)	-2,2
≥ 15 animaux	55	0,93 (0,70-1,24)	55	0,74 (0,54-1,00)	-26	55	0,93 (0,70-1,24)	0	53	0,94 (0,70-1,26)	1,1

Soins d'animaux	330	0,97 (0,85-1,11)	330	0,77 (0,65-0,92)	-26	330	0,97 (0,85-1,12)	0	317	0,98 (0,85-1,12)	1
0-19 ans	64	0,80 (0,61-1,04)	64	0,63 (0,48-0,84)	-27	64	0,80 (0,61-1,04)	0	62	0,80 (0,61-1,05)	0
≥ 20 ans	81	0,95 (0,75-1,21)	81	0,76 (0,58-0,99)	-25	81	0,95 (0,75-1,21)	0	77	0,95 (0,74-1,21)	0
0-14 animaux	79	0,95 (0,74-1,22)	79	0,75 (0,57-0,99)	-27	79	0,95 (0,74-1,21)	0	75	0,93 (0,72-1,21)	-2,2
≥ 15 animaux	54	0,93 (0,70-1,25)	54	0,74 (0,54-1,01)	-26	54	0,94 (0,70-1,25)	1,1	52	0,94 (0,70-1,27)	1,1
Utilisation d'insecticides	37	0,89 (0,63-1,26)	37	0,70 (0,49-1,01)	-27	37	0,89 (0,62-1,25)	0	36	0,89 (0,63-1,27)	0
Désinfection des locaux	86	0,90 (0,71-1,13)	86	0,71 (0,55-0,91)	-27	86	0,90 (0,71-1,13)	0	81	0,88 (0,69-1,11)	-2,3
Chevaux	165	0,98 (0,83-1,16)	165	0,77 (0,63-0,94)	-27	165	0,98 (0,83-1,16)	0	157	0,97 (0,81-1,15)	-1
0-19 ans	34	0,95 (0,67-1,36)	34	0,75 (0,52-1,09)	-27	34	0,95 (0,67-1,36)	0	33	0,96 (0,67-1,38)	1
≥20 ans	34	0,95 (0,67-1,36)	34	0,75 (0,52-1,09)	-27	34	0,95 (0,67-1,36)	0	33	0,96 (0,67-1,38)	1
0-2 animaux	31	1,02 (0,70-1,49)	31	0,81 (0,54-1,20)	-26	31	1,01 (0,69-1,48)	-1	31	1,06 (0,73-1,55)	3,8
≥3 animaux	31	1,02 (0,70-1,49)	31	0,81 (0,54-1,20)	-26	31	1,01 (0,69-1,48)	-1	31	1,06 (0,73-1,55)	3,8
Soins d'animaux	105	0,88 (0,71-1,08)	105	0,69 (0,55-0,88)	-28	105	0,88 (0,71-1,08)	0	99	0,86 (0,69-1,06)	-2,3
0-19 ans	34	0,97 (0,68-1,38)	34	0,77 (0,53-1,11)	-26	34	0,97 (0,68-1,38)	0	33	0,98 (0,68-1,40)	1
≥20 ans	17	0,75 (0,45-1,26)	17	0,60 (0,35-1,01)	-25	17	0,75 (0,45-1,24)	0	16	0,72 (0,42-1,22)	-4,2
Utilisation d'insecticides	18	0,84 (0,51-1,38)	18	0,66 (0,40-1,10)	-27	18	0,85 (0,52-1,39)	1,2	18	0,87 (0,53-1,42)	3,4
Volailles	637	1,08 (0,96-1,22)	637	0,82 (0,70-0,95)	-32	637	1,09 (0,97-1,22)	0,9	613	1,10 (0,97-1,24)	1,8
0-9 ans	38	0,96 (0,68-1,35)	38	0,73 (0,51-1,04)	-32	38	0,97 (0,69-1,37)	1	36	0,95 (0,67-1,36)	-1,1
10-19 ans	50	1,20 (0,90-1,60)	50	0,91 (0,67-1,23)	-32	50	1,20 (0,90-1,60)	0	49	1,22 (0,91-1,64)	1,6
20-29 ans	39	1,15 (0,82-1,62)	39	0,88 (0,62-1,25)	-31	39	1,15 (0,82-1,62)	0	39	1,19 (0,84-1,67)	3,4
30-39 ans	42	0,89 (0,64-1,23)	42	0,68 (0,48-0,95)	-31	42	0,89 (0,65-1,23)	0	39	0,87 (0,62-1,21)	-2,3
≥40 ans	74	1,08 (0,84-1,40)	74	0,83 (0,63-1,09)	-30	74	1,09 (0,84-1,41)	0,9	72	1,12 (0,86-1,45)	3,6
0-19 animaux	20	0,78 (0,49-1,25)	20	0,59 (0,36-0,96)	-32	20	0,78 (0,48-1,24)	0	19	0,77 (0,47-1,24)	-1,3
20-35 animaux	68	1,09 (0,84-1,42)	68	0,83 (0,62-1,10)	-31	68	1,09 (0,84-1,42)	0	65	1,08 (0,83-1,42)	-0,9
36-79 animaux	46	1,03 (0,75-1,40)	46	0,78 (0,56-1,08)	-32	46	1,03 (0,75-1,41)	0	44	1,03 (0,75-1,43)	0
≥80 animaux	67	1,32 (1,02-1,71)	67	1,00 (0,76-1,31)	-32	67	1,32 (1,02-1,71)	0	67	1,37 (1,05-1,77)	3,6
Soins d'animaux	470	1,09 (0,96-1,24)	470	0,83 (0,70-0,97)	-31	470	1,09 (0,96-1,24)	0	453	1,10 (0,97-1,26)	0,9
0-9 ans	38	1,01 (0,72-1,42)	38	0,77 (0,54-1,09)	-31	38	1,02 (0,73-1,44)	1	36	1,00 (0,71-1,42)	-1
10-19 ans	49	1,25 (0,93-1,67)	49	0,95 (0,70-1,29)	-32	49	1,25 (0,94-1,68)	0	48	1,27 (0,95-1,71)	1,6
20-29 ans	37	1,13 (0,79-1,61)	37	0,86 (0,59-1,24)	-31	37	1,13 (0,79-1,61)	0	37	1,16 (0,81-1,66)	2,6
30-39 ans	39	0,88 (0,63-1,23)	39	0,67 (0,47-0,95)	-31	39	0,89 (0,63-1,24)	1,1	36	0,85 (0,60-1,21)	-3,5
≥40 ans	68	1,07 (0,82-1,39)	68	0,81 (0,61-1,08)	-32	68	1,07 (0,82-1,40)	0	66	1,10 (0,84-1,44)	2,7
Utilisation d'insecticides	92	1,02 (0,81-1,28)	92	0,77 (0,60-0,99)	-33	92	1,02 (0,81-1,28)	0	90	1,04 (0,83-1,31)	1,9
0-19 ans	15	1,46 (0,87-2,43)	15	1,12 (0,66-1,88)	-30	15	1,44 (0,86-2,40)	-1	15	1,48 (0,88-2,46)	1,4
≥20 ans	17	0,96 (0,59-1,58)	17	0,74 (0,44-1,23)	-30	17	0,97 (0,59-1,60)	1	16	0,95 (0,57-1,58)	-1,1
Désinfection des locaux	162	1,07 (0,89-1,28)	162	0,81 (0,66-0,99)	-32	162	1,07 (0,89-1,28)	0	154	1,07 (0,89-1,28)	0
0-19 ans	20	1,09 (0,70-1,71)	20	0,84 (0,53-1,32)	-30	20	1,10 (0,70-1,72)	0,9	20	1,13 (0,73-1,77)	3,5
≥20 ans	26	0,88 (0,59-1,31)	26	0,68 (0,45-1,01)	-29	26	0,88 (0,60-1,31)	0	25	0,89 (0,59-1,32)	1,1
Prairies	610	0,87 (0,77-0,98)	610	0,72 (0,62-0,84)	-21	610	0,87 (0,77-0,99)	0	579	0,86 (0,76-0,97)	-1,2
0-9 ans	36	0,73 (0,51-1,04)	36	0,61 (0,42-0,88)	-20	36	0,74 (0,51-1,05)	1,4	33	0,69 (0,47-1,00)	-5,8
10-19 ans	61	1,00 (0,76-1,31)	61	0,83 (0,62-1,10)	-21	61	1,01 (0,77-1,32)	1	57	0,97 (0,73-1,28)	-3,1
20-29 ans	50	0,83 (0,61-1,13)	50	0,69 (0,50-0,95)	-20	50	0,83 (0,61-1,13)	0	48	0,81 (0,59-1,11)	-2,5
30-39 ans	74	0,82 (0,64-1,05)	74	0,68 (0,52-0,89)	-21	74	0,82 (0,64-1,05)	0	71	0,81 (0,63-1,04)	-1,2
≥ 40 ans	84	0,81 (0,63-1,03)	84	0,67 (0,52-0,87)	-21	84	0,81 (0,63-1,03)	0	81	0,80 (0,63-1,03)	-1,3
0-5 ha	49	0,80 (0,59-1,09)	49	0,67 (0,48-0,93)	-19	49	0,80 (0,59-1,10)	0	48	0,81 (0,59-1,11)	1,2
6-14 ha	77	0,94 (0,73-1,21)	77	0,79 (0,60-1,03)	-19	77	0,94 (0,73-1,21)	0	73	0,92 (0,71-1,19)	-2,2
15-29 ha	50	0,68 (0,51-0,92)	50	0,57 (0,42-0,78)	-19	50	0,69 (0,51-0,92)	1,4	45	0,63 (0,46-0,87)	-7,9
≥30 ha	65	0,77 (0,59-1,00)	65	0,64 (0,48-0,85)	-20	65	0,77 (0,59-1,01)	0	60	0,72 (0,55-0,96)	-6,9
Foins	545	0,85 (0,75-0,97)	545	0,71 (0,61-0,82)	-20	545	0,86 (0,76-0,97)	1,2	518	0,84 (0,74-0,95)	-1,2
0-9 ans	34	0,76 (0,53-1,10)	34	0,63 (0,44-0,92)	-21	34	0,77 (0,53-1,11)	1,3	31	0,71 (0,48-1,05)	-7
10-19 ans	56	1,04 (0,79-1,38)	56	0,87 (0,65-1,16)	-20	56	1,05 (0,79-1,39)	1	52	1,00 (0,75-1,34)	-4
20-29 ans	43	0,85 (0,62-1,17)	43	0,71 (0,51-0,99)	-20	43	0,85 (0,62-1,18)	0	41	0,83 (0,59-1,15)	-2,4
30-39 ans	70	0,86 (0,67-1,12)	70	0,72 (0,55-0,95)	-19	70	0,87 (0,67-1,12)	1,1	67	0,86 (0,66-1,11)	0
≥ 40 ans	74	0,78 (0,61-1,01)	74	0,65 (0,50-0,86)	-20	74	0,79 (0,61-1,02)	1,3	71	0,78 (0,60-1,01)	0
0-6 ha	42	0,87 (0,62-1,20)	42	0,73 (0,52-1,02)	-19	42	0,87 (0,63-1,21)	0	41	0,88 (0,63-1,22)	1,1
7-14 ha	49	0,92 (0,68-1,25)	49	0,77 (0,56-1,06)	-20	49	0,93 (0,68-1,26)	1,1	46	0,90 (0,65-1,23)	-2,2
15-29 ha	36	0,64 (0,45-0,90)	36	0,54 (0,37-0,77)	-19	36	0,64 (0,45-0,91)	0	32	0,58 (0,40-0,84)	-10
≥ 30 ha	51	0,80 (0,59-1,07)	51	0,67 (0,49-0,91)	-19	51	0,80 (0,60-1,07)	0	47	0,75 (0,55-1,02)	-6,7
Utilisation d'herbicides	51	0,67 (0,49-0,90)	51	0,55 (0,40-0,76)	-22	51	0,67 (0,49-0,90)	0	51	0,69 (0,50-0,93)	2,9
0-29 ans	17	0,62 (0,36-1,07)	17	0,51 (0,29-0,90)	-22	17	0,62 (0,36-1,07)	0	17	0,64 (0,37-1,11)	3,1
≥ 30 ans	13	0,59 (0,33-1,05)	13	0,49 (0,27-0,88)	-20	13	0,59 (0,33-1,05)	0	13	0,61 (0,34-1,08)	3,3
0-14 ha	13	0,85 (0,45-1,59)	13	0,70 (0,37-1,33)	-21	13	0,85 (0,45-1,59)	0	13	0,87 (0,47-1,63)	2,3
≥ 15 ha	9	0,47 (0,23-0,94)	9	0,39 (0,19-0,79)	-21	9	0,47 (0,23-0,94)	0	9	0,48 (0,24-0,96)	2,1
Vigne	456	1,01 (0,89-1,14)	456	0,78 (0,67-0,91)	-30	456	1,00 (0,89-1,13)	-1	444	1,01 (0,89-1,14)	0
0-9 ans	41	1,01 (0,73-1,41)	41	0,80 (0,57-1,12)	-26	41	1,01 (0,73-1,41)	0	39	0,98 (0,70-1,37)	-3,1
10-19 ans	43	0,93 (0,68-1,28)	43	0,74 (0,53-1,02)	-26	43	0,92 (0,67-1,27)	-1	43	0,94 (0,69-1,30)	1,1

20-29 ans	35	0,93 (0,66-1,33)	35	0,74 (0,51-1,06)	-26	35	0,92 (0,65-1,31)	-1	34	0,92 (0,65-1,32)	-1,1
30-39 ans	49	1,12 (0,83-1,51)	49	0,88 (0,64-1,21)	-27	49	1,11 (0,82-1,50)	-1	48	1,13 (0,83-1,52)	0,9
≥ 40 ans	61	1,24 (0,95-1,62)	61	0,98 (0,73-1,30)	-27	61	1,22 (0,94-1,59)	-2	59	1,25 (0,96-1,64)	0,8
0-2 ha	19	0,68 (0,42-1,08)	19	0,53 (0,33-0,86)	-28	19	0,68 (0,42-1,08)	0	18	0,68 (0,42-1,10)	0
3-6 ha	34	1,24 (0,87-1,76)	34	0,97 (0,67-1,39)	-28	34	1,22 (0,86-1,74)	-2	34	1,25 (0,88-1,78)	0,8
7-14 ha	32	1,06 (0,74-1,52)	32	0,83 (0,57-1,20)	-28	32	1,04 (0,72-1,49)	-2	31	1,03 (0,71-1,48)	-2,9
≥15 ha	34	1,22 (0,86-1,72)	34	0,95 (0,67-1,35)	-28	34	1,20 (0,85-1,69)	-2	34	1,21 (0,86-1,72)	-0,8
Réentrée	283	1,04 (0,91-1,20)	283	0,81 (0,69-0,96)	-28	283	1,03 (0,89-1,18)	-1	280	1,05 (0,91-1,21)	1
0-9 ans	31	1,23 (0,84-1,78)	31	0,96 (0,66-1,41)	-28	31	1,22 (0,84-1,77)	-1	30	1,19 (0,81-1,74)	-3,4
10-19 ans	30	0,88 (0,60-1,29)	30	0,69 (0,47-1,02)	-28	30	0,87 (0,59-1,27)	-1	30	0,89 (0,61-1,30)	1,1
20-29 ans	23	0,88 (0,58-1,35)	23	0,69 (0,45-1,07)	-28	23	0,87 (0,57-1,34)	-1	23	0,89 (0,58-1,37)	1,1
30-39 ans	36	1,22 (0,86-1,72)	36	0,96 (0,67-1,37)	-27	36	1,20 (0,85-1,70)	-2	35	1,22 (0,86-1,73)	0
≥ 40 ans	42	1,41 (1,03-1,93)	42	1,11 (0,80-1,55)	-27	42	1,39 (1,01-1,90)	-1	42	1,44 (1,05-1,97)	2,1
0-2 ha	13	0,70 (0,40-1,24)	13	0,55 (0,31-0,98)	-27	13	0,70 (0,40-1,24)	0	13	0,75 (0,42-1,32)	6,7
3-6 ha	26	1,30 (0,87-1,94)	26	1,01 (0,67-1,53)	-29	26	1,29 (0,86-1,92)	-1	26	1,31 (0,88-1,96)	0,8
7-14 ha	25	1,11 (0,74-1,65)	25	0,86 (0,57-1,30)	-29	25	1,08 (0,73-1,61)	-3	24	1,07 (0,71-1,61)	-3,7
≥ 15 ha	29	1,30 (0,90-1,89)	29	1,02 (0,69-1,49)	-28	29	1,28 (0,88-1,86)	-2	29	1,29 (0,89-1,88)	-0,8
Utilisation de pesticides	36	0,88 (0,63-1,24)	36	0,69 (0,48-0,98)	-28	36	0,87 (0,62-1,22)	-1	36	0,91 (0,64-1,27)	3,3
0-19 ans	7	1,00 (0,48-2,11)	7	0,78 (0,37-1,65)	-28	7	1,00 (0,48-2,12)	0	7	1,02 (0,48-2,15)	2
≥20 ans	7	0,92 (0,44-1,94)	7	0,72 (0,34-1,52)	-28	7	0,91 (0,43-1,92)	-1	7	0,95 (0,45-2,01)	3,2
Vendanges	391	1,03 (0,91-1,17)	391	0,80 (0,68-0,94)	-29	391	1,02 (0,90-1,16)	-1	382	1,03 (0,91-1,18)	0
0-9 ans	34	1,05 (0,73-1,51)	34	0,82 (0,57-1,19)	-28	34	1,05 (0,73-1,51)	0	33	1,04 (0,72-1,50)	-1
10-19 ans	30	0,92 (0,63-1,34)	30	0,72 (0,49-1,06)	-28	30	0,91 (0,63-1,32)	-1	30	0,93 (0,64-1,35)	1,1
20-29 ans	27	1,06 (0,72-1,57)	27	0,83 (0,56-1,25)	-28	27	1,05 (0,71-1,56)	-1	26	1,04 (0,69-1,55)	-1,9
30-39 ans	36	1,15 (0,81-1,62)	36	0,90 (0,63-1,29)	-28	36	1,15 (0,81-1,62)	0	36	1,19 (0,84-1,68)	3,4
≥40 ans	34	0,98 (0,69-1,40)	34	0,77 (0,53-1,11)	-27	34	0,97 (0,69-1,38)	-1	32	0,99 (0,69-1,41)	1
Travail au chai	112	1,06 (0,86-1,30)	112	0,82 (0,66-1,03)	-29	112	1,04 (0,85-1,28)	-2	109	1,05 (0,85-1,29)	-1
0-9 ans	12	1,43 (0,80-2,54)	12	1,12 (0,63-2,00)	-28	12	1,41 (0,79-2,51)	-1	12	1,42 (0,80-2,53)	-0,7
10-19 ans	8	0,61 (0,29-1,29)	8	0,48 (0,23-1,02)	-27	8	0,60 (0,29-1,27)	-2	8	0,61 (0,29-1,28)	0
20-29 ans	6	0,68 (0,30-1,51)	6	0,53 (0,24-1,19)	-28	6	0,67 (0,30-1,49)	-2	6	0,67 (0,30-1,51)	-1,5
30-39 ans	8	1,28 (0,64-2,57)	8	1,01 (0,50-2,03)	-27	8	1,28 (0,64-2,56)	0	8	1,31 (0,65-2,64)	2,3
≥40 ans	5	0,87 (0,36-2,09)	5	0,68 (0,28-1,65)	-28	5	0,86 (0,36-2,08)	-1	5	0,89 (0,37-2,15)	2,2
Entretien des espaces verts	55	0,91 (0,69-1,22)	55	0,71 (0,53-0,96)	-28	55	0,91 (0,68-1,20)	0	55	0,93 (0,70-1,24)	2,2
Mais	174	0,90 (0,76-1,06)	174	0,71 (0,58-0,86)	-27	174	0,90 (0,76-1,06)	0	166	0,89 (0,75-1,06)	-1,1
0-24 ans	22	0,69 (0,45-1,05)	22	0,55 (0,35-0,84)	-26	22	0,68 (0,45-1,04)	-2	20	0,65 (0,41-1,00)	-6,2
≥25 ans	22	0,64 (0,41-1,01)	22	0,51 (0,32-0,81)	-26	22	0,64 (0,41-1,01)	0	22	0,67 (0,42-1,05)	4,5
Récolte	126	0,91 (0,75-1,10)	126	0,72 (0,57-0,89)	-26	126	0,90 (0,75-1,09)	-1	120	0,90 (0,74-1,09)	-1,1
0-24 ans	16	0,66 (0,40-1,08)	16	0,53 (0,32-0,87)	-25	16	0,66 (0,40-1,07)	0	14	0,59 (0,35-1,01)	-12
≥25 ans	18	0,71 (0,43-1,16)	18	0,57 (0,34-0,94)	-25	18	0,71 (0,43-1,16)	0	18	0,75 (0,46-1,22)	5,3
Traitement de semences	19	0,68 (0,42-1,08)	19	0,53 (0,33-0,86)	-28	19	0,67 (0,42-1,08)	-2	19	0,71 (0,44-1,13)	4,2
Semis	47	0,83 (0,62-1,12)	47	0,66 (0,48-0,90)	-26	47	0,83 (0,62-1,12)	0	44	0,81 (0,60-1,10)	-2,5
0-24 ans	8	0,81 (0,40-1,62)	8	0,65 (0,32-1,30)	-25	8	0,81 (0,40-1,63)	0	6	0,62 (0,28-1,39)	-31
≥25 ans	5	0,62 (0,26-1,49)	5	0,49 (0,20-1,20)	-27	5	0,62 (0,26-1,50)	0	5	0,64 (0,27-1,55)	3,1
Utilisation de pesticides	19	0,75 (0,46-1,20)	19	0,59 (0,36-0,96)	-27	19	0,75 (0,46-1,21)	0	19	0,78 (0,48-1,26)	3,8
0-24 ans	5	1,07 (0,44-2,57)	5	0,85 (0,35-2,06)	-26	5	1,08 (0,45-2,60)	0,9	5	1,13 (0,47-2,71)	5,3
≥25 ans	5	1,01 (0,38-2,68)	5	0,80 (0,30-2,15)	-26	5	1,03 (0,39-2,75)	1,9	5	1,04 (0,39-2,79)	2,9
Blé/orge	343	0,96 (0,84-1,10)	343	0,76 (0,64-0,90)	-26	343	0,97 (0,85-1,11)	1	324	0,95 (0,83-1,09)	-1,1
0-24 ans	51	0,71 (0,53-0,95)	51	0,56 (0,41-0,77)	-27	51	0,72 (0,53-0,97)	1,4	46	0,66 (0,48-0,91)	-7,6
≥ 25 ans	68	0,94 (0,73-1,21)	68	0,74 (0,56-0,98)	-27	68	0,94 (0,73-1,21)	0	65	0,94 (0,72-1,22)	0
0-6 ha	32	0,67 (0,47-0,97)	32	0,53 (0,36-0,78)	-26	32	0,68 (0,47-0,98)	1,5	31	0,68 (0,47-0,99)	1,5
≥ 7 ha	57	1,14 (0,86-1,50)	57	0,90 (0,67-1,20)	-27	57	1,14 (0,87-1,51)	0	53	1,10 (0,83-1,47)	-3,6
Récolte	256	0,92 (0,79-1,06)	256	0,72 (0,60-0,86)	-28	256	0,92 (0,80-1,07)	0	241	0,90 (0,78-1,05)	-2,2
0-24 ans	37	0,64 (0,46-0,90)	37	0,51 (0,36-0,73)	-26	37	0,65 (0,46-0,91)	1,5	33	0,59 (0,42-0,85)	-8,5
≥ 25 ans	56	0,93 (0,70-1,23)	56	0,74 (0,55-1,00)	-26	56	0,94 (0,71-1,24)	1,1	54	0,94 (0,71-1,26)	1,1
Traitement de semences	51	0,76 (0,56-1,03)	51	0,60 (0,44-0,82)	-27	51	0,76 (0,57-1,03)	0	50	0,78 (0,57-1,05)	2,6
0-24 ans	13	0,77 (0,41-1,43)	13	0,61 (0,32-1,15)	-26	13	0,78 (0,42-1,45)	1,3	13	0,81 (0,43-1,51)	4,9
≥ 25 ans	15	0,97 (0,57-1,64)	15	0,77 (0,45-1,32)	-26	15	0,96 (0,57-1,64)	-1	14	0,92 (0,53-1,59)	-5,4
Semis	76	0,93 (0,73-1,18)	76	0,73 (0,56-0,94)	-27	76	0,93 (0,73-1,18)	0	71	0,90 (0,71-1,16)	-3,3
0-24 ans	9	0,68 (0,35-1,31)	9	0,54 (0,28-1,05)	-26	9	0,69 (0,36-1,32)	1,4	7	0,56 (0,26-1,17)	-21
≥ 25 ans	10	0,77 (0,41-1,44)	10	0,61 (0,32-1,15)	-26	10	0,77 (0,41-1,44)	0	10	0,80 (0,43-1,50)	3,8
Utilisation de pesticides	18	0,56 (0,35-0,91)	18	0,44 (0,27-0,72)	-27	18	0,57 (0,35-0,92)	1,8	18	0,59 (0,36-0,95)	5,1
Betteraves	229	1,12 (0,96-1,31)	229	0,86 (0,72-1,04)	-30	229	1,13 (0,97-1,31)	0,9	221	1,14 (0,98-1,33)	1,8
0-19 ans	38	0,98 (0,70-1,38)	38	0,76 (0,53-1,08)	-29	38	0,99 (0,70-1,40)	1	37	1,01 (0,72-1,43)	3
≥20 ans	47	1,02 (0,75-1,39)	47	0,79 (0,57-1,10)	-29	47	1,02 (0,75-1,39)	0	45	1,02 (0,74-1,40)	0
0-1 ha	29	1,17 (0,80-1,72)	29	0,90 (0,61-1,35)	-30	29	1,17 (0,80-1,72)	0	29	1,23 (0,84-1,80)	4,9
≥ 2 ha	33	1,12 (0,78-1,61)	33	0,87 (0,59-1,27)	-29	33	1,12 (0,78-1,61)	0	31	1,11 (0,76-1,61)	-0,9
Récolte	159	1,05 (0,88-1,26)	159	0,81 (0,66-0,99)	-30	159	1,06 (0,89-1,26)	0,9	153	1,07 (0,89-1,27)	1,9

0-19 ans	29	0,97 (0,66-1,43)	29	0,75 (0,50-1,12)	-29	29	0,98 (0,67-1,45)	1	28	0,99 (0,67-1,48)	2
≥20 ans	35	1,04 (0,73-1,47)	35	0,80 (0,56-1,16)	-30	35	1,04 (0,73-1,47)	0	33	1,02 (0,71-1,47)	-2
Semis	104	1,05 (0,85-1,29)	104	0,80 (0,63-1,02)	-31	104	1,05 (0,85-1,29)	0	102	1,07 (0,87-1,33)	1,9
0-19 ans	12	0,72 (0,40-1,31)	12	0,56 (0,30-1,02)	-29	12	0,73 (0,40-1,32)	1,4	11	0,69 (0,37-1,29)	-4,3
≥20 ans	22	0,99 (0,64-1,52)	22	0,76 (0,48-1,19)	-30	22	0,98 (0,63-1,51)	-1	22	1,02 (0,66-1,57)	2,9
Traitement de semences	15	0,88 (0,51-1,53)	15	0,68 (0,39-1,18)	-29	15	0,87 (0,50-1,51)	-1	14	0,84 (0,48-1,49)	-4,8
Utilisation de pesticides	8	0,66 (0,31-1,38)	8	0,50 (0,24-1,07)	-32	8	0,65 (0,31-1,37)	-2	8	0,69 (0,33-1,45)	4,3
Colza	49	1,07 (0,80-1,44)	49	0,84 (0,61-1,15)	-27	49	1,09 (0,81-1,47)	1,8	47	1,10 (0,81-1,49)	2,7
0-19 ans	8	1,09 (0,55-2,19)	8	0,85 (0,42-1,73)	-28	8	1,11 (0,55-2,23)	1,8	8	1,17 (0,58-2,35)	6,8
≥20 ans	8	1,15 (0,54-2,41)	8	0,90 (0,42-1,90)	-28	8	1,18 (0,56-2,47)	2,5	7	1,06 (0,47-2,36)	-8,5
0-5 ha	5	0,71 (0,27-1,91)	5	0,56 (0,21-1,50)	-27	5	0,72 (0,27-1,93)	1,4	5	0,77 (0,29-2,06)	7,8
≥ 6 ha	6	1,39 (0,62-3,11)	6	1,09 (0,48-2,44)	-28	6	1,42 (0,64-3,18)	2,1	5	1,23 (0,51-2,97)	-13
Récolte	29	0,91 (0,62-1,33)	29	0,71 (0,48-1,06)	-28	29	0,93 (0,63-1,36)	2,2	28	0,94 (0,64-1,39)	3,2
0-19 ans	5	0,87 (0,36-2,09)	5	0,68 (0,28-1,64)	-28	5	0,88 (0,37-2,12)	1,1	5	0,93 (0,39-2,23)	6,5
≥20 ans	6	1,02 (0,43-2,46)	6	0,80 (0,33-1,94)	-28	6	1,05 (0,44-2,53)	2,9	5	0,89 (0,33-2,37)	-15
Traitement de semences	8	1,36 (0,68-2,72)	8	1,06 (0,52-2,14)	-28	8	1,35 (0,67-2,70)	-1	8	1,44 (0,72-2,89)	5,6
Semis	11	0,85 (0,47-1,54)	11	0,66 (0,36-1,21)	-29	11	0,87 (0,48-1,57)	2,3	11	0,92 (0,51-1,66)	7,6
Utilisation de pesticides	6	0,93 (0,42-2,08)	6	0,73 (0,32-1,63)	-27	6	0,95 (0,43-2,12)	2,1	6	1,01 (0,45-2,24)	7,9
Tabac	126	0,89 (0,74-1,08)	126	0,71 (0,57-0,88)	-25	126	0,89 (0,74-1,08)	0	124	0,92 (0,76-1,12)	3,3
0-19 ans	34	0,72 (0,50-1,03)	34	0,57 (0,39-0,83)	-26	34	0,72 (0,50-1,03)	0	34	0,76 (0,53-1,08)	5,3
≥20 ans	33	1,06 (0,75-1,52)	33	0,85 (0,59-1,23)	-25	33	1,07 (0,75-1,53)	0,9	32	1,10 (0,77-1,57)	3,6
0-1 ha	37	0,92 (0,66-1,30)	37	0,74 (0,52-1,06)	-24	37	0,93 (0,66-1,31)	1,1	36	0,95 (0,67-1,34)	3,2
≥2 ha	18	0,73 (0,45-1,17)	18	0,58 (0,36-0,95)	-26	18	0,73 (0,45-1,18)	0	18	0,76 (0,47-1,24)	3,9
Récolte	104	0,89 (0,72-1,09)	104	0,70 (0,56-0,89)	-27	104	0,89 (0,72-1,09)	0	104	0,94 (0,76-1,15)	5,3
0-19 ans	21	0,65 (0,41-1,03)	21	0,52 (0,33-0,83)	-25	21	0,66 (0,42-1,04)	1,5	21	0,69 (0,44-1,08)	5,8
≥20 ans	22	1,16 (0,75-1,78)	22	0,93 (0,59-1,45)	-25	22	1,17 (0,76-1,80)	0,9	22	1,23 (0,80-1,89)	5,7
Semis	85	0,88 (0,70-1,10)	85	0,70 (0,54-0,89)	-26	85	0,88 (0,70-1,10)	0	83	0,91 (0,72-1,14)	3,3
0-19 ans	28	0,85 (0,57-1,27)	28	0,68 (0,45-1,02)	-25	28	0,85 (0,57-1,27)	0	28	0,90 (0,60-1,33)	5,6
≥20 ans	27	1,06 (0,71-1,56)	27	0,84 (0,56-1,26)	-26	27	1,06 (0,72-1,57)	0	26	1,08 (0,73-1,61)	1,9
Utilisation de pesticides	18	0,75 (0,47-1,20)	18	0,60 (0,37-0,96)	-25	18	0,75 (0,47-1,19)	0	18	0,79 (0,50-1,27)	5,1
0-19 ans	5	1,06 (0,44-2,55)	5	0,84 (0,35-2,04)	-26	5	1,05 (0,44-2,54)	-1	5	1,07 (0,44-2,57)	0,9
≥20 ans	5	1,33 (0,55-3,20)	5	1,06 (0,44-2,57)	-26	5	1,33 (0,55-3,21)	0	5	1,44 (0,60-3,47)	7,6
Tournesol	36	1,20 (0,85-1,70)	36	0,93 (0,65-1,34)	-29	36	1,20 (0,85-1,70)	0	32	1,14 (0,79-1,63)	-5,3
Semis	11	1,20 (0,66-2,17)	11	0,93 (0,51-1,70)	-29	11	1,20 (0,66-2,17)	0	10	1,15 (0,62-2,14)	-4,3
Récolte	25	1,35 (0,89-2,04)	25	1,05 (0,68-1,61)	-29	25	1,35 (0,89-2,04)	0	22	1,23 (0,79-1,91)	-9,8
Pois	39	0,96 (0,69-1,34)	39	0,76 (0,53-1,07)	-26	39	0,97 (0,70-1,35)	1	38	0,98 (0,70-1,37)	2
Semis	9	0,88 (0,46-1,70)	9	0,69 (0,36-1,35)	-28	9	0,90 (0,47-1,73)	2,2	9	0,93 (0,48-1,80)	5,4
Récolte	30	1,03 (0,71-1,50)	30	0,81 (0,55-1,20)	-27	30	1,04 (0,71-1,51)	1	29	1,04 (0,71-1,53)	1
Arboriculture	244	1,00 (0,87-1,16)	244	0,79 (0,66-0,95)	-27	244	1,01 (0,87-1,17)	1	234	1,00 (0,86-1,17)	0
< 20 ans	31	0,85 (0,59-1,23)	31	0,68 (0,47-1,00)	-25	31	0,85 (0,59-1,23)	0	31	0,88 (0,61-1,27)	3,4
≥ 20 ans	44	0,92 (0,67-1,26)	44	0,74 (0,53-1,03)	-24	44	0,92 (0,67-1,26)	0	43	0,94 (0,68-1,29)	2,1
< 3 ha	19	0,71 (0,44-1,13)	19	0,57 (0,35-0,92)	-25	19	0,72 (0,45-1,15)	1,4	19	0,75 (0,47-1,19)	5,3
≥ 3 ha	18	0,90 (0,55-1,48)	18	0,73 (0,44-1,20)	-23	18	0,90 (0,55-1,47)	0	18	0,93 (0,56-1,52)	3,2
Récolte	181	1,00 (0,85-1,18)	181	0,80 (0,66-0,97)	-25	181	1,00 (0,85-1,19)	0	174	1,00 (0,85-1,19)	0
< 20 ans	30	0,91 (0,63-1,32)	30	0,73 (0,50-1,07)	-25	30	0,91 (0,63-1,32)	0	30	0,94 (0,65-1,37)	3,2
≥ 20 ans	35	0,81 (0,57-1,15)	35	0,65 (0,45-0,94)	-25	35	0,81 (0,57-1,16)	0	34	0,82 (0,58-1,17)	1,2
Taille	26	0,73 (0,49-1,08)	26	0,58 (0,38-0,87)	-26	26	0,73 (0,49-1,08)	0	25	0,73 (0,48-1,09)	0
< 30 ans	7	0,70 (0,31-1,56)	7	0,56 (0,25-1,26)	-25	7	0,71 (0,32-1,59)	1,4	7	0,74 (0,33-1,65)	5,4
≥ 30 ans	5	1,04 (0,43-2,50)	5	0,83 (0,34-2,03)	-25	5	1,04 (0,43-2,50)	0	5	1,09 (0,45-2,64)	4,6
Utilisation de pesticides	14	0,75 (0,43-1,30)	14	0,59 (0,34-1,04)	-27	14	0,74 (0,43-1,28)	-1	14	0,78 (0,45-1,36)	3,8
Pommes de terre	373	1,08 (0,94-1,23)	373	0,83 (0,70-0,99)	-30	373	1,08 (0,95-1,24)	0	356	1,09 (0,95-1,24)	0,9
0-9 ans	26	0,92 (0,62-1,38)	26	0,72 (0,48-1,08)	-28	26	0,94 (0,63-1,40)	2,1	25	0,94 (0,62-1,41)	2,1
10-19 ans	23	0,74 (0,48-1,14)	23	0,58 (0,37-0,89)	-28	23	0,75 (0,49-1,15)	1,3	22	0,75 (0,49-1,16)	1,3
20-29 ans	18	0,78 (0,48-1,28)	18	0,61 (0,37-1,01)	-28	18	0,78 (0,48-1,29)	0	18	0,81 (0,49-1,33)	3,7
30-39 ans	34	1,01 (0,70-1,45)	34	0,78 (0,54-1,15)	-30	34	1,01 (0,70-1,46)	0	33	1,02 (0,70-1,49)	1
≥ 40 ans	43	0,97 (0,71-1,34)	43	0,76 (0,54-1,06)	-28	43	0,98 (0,71-1,35)	1	41	1,00 (0,73-1,39)	3
< 2 ha	88	0,87 (0,69-1,09)	88	0,67 (0,52-0,86)	-30	88	0,87 (0,69-1,10)	0	84	0,87 (0,69-1,11)	0
≥ 2 ha	43	0,94 (0,68-1,28)	43	0,72 (0,52-1,00)	-31	43	0,94 (0,69-1,29)	0	41	0,94 (0,68-1,29)	0
Traitement de semences	13	0,80 (0,45-1,41)	13	0,62 (0,35-1,11)	-29	13	0,80 (0,45-1,41)	0	13	0,84 (0,47-1,49)	4,8
Semis	150	0,98 (0,82-1,18)	150	0,76 (0,62-0,94)	-29	150	0,99 (0,82-1,19)	1	145	1,00 (0,83-1,21)	2
Utilisation de pesticides	24	0,97 (0,64-1,47)	24	0,75 (0,49-1,15)	-29	24	0,97 (0,64-1,47)	0	24	1,01 (0,67-1,53)	4
Récolte	208	1,09 (0,92-1,27)	208	0,84 (0,70-1,02)	-30	208	1,09 (0,93-1,28)	0	202	1,11 (0,94-1,31)	1,8
Légumes plein champs	151	1,19 (1,00-1,41)	151	0,92 (0,75-1,12)	-29	151	1,19 (1,00-1,42)	0	148	1,21 (1,01-1,44)	1,7
Serres	75	1,26 (0,99-1,60)	75	0,98 (0,75-1,26)	-29	75	1,25 (0,99-1,59)	-1	74	1,27 (0,99-1,61)	0,8

Expositions professionnelles agricoles et à des pesticides et risque de cancers de la prostate, du sein et de l'ovaire au sein de la cohorte AGRiculture et CANcer

Les cancers de la prostate et du sein sont des cancers très fréquents, le cancer de l'ovaire l'est beaucoup moins mais est plus létal. L'étiologie professionnelle de ces trois cancers reste peu connue. La littérature montre un lien entre le travail agricole et l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate, cependant, les familles chimiques et matières actives spécifiques restent encore peu explorées. Les cancers du sein et de l'ovaire sont beaucoup moins étudiés, cependant, des études épidémiologiques ont suggéré un lien entre le cancer du sein (organochlorés) et de l'ovaire (triazines) et l'utilisation de pesticides. AGRICAN est une des plus grandes études de cohorte sur la santé en milieu professionnel agricole, avec plus de 180 000 participants suivis depuis 2005. Le risque de cancer de la prostate (n=4 000) est apparu particulièrement élevé chez les éleveurs de bovins, ainsi que chez les cultivateurs de prairies, de tournesol et chez les arboriculteurs. Le risque de cancer de la prostate était également augmenté chez les agriculteurs exposés à l'aldrine, au chlordane ou à l'heptachlore pendant plus de 40 ans, et chez ceux présentant les scores d'exposition les plus élevés à l'aldrine, à l'HCH, à l'heptachlore et au dicofol. Le risque de cancer de l'ovaire (n=262) était plutôt diminué pour les femmes nées sur une exploitation élevant des porcs, et pour les cultivatrices de maïs, en revanche, le risque était augmenté pour les femmes, sans historique de prise de contraceptifs oraux, travaillant dans des élevages de cochons, et de volaille, effectuant le traitement des semences de pommes de terre ou travaillant en arboriculture. Il n'y avait pas d'association entre exposition directe aux triazines et cancer de l'ovaire, et une légère augmentation de risque pour l'exposition indirecte à l'atrazine ou la cyanazine. Pour le cancer du sein (n=1 800), les risques étaient différents selon le statut ménopausique des femmes. Chez les femmes avant ménopause, le risque était augmenté pour les éleveuses de bovin, de volaille et pour les viticultrices. Chez les femmes après ménopause, les risques étaient diminués chez les éleveuses de bovins, les cultivatrices de prairies, maïs, et blé, et les risques étaient augmentés chez les éleveuses de volaille, les viticultrices, les cultivatrices de betteraves, tournesol, légumes plein champs et serres. Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'exposition directe ou indirecte pour les analyses préliminaires effectuées entre le cancer du sein et les insecticides pyréthrinoïdes. Globalement, ces résultats renforcent les preuves d'un lien entre l'exposition professionnelle agricole et aux pesticides et le risque de cancer de la prostate. Les résultats trouvés pour le cancer du sein et le cancer de l'ovaire montrent l'importance de poursuivre les recherches sur les femmes dans le domaine agricole. Sur la base de ces résultats, il apparaît primordial de poursuivre les recherches ainsi que les efforts de santé publique pour réduire l'exposition des agriculteurs et agricultrices aux pesticides et autres nuisances en milieu agricole.

Mots-clés : cancer de la prostate, cancer de l'ovaire, cancer du sein, agriculture, pesticides, exposition professionnelle, cohorte, organochlorés, triazine



Occupational agricultural and pesticide exposure and risk of prostate, breast and ovarian cancer in the AGRiculture and CANcer cohort

Prostate and breast cancer are very frequent cancers. Ovarian cancer is less frequent but more lethal. The professional etiology of these cancers is not well known. Scientific literature has shown an association between farming, exposure to pesticides and prostate cancer, however chemical families and specific active substances have not been extensively explored. Breast and ovarian cancer have been less studied, however epidemiological studies have suggested an association between breast cancer (organochlorine) and ovarian cancer (triazines) and use of pesticides. AGRICAN is one of the largest cohort study on health in the agricultural sector with more than 180,000 participants followed since 2005. The risk of prostate cancer (n=4,000) was particularly high for cattle farmers, as well as for meadow farmers, sunflower farmers and for fruit growers. There was also an increased risk of prostate cancer for farmers exposed to aldrine, chlordane or heptachlore for more than 40 years, and for those who had the highest scores exposure for aldrine, HCH, heptachlore and dicofol. The risk of ovarian cancer (n=262) was lower for women born on a pig farm, as well as for corn farmers. However, there was an increased risk for women with no history of oral contraception use who worked on pig or poultry farms, who treated potato seeds and for fruit growers. There was no association between ovarian cancer and direct exposure to triazine, and an elevated risk of ovarian cancer for indirect exposure to atrazine or cyanazine. For breast cancer (n=1,800), the risk differed depending on menopause status. For pre-menopausal women, the risk was increased for cattle and poultry farmers, as well as for vine-growers. For post-menopausal women, the risk was decreased for cattle, meadow, corn and wheat farmers, and increased for poultry farmers, vine-growers, and beet and sunflower farmers as well as for vegetable growers (field and greenhouses). No association was found between direct or indirect exposure to pyrethrinoid insecticides and breast cancer in the preliminary analyses performed. Globally, these results provide data supporting the association between agricultural professional exposure and pesticides and prostate cancer. The results for breast and ovarian cancer highlight the need for further research on women in the agricultural sector. On the basis of these results, it seems essential to perform further research as well as development of public health programs to reduce pesticide exposure of farmers to pesticides and to other types of exposures in the agricultural sector.

Mots-clés : prostate cancer, ovarian cancer, breast cancer, farming, pesticides, occupational exposure, cohort, organochlorine, triazine