
Cohorte AGRiculture & CANcer (AGRICAN)

Pierre Lebailly

Université de Caen Normandie, Inserm U 1086 « ANTICIPE »

Contexte

Les cancers représentent la première cause de décès en France comme dans de nombreux pays à haut revenu. Les facteurs de risque de cancers sont encore mal connus pour de nombreux cancers même pour certains parmi les plus fréquents (prostate, sein par exemple). L'agriculture française est au premier plan en Europe pour de nombreuses productions mais aussi pour l'utilisation de pesticides. La population agricole représente, pour la question des effets des pesticides sur la santé, une population tout particulièrement intéressante, en raison d'expositions généralement répétées et prolongées, selon des pratiques et à des niveaux qu'il est a priori possible de décrire et de prendre en compte dans des analyses épidémiologiques.

Les niveaux d'expositions professionnelles, plus élevés et mieux caractérisés, offrent une opportunité toute particulière de comprendre les effets de santé, plus facilement qu'en population générale, et de tenter d'établir des relations doses-effets. Ainsi, c'est en population agricole que de nombreux arguments ont été produits dans la littérature scientifique concernant une élévation du risque de nombreuses pathologies – notamment cancéreuses (prostate, lymphomes, leucémies, tumeurs du système nerveux central...) – chez les personnes professionnellement exposées à certains pesticides, plaçant cette question parmi les grands enjeux de santé publique. Des questions demeurent sur les nuisances pouvant également entraîner des risques de cancers en milieu agricole (poussières, mycotoxines, gaz d'échappement, virus animaux...). Cependant, même pour la nuisance la plus étudiée à ce jour (les pesticides), de nombreuses interrogations persistent car *i*) certains pesticides n'ont quasiment pas été étudiés (antiparasitaires utilisés sur animaux, biocides utilisés dans les bâtiments, nombreuses familles chimiques de pesticides très utilisées en Europe mais pas ou peu aux États-Unis) et *ii*) aucune méthode validée et consensuelle n'existe à ce jour pour identifier les personnes exposées (tâches à prendre en considération, uniquement l'utilisation ou bien les expositions

secondaires comme la ré-entrée ou encore les récoltes, matières actives utilisées) ou quantifier leur niveau d'exposition. La conduite de vastes cohortes prospectives est une des solutions pour répondre à ces questions en s'appuyant sur la couverture territoriale française des registres de cancers permettant l'obtention de données de qualité sur ces pathologies et sur une zone géographique couvrant bien les différents secteurs de production agricole métropolitaine. C'est pourquoi, dans la suite de la vaste cohorte américaine *Agricultural Health Study*, nous avons souhaité mettre en place il y a quinze ans une cohorte en France permettant de prendre en compte les spécificités du secteur agricole français.

Objectifs

Ainsi, les objectifs généraux de la cohorte prospective AGRICulture & CANcer (AGRICAN) sont d'étudier l'incidence des cancers (par localisation) et la mortalité globalement et pour des causes spécifiques dans un large échantillon d'affiliés de la Mutualité sociale agricole (MSA), comportant majoritairement des agriculteurs et des salariés agricoles, en activité ou retraités. Il s'agit principalement d'explorer le rôle des facteurs liés aux activités agricoles, en accordant une attention particulière à l'exposition aux pesticides mais aussi à d'autres facteurs comme ceux liés aux activités d'élevage (biocides, médicaments vétérinaires, produits de désinfection, mycotoxines, poussières...). La cohorte dispose de données recueillies auprès des personnes, permettant de tenir compte des facteurs individuels : modes de vie, tabagisme, alimentation, histoire reproductive.

Principaux éléments de méthode

L'étude AGRICAN a débuté en 2004 par la sélection de la population source grâce à l'accès aux fichiers des caisses départementales et centrale de la MSA. Les personnes ciblées devaient, au 1^{er} janvier 2004, être adultes, affiliées au régime agricole pendant au moins 3 années au cours de leur vie professionnelle et résider dans un des 11 départements ciblés. Tous les départements disposant, en 2004, de registres de cancers qualifiés auprès du Comité national des registres avaient été sélectionnés. Seule la caisse MSA du département de l'Hérault a décliné la proposition. Ainsi, les années 2005 à 2007 ont été consacrées à l'envoi du questionnaire d'inclusion¹¹⁷ à

117. Les questionnaires d'inclusion et de suivi (nommés Q0) sont disponibles sur le site www.anticipe.eu/thematiques/cancers-et-preventions/environnement-cancers/AGRICAN/deroulement [consulté le 27 mai 2020].

l'échantillon source de la cohorte (figure 1). La phase d'inclusion s'est terminée fin 2007, la validation des données du questionnaire a débuté en 2008 ainsi que la phase descriptive des données. Parallèlement, des analyses ont été réalisées sur les pathologies non cancéreuses, prévalentes à l'inclusion (asthme, bronchite chronique...). Le suivi de l'état de santé a débuté pour chaque membre de la cohorte dès son inclusion et concerne son statut vital, les causes de décès et la survenue d'un cancer. La première phase de suivi direct des expositions a débuté en 2014 par l'envoi du questionnaire principal de suivi, destiné à mettre à jour les informations sur les expositions professionnelles et les facteurs de confusion potentiels ainsi qu'à approfondir certains aspects de l'histoire professionnelle agricole et explorer d'autres événements de santé. La figure ci-dessous rappelle brièvement les différentes étapes du déroulement de la cohorte AGRICAN sur la période allant de 2005 à 2020.

Près de 182 000 personnes ont été incluses lors de la phase d'inclusion. La cohorte était alors constituée de 32 % d'hommes chefs d'exploitations (âge moyen 62 ans, 47 % à la retraite), de 22 % d'hommes salariés agricoles (âge moyen 59 ans, 42 % à la retraite), de 22 % de femmes chefs d'exploitations (âge moyen 65 ans, 47 % à la retraite) et de 24 % de femmes salariées agricoles (âge moyen 66 ans, 63 % à la retraite). Le questionnaire d'inclusion comprenait environ 800 champs d'information incluant des données sur l'historique de tâches agricoles pour 5 élevages et 13 cultures. Dans le cadre du protocole de l'étude, différentes sources d'informations sont interrogées annuellement. Les informations sont donc collectées depuis l'année 2009 pour le suivi de l'affiliation agricole, l'adresse résidentielle (également auprès du fichier national de La Poste), le statut d'actif ou retraité, le statut marital et le statut vital auprès de chacune des caisses locales de la MSA, la confirmation du statut vital auprès du Répertoire national pour l'identification des personnes physiques (RNIPP) de l'INSEE directement accessible en ligne depuis début 2020, des causes de décès auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc) et de façon bisannuelle de la prévalence et de l'incidence des cancers auprès des registres des cancers du réseau FRANCIM des départements concernés.

Ainsi, au 31 décembre 2015 (tableau I), près de 80 % des membres de la cohorte étaient toujours en vie, 20 % étaient décédés et le statut vital était inconnu pour seulement 1 % des membres de la cohorte (1 730 personnes). Parmi les personnes vivantes au 31 décembre 2015, elles étaient 2 973 à être sorties de la zone de suivi des registres (2 %, dont 54 % d'hommes).

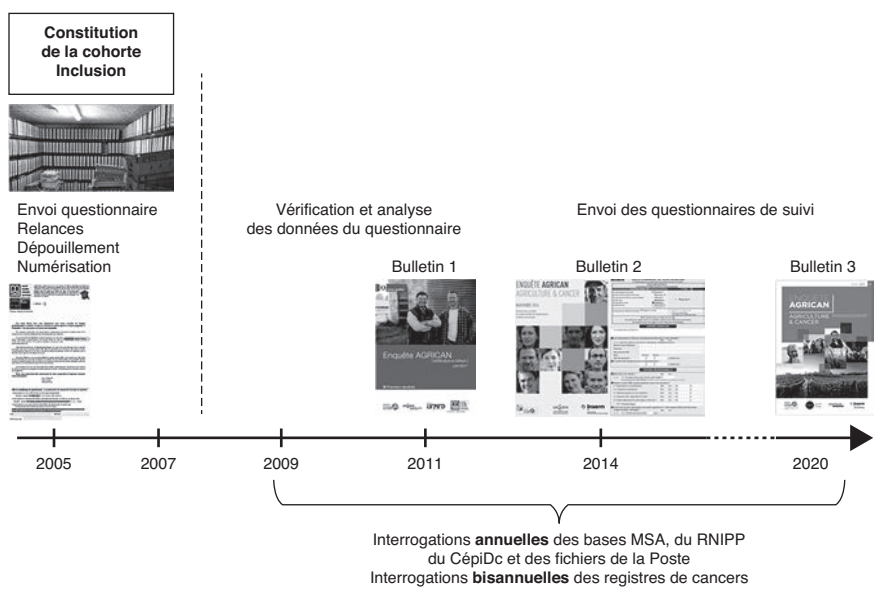


Figure 1 : Principales étapes du protocole de l'étude AGRICAN

Au total, les interrogations des bases ont été réalisées à ce jour sur site auprès des registres à 4 reprises (2012, 2014, 2016 et 2018). L'interrogation conduite en 2012 portait sur l'identification des cas de cancers survenus depuis la date d'inclusion (retour de l'auto-questionnaire d'inclusion) jusqu'au 31 décembre 2009 (dernière année validée en 2012 dans les registres du réseau FRANCIM) et à l'identification des cas prévalents de cancers. Les interrogations suivantes ont permis l'identification des cas incidents survenus dans chaque intervalle et la vérification systématique des cas de cancers antérieurs car il est habituel d'observer de nouveaux cas a posteriori ou/et des changements dans les informations relatives aux diagnostics voire l'exclusion de certains cas de cancers précédemment enregistrés.

Tableau 1 : Statut vital des membres de la cohorte AGRICAN à partir des données des MSA, du RNIPP et des services d'État civil des mairies de naissance entre l'inclusion et la fin d'année 2015

Membres de la cohorte	Vivants	Décédés	Statut inconnu
Tous (n = 181 842)	143 581 (79,0 %)	36 531 (20,0 %)	1 730 (1,0 %)
Hommes (n = 98 794)	76 969 (77,9 %)	20 899 (21,2 %)	926 (0,9 %)
Femmes (n = 83 048)	66 612 (80,2 %)	15 632 (18,8 %)	804 (1,0 %)

Résultats

Description de la mortalité par cause

La comparaison des causes de décès entre les différents groupes constituant la cohorte et la population générale a été produite régulièrement et publiée à ce jour uniquement sur la période entre l'inclusion et fin 2009 (Levêque-Morlais et coll., 2015). Au total, sur la période entre l'inclusion et la fin d'année 2015, 20 899 hommes et 15 632 femmes de la cohorte sont décédés (tableau I). Les rapports standardisés de mortalité (RSM) ont été calculés en prenant comme population de référence la population générale des départements concernés sur la même période, par sexe et par tranches de 5 ans d'âge. Les résultats sont présentés dans le tableau II. Les principales tendances observées sur la période 2005-2009 (Levêque-Morlais et coll., 2015) sont confirmées avec presque toujours des valeurs de RSM inférieures à 1, mais se rapprochant de cette valeur avec le temps. Ainsi, la mortalité globale présentait un RSM = 0,68 chez les hommes et RSM = 0,71 chez les femmes pour la période 2005-2009, et un RSM = 0,75 quel que soit le sexe sur la période 2005-2015. Parmi l'ensemble des causes de décès (période 2005-2009), deux apparaissent légèrement plus fréquentes chez les affiliés : i) les décès par arthrite rhumatoïde (RSM = 1,10 chez les hommes et RSM = 1,06 chez les femmes), se maintenant à un RSM = 1,13 chez les hommes mais diminuant nettement chez les femmes (RSM = 0,85), ii) les suicides significativement surreprésentés chez les hommes (RSM = 1,14) et chez les femmes (RSM = 1,46) sur la période 2005-2015. Cette surmortalité par suicide était observée aussi bien chez les exploitants que chez les salariés avec des valeurs plus fortes chez les femmes chefs d'exploitations (RSM = 2,05) et dans tous les départements sauf la Vendée et les départements alsaciens (données non présentées). Les résultats concernant les décès par cancer ne sont pas présentés car moins informatifs que ceux portant sur l'incidence. L'analyse de ces données se poursuit par la production de RSM incluant les dernières années, par statut professionnel (exploitant *versus* salarié) et par département. Une attention particulière est portée à certaines causes de décès par maladies neurodégénératives (sclérose latérale amyotrophique ou SLA, maladies de Parkinson et d'Alzheimer) dans le cadre d'un travail conduit au sein du consortium AGRICOH par l'équipe EPICENE de Bordeaux.

Tableau II : Causes de décès (hors cancers) au sein de la cohorte AGRICAN sur la période 2005-2015

Libellé CIM 10		Hommes		Femmes	
		Décès	RSM (IC 95 %)	Décès	RSM (IC 95 %)
I.	Maladies infectieuses et parasitaires	387	0,71 (0,63-0,78)*	303	0,70 (0,62-0,78)*
III.	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques	82	0,77 (0,61-0,95)*	65	0,71 (0,55-0,90)*
IV.	Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	608	0,67 (0,62-0,72)*	570	0,66 (0,61-0,72)*
	Diabète sucré	360	0,62 (0,56-0,69)*	304	0,65 (0,58-0,73)*
V.	Troubles mentaux et du comportement	499	0,59 (0,54-0,65)*	524	0,56 (0,51-0,61)*
VI.	Maladies du système nerveux et des organes des sens	1 013	0,71 (0,67-0,75)*	987	0,63 (0,60-0,68)*
IX.	Maladie de l'appareil circulatoire	6 249	0,78 (0,76-0,80)*	5 459	0,80 (0,78-0,82)*
	Cardiopathies ischémiques	1 747	0,74 (0,70-0,77)*	1 095	0,79 (0,74-0,83)*
	Maladies cérébrovasculaires	1 284	0,78 (0,74-0,82)*	1 288	0,78 (0,74-0,82)*
X.	Maladies de l'appareil respiratoire	1 498	0,70 (0,67-0,74)*	929	0,67 (0,62-0,71)*
	Asthme	28	0,99 (0,66-1,43)	26	0,60 (0,39-0,88)*
XI.	Maladies de l'appareil digestif	761	0,67 (0,62-0,72)*	543	0,68 (0,62-0,73)*
XII.	Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	49	0,84 (0,62-1,11)	45	0,55 (0,40-0,73)*
XIII.	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	166	0,99 (0,84-1,15)	151	0,75 (0,64-0,88)*
	Arthrite rhumatoïde et ostéoarthrite	19	1,13 (0,68-1,77)	35	0,85 (0,59-1,19)
XIV.	Maladies de l'appareil génito-urinaire	353	0,64 (0,58-0,71)*	257	0,65 (0,57-0,73)*
XX.	Causes externes de blessure et d'empoisonnement	1 357	0,86 (0,81-0,91)*	819	0,80 (0,75-0,86)*
	Accidents	867	0,78 (0,73-0,83)*	653	0,74 (0,69-0,80)*
	Intoxications accidentelles	41	0,70 (0,50-0,95)*	43	0,88 (0,64-1,19)
	Suicides	423	1,14 (1,03-1,25)*	121	1,46 (1,21-1,75)*
Toutes causes de décès		20 899	0,75 (0,74-0,76)*	15 632	0,75 (0,74-0,76)*

CIM-10 : 10^e révision de la Classification internationale des maladies ; RSM : rapports standardisés de mortalité. * : p < 0,05

Description de l'incidence des cancers

Comparaison à la population générale des départements concernés

La comparaison de l'incidence des cancers au sein de la cohorte à celle observée au sein de la population générale n'a été publiée que sur la période entre l'inclusion et le 31 décembre 2011 (Lemarchand et coll., 2017). Sont présentés ci-après les principaux résultats obtenus entre l'inclusion et le 31 décembre 2015. Ainsi, après le quatrième croisement avec les données des registres de cancers réalisé en 2018, un nombre total de 18 619 cancers incidents a été enregistré. Le tableau III présente les résultats pour les principaux cancers, disponibles pour 46 localisations tumorales chez les hommes et 47 chez les femmes. Au total, les principales conclusions chez les hommes sont les suivantes :

- une sous-incidence tous cancers très faiblement inférieure à celle de la population générale (- 7 %) mais statistiquement significative pour l'ensemble des cancers ;
- une augmentation très faible mais statistiquement significative pour le cancer de la prostate avec une valeur de RSI stable au cours du suivi (1,07 entre 2005-2011 *versus* 1,03 entre 2005-2015) ;
- une sur-incidence statistiquement significative pour les cancers des lèvres (RSI = 1,38). Concernant ce cancer et en l'état actuel du suivi, le nombre de cas incidents est trop faible pour identifier les éventuels facteurs professionnels associés ;
- une sur-incidence statistiquement significative pour les lymphomes non hodgkiniens (+9 %), notamment pour les myélomes multiples (+20 %) et pour les lymphomes plasmocytaires (+49 %) ;
- une sous-incidence devenue au cours du suivi statistiquement significative pour les cancers de l'estomac (- 14 %) et une sous-incidence pour différents cancers digestifs (œsophage, pancréas, hépatique, anus et côlon mais pas les cancers du rectum), respiratoires, de l'oro-pharynx et de la vessie.

Les principales conclusions chez les femmes sont :

- une sous-incidence tous cancers très faiblement inférieure à celle de la population générale (- 5 %) mais statistiquement significative pour l'ensemble des cancers ;
- une sur-incidence à la limite de la significativité statistique pour les lymphomes non hodgkiniens (+7 %), notamment pour les myélomes multiples (+21 %), une sur-incidence devenue statistiquement significative au cours du suivi pour les lymphomes plasmocytaires (+58 %) ;
- une sur-incidence des mélanomes cutanés (+29 %) ;

- une sous-incidence pour différents cancers digestifs (hépatique, anus et rectum mais pas les cancers du côlon), respiratoires, du sein et de l'oro-pharynx ;
- une sous-incidence devenue statistiquement significative en cours de suivi pour les cancers de l'œsophage (- 27 %), du col de l'utérus (- 40 %) et de la vessie (- 22 %).

Tableau III : Rapports standardisés d'incidence (RSI) des cancers au sein de la cohorte AGRICAN sur la période 2005-2015

Cancers	RSI (IC 95 % ; nombre de cas incidents)	
	Hommes	Femmes
Tous cancers	0,93* (0,91-0,95 ; 12 026)	0,95* (0,93-0,98 ; 6 590)
Mélanomes cutanés	0,97 (0,87-1,08 ; 323)	1,29* (1,15-1,45 ; 299)
Cancers des lèvres	1,55* (1,13-2,08 ; 44)	0,80 (0,35-1,58 ; 8)
Cancers du pharynx et cavité orale	0,57* (0,51-0,64 ; 296)	0,64* (0,50-0,81 ; 71)
Cancers du côlon	0,87* (0,82-0,93 ; 949)	0,95 (0,88-1,03 ; 681)
Cancers du rectum	1,00 (0,92-1,08 ; 595)	0,83* (0,73-0,94 ; 249)
Cancers de l'œsophage	0,78* (0,68-0,89 ; 232)	0,72* (0,52-0,98 ; 41)
Cancers de l'estomac	0,88* (0,79-0,98 ; 316)	1,00 (0,84-1,17 ; 145)
Cancers hépatiques	0,75* (0,68-0,83 ; 410)	0,69* (0,54-0,86 ; 73)
Cancers pancréatiques	0,79* (0,71-0,89 ; 305)	0,97 (0,86-1,09 ; 287)
Cancers du sein	0,87 (0,58-1,26 ; 28)	0,86* (0,82-0,91 ; 1 700)
Cancers de l'ovaire		1,11 (0,98-1,25 ; 260)
Cancers de la prostate	1,03* (1,00-1,06 ; 3 911)	
Cancers du testicule	0,91 (0,61-1,29 ; 30)	
Cancers broncho-pulmonaires	0,58* (0,55-0,62 ; 1 066)	0,67* (0,59-0,75 ; 282)
Cancers de la vessie	0,66* (0,61-0,72 ; 502)	0,78* (0,64-0,94 ; 111)
Cancers du rein	0,95 (0,87-1,04 ; 496)	1,03 (0,89-1,17 ; 214)
Cancers du système nerveux central	1,00 (0,84-1,18 ; 146)	0,97 (0,78-1,19 ; 87)
Glioblastomes	1,05 (0,85-1,28 ; 94)	0,87 (0,64-1,17 ; 45)
Cancers de la thyroïde	0,92 (0,72-1,16 ; 74)	1,15 (0,99-1,33 ; 180)
Maladie de Hodgkin	0,99 (0,66-1,42 ; 29)	1,14 (0,65-1,85 ; 16)
Lymphome malin non hodgkinien	1,09* (1,02-1,16 ; 1 004)	1,07 (0,99-1,16 ; 597)
Leucémie lymphoïde chronique	1,03 (0,90-1,17 ; 238)	0,91 (0,75-1,09 ; 115)
Lymphome Diffus à Cellules B	1,04 (0,89-1,21 ; 164)	0,97 (0,79-1,17 ; 104)
Myélome multiple	1,20* (1,05-1,37 ; 227)	1,21* (1,03-1,42 ; 156)
Lymphome lymphoplasmocytaire	1,49* (1,22-1,80 ; 107)	1,58* (1,17-2,10 ; 48)
Leucémie aiguë myéloïde	0,92 (0,74-1,12 ; 97)	0,96 (0,74-1,23 ; 65)
Syndrome myélodysplasique	0,93 (0,81-1,05 ; 225)	1,07 (0,91-1,26 ; 148)
Syndrome myéloprolifératif chronique	0,94 (0,80-1,11 ; 145)	1,02 (0,85-1,23 ; 115)
Sarcomes	1,02 (0,86-1,21 ; 136)	0,93 (0,74-1,14 ; 89)

* RSI statistiquement significatif au seuil 5 %, en fond gris sombre ceux avec un risque significativement supérieur à 1 et en fond gris clair ceux avec un risque significativement inférieur à 1

Analyse interne des déterminants de cancers et de maladies non cancéreuses

- **Lien avec les activités agricoles (élevages et cultures) et tâches spécifiques**

Au-delà de ces comparaisons externes, des analyses internes ont à ce jour porté sur trois maladies non cancéreuses : asthme (Baldi et coll., 2014), bronchite chronique (Tual et coll., 2013) et maladie de Parkinson (Pouchieu et coll., 2018) et sur plusieurs cancers : les cancers pulmonaires (globalement et pour 3 sous-types histologiques : les adénocarcinomes, les cancers épidermoïdes et les cancers à petites cellules) (Tual et coll., 2017 ; Boulanger et coll., 2018), les cancers de la prostate (Lemarchand et coll., 2016), les cancers de la vessie (Boulanger et coll., 2017), les cancers du sein (thèse doctorale de C. Lemarchand, 2015) les cancers du système nerveux central (globalement et pour les gliomes et les méningiomes) (Piel et coll., 2017) et les myélomes multiples (Tual et coll., 2019). D'autres analyses sont en cours de publication sur les sarcomes (Renier et coll., soumis pour publication), les lymphomes non hodgkiniens globalement et pour trois sous-types de lymphomes (lymphomes diffus à grandes cellules B ; leucémies lymphoïdes chroniques et myélomes multiples).

Ces analyses étaient essentiellement focalisées sur le lien entre la survenue d'une maladie donnée et les contextes agricoles : secteurs de production et tâches particulières (tableaux IV et V).

Tableau IV : Synthèse des résultats sur l'association entre cultures ou élevages et le risque de cancer selon la localisation dans la cohorte AGRICAN (au 1^{er} mai 2020)

	Bovins	Chevaux	Porcins	Ovins/caprins	Volaille	Prairies	Blé-orge	Mais	Viticulture	Pommes de terre	Betteraves	Arboriculture	Pois/féverole	Colza	Tournesol	Tabac	Serres	Marâtchage
Prostate																		
Poumons									A		E	E		E				
Vessie																		
TSNC			M			G			G		M				M			
Sarcomes																		
LNH																		
MM																		
LLC																		
LDGCB																		

A : Adénocarcinomes ; E : Carcinomes épidermoïdes ; M : Méningiomes ; G : Gliomes ; LDGCB : Lymphomes diffus à grandes cellules B ; LLC : Leucémies lymphoïdes chroniques ; LNH : Lymphomes non hodgkiniens ; MM : Myélomes multiples ; TSNC : Tumeurs du système nerveux central. Les cases sur fond gris sombre indiquent une augmentation de risque associé à l'activité (culture ou élevage) pour le cancer concerné, sur fond blanc, une absence d'association et sur fond gris clair une diminution de risque.

Des activités réalisées sur des prairies ont été associées positivement aux cancers de la prostate (réalisation des foins), aux gliomes et aux lymphomes notamment les lymphomes diffus à grandes cellules B (utilisation d'herbicides dans les deux cas). Les cultures de blé-orge et de maïs ont été associées positivement aux lymphomes non hodgkiniens et plus particulièrement aux myélomes multiples et aux leucémies lymphoïdes chroniques chez les personnes utilisant des pesticides. L'utilisation de pesticides sur des vignes a été associée positivement aux adénocarcinomes pulmonaires, aux gliomes et aux lymphomes diffus à grandes cellules B. La culture de pommes de terre et plus particulièrement l'utilisation de pesticides a été associée positivement aux cancers de la prostate, du sein et aux tumeurs du système nerveux central mais négativement aux lymphomes non hodgkiniens. La culture de betteraves (sans distinction des betteraves fourragères ou sucrières) a été associée positivement à 4 cancers (cancers pulmonaires épidermoïdes, aux méningiomes, aux lymphomes non hodgkiniens, plus particulièrement les myélomes multiples et les leucémies lymphoïdes chroniques). L'arboriculture fruitière a été associée positivement au cancer de la prostate (traitements et récolte) et aux cancers épidermoïdes (taille). La culture de pois fourragers ou/et de fèveroles a été associée positivement aux cancers pulmonaires (récolte et utilisation de pesticides), aux tumeurs du système nerveux central (utilisation de pesticides) et aux cancers du sein et de la vessie. La culture de colza a été associée positivement aux carcinomes pulmonaires épidermoïdes, aux cancers de la vessie, aux lymphomes non hodgkiniens globalement (plus particulièrement la tâche de semis) et aux myélomes multiples. La culture de tournesol a été associée positivement au cancer de la prostate, aux méningiomes (traitements pesticides), aux sarcomes (plus particulièrement le semis) et aux lymphomes non hodgkiniens (tâche de traitements de semences). La culture de tabac a été associée aux cancers de la prostate et aux lymphomes diffus à grandes cellules B. Enfin, les cultures de légumes en plein champs ainsi que les cultures sous serres ont été associées à de nombreux cancers (poumons, sein, vessie, système nerveux central et sarcomes) avec le plus souvent un effet durée et surface mais sans qu'il soit possible d'identifier des tâches particulières (données non recueillies dans le questionnaire d'inclusion).

L'élevage de bovins a été associé positivement à plusieurs cancers (prostate, sarcomes et lymphomes non hodgkiniens notamment les myélomes multiples). Les tâches principalement associées à ces excès concernaient l'utilisation d'insecticides sur animaux mais aussi l'utilisation de produits de désinfection. En revanche, des tâches associées au contact avec les animaux ont été associées négativement à plusieurs autres cancers (poumons et sein).

des insecticides, a été associé positivement aux myélomes multiples et négativement aux cancers pulmonaires. L'élevage de cochons a été associé positivement à 3 cancers (prostate, poumons et méningiomes). L'élevage de chèvres et/ou de moutons a été associé à la survenue de lymphomes diffus à grandes cellules B notamment les tâches de contact avec les animaux et de désinfection des locaux. L'élevage de volailles a été associé positivement aux sarcomes mais négativement aux lymphomes non hodgkiniens et plus particulièrement aux leucémies lymphoïdes chroniques et aux lymphomes diffus à grandes cellules B.

D'autre part, des analyses entre la prévalence de certaines pathologies non cancéreuses déclarées par les personnes dans le questionnaire d'inclusion ont été réalisées. Elles sont présentées dans le tableau V ci-dessous et portaient sur la bronchite chronique (Tual et coll., 2013), l'asthme (Baldi et coll., 2014) et le lien entre expositions professionnelles aux pesticides et maladie de Parkinson (Pouchieu et coll., 2018). Les prévalences observées lors de l'inclusion dans la cohorte étaient respectivement de 8 % pour la bronchite chronique et l'asthme et de 1,2 % pour la maladie de Parkinson.

Tableau V : Synthèse des résultats sur l'association entre l'exercice de différentes activités agricoles et le risque de pathologies non cancéreuses dans la cohorte AGRICAN

	Bovins	Chevaux	Porcins	Ovins/caprins	Volaille	Prairies	Blé-orge	Mais	Viticulture	Pommes de terre	Betteraves	Arboriculture	Poisféverole	Colza	Tournesol	Tabac	Serres	Maraîchage
BC																		
Asthme																		
Parkinson																	NA	NA

BC : Bronchite chronique ; NA : non applicable car pas d'information sur les tâches pour ces secteurs. Les cases sur fond gris indiquent une augmentation de risque associé à l'activité (culture ou élevage) pour la pathologie concernée, sur fond blanc, une absence d'association

• **Lien avec l'exposition à des pesticides particuliers**

Des analyses ont débuté courant 2017 sur les effets de certaines substances pesticides sur des cancers ou la maladie de Parkinson. Les critères de choix principaux pour sélectionner une substance et, sans que cette liste soit exhaustive, portaient sur i) leur utilisation importante en France métropolitaine, ii) la suspicion d'effets sur la santé d'après les données épidémiologiques et/ou toxicologiques et iii) sur une maladie pour laquelle la puissance statistique était satisfaisante à ce stade du suivi. L'identification des membres

de la cohorte exposés à une substance donnée est réalisée en utilisant d'une part les réponses au questionnaire d'inclusion sur les années de début et de fin d'usage de pesticides pour 11 cultures et 5 élevages et, d'autre part, les tables de la matrice PESTIMAT concernant l'usage des molécules de la famille chimique étudiée en France métropolitaine depuis 1950 (1980 pour les élevages). À ce jour, les tables ont été élaborées pour 4 familles d'insecticides (organochlorés, organophosphorés, carbamates et pyréthrinoides), 9 familles d'herbicides (thiocarbamates, phénoxyherbicides, urées substituées incluant les sulfonylurées, triazines, dinitroanilines, chloroacétanilides, dinitrophénols, paraquat et diquat) et 6 familles de fongicides (arsenicaux, phthalimides, dicarboximides, dithiocarbamates, triazoles et benzimidazoles). En utilisant les données de la matrice, des analyses ont été menées sur le lien entre la prévalence de maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides les plus fréquemment associés à cette maladie dans la littérature internationale (Pouchieu et coll., 2018). D'autres analyses issues du travail de thèse de Clément Piel ont fait l'objet de deux publications (Piel et coll., 2019a ; Piel et coll., 2019b) et portent d'une part sur le lien entre les tumeurs du système nerveux central et l'exposition aux insecticides de la famille des carbamates (19 molécules étudiées), l'exposition aux herbicides carbamates (7 molécules) ou thiocarbamates (7 molécules également) et les fongicides carbamates (5 molécules) et dithiocarbamates (11 molécules). Le choix de ces familles s'appuyait sur des arguments toxicologiques (capacité à traverser la barrière hématoencéphalique, classement vis-à-vis de la cancérogénicité, possibilité de donner des dérivés nitrosés). Neuf des 19 insecticides carbamates ont été associés positivement aux tumeurs du système nerveux central, 3 d'entre eux en confirmation de données épidémiologiques existantes (carbaryl, fénoxycarbe et thiodicarbe) et d'autres de façon originale (formétanate, dioxacarbe, promécarbe, isolane, thiofanox et méthomyl). Parallèlement, l'exposition aux fongicides carbamates et dans une moindre mesure aux herbicides carbamates a été associée positivement au risque de tumeurs du système nerveux central. Des associations positives ont été également mises en évidence avec des molécules spécifiques fongicides (mancozèbe, manèbe et métirame) ou herbicides (chlorprophame, prophame et diallate).

Perspectives

Au cours des prochaines années, des analyses seront menées sur le lien entre :

- les cancers de la prostate et l'exposition aux insecticides organochlorés, aux fongicides triazoles, et aux herbicides urées et acétamides ;

- les cancers pulmonaires et les herbicides dinitroanilines dont la pendiméthaline ;
- les LNH et leurs principaux sous-types et l'exposition aux fongicides benzimidazoles, aux herbicides chloroacétamides, phénoxy et triazines et aux insecticides organochlorés et pyréthrinoïdes ;
- les cancers du sein et l'exposition aux insecticides organophosphorés et pyréthrinoïdes ;
- par ailleurs, nous poursuivrons des analyses basées sur les données de la matrice PESTIMAT, en permanence évolutive. La matrice comportera des données additionnelles sur les probabilités, intensités et fréquences de certaines molécules, de nouvelles tables pour certaines familles chimiques (notamment inhibiteurs de la succinate déshydrogénase ou SDHi ; désherbants totaux dont le glyphosate, chlorothalonil et produits apparentés, dinitro-phénols...), l'ajout de tables sur les élevages – pour certaines familles chimiques (insecticides organochlorés, pyréthrinoïdes notamment), des données sur les traitements de semences ;
- une approche d'épidémiologie moléculaire sera conduite et portera notamment sur les relations entre activités professionnelles agricoles dont l'utilisation de pesticides spécifiques (mesure de l'imprégnation urinaire et/ou sérique) et des effets génotoxiques (notamment test des comètes à haut débit) et épigénétiques (notamment recherche de bases modifiées de l'ADN) recherchés au sein de la cohorte EPIBIO97 en utilisant une biothèque déjà constituée (Roulland et coll., 2004 ; Agopian et coll., 2009) et au sein de nouvelles collections biologiques dans différents secteurs de production agricole ;
- le suivi de la santé des membres de la cohorte (statut vital, causes de décès et incidence de cancers) continuera avec 4 000 décès attendus par année de suivi supplémentaire et environ 2 000 cancers incidents annuels ;
- dans le domaine des pathologies non cancéreuses (respiratoires ou neurologiques), des questions ont été de nouveau posées aux membres de la cohorte permettant d'approcher l'incidence de certaines d'entre elles (asthme, maladie de Parkinson pour exemples) et une interrogation des bases MSA (sur des variables concernant certaines affections longue durée, la consommation de certains médicaments ou encore la réalisation de certains actes médicaux) sera testée. L'autorisation d'accès à ces données a été spécifiquement demandée aux membres de la cohorte dans le cadre du questionnaire principal de suivi ;
- des questionnaires complémentaires seront soumis aux membres encore en activité au moment de la phase d'inclusion et plus particulièrement à ceux toujours en activité lors de la première phase de suivi (environ 40 000 personnes toujours en activité en début 2019) ;

- des études de terrain sur l'exposition aux pesticides seront poursuivies au moins dans le secteur du paysagisme, en cultures céréalières et en viticulture et sur l'exposition à d'autres nuisances professionnelles agricoles comme les contaminants aéroportés (programme AirExpA).

Conclusion

Après 15 années, la cohorte AGRICAN a permis de produire un certain nombre de résultats originaux dans le contexte français et plus largement dans le contexte international. Ainsi, jusqu'en 2015, près de 20 000 cancers incidents ont été diagnostiqués parmi les membres de la cohorte contre plus de 12 000 cancers incidents observés à ce jour au sein de la cohorte américaine AHS sur la période 1993-2014/2015 (Lerro et coll., 2019). Ainsi la cohorte AGRICAN dispose d'une puissance statistique unique pour l'étude des liens avec les cancers en milieu agricole. L'existence de la cohorte AGRICAN au niveau international a incité tout d'abord le *National Cancer Institute* (co-porteur de la cohorte AHS) puis le Centre international de recherche sur le cancer à mettre en place un consortium international de cohortes agricoles : le consortium AGRICOH. Il comprend à ce jour 29 cohortes menées dans 12 pays, sur l'ensemble des continents (Leon et coll., 2011). Ce consortium a d'ores et déjà produit des résultats en matière d'exposition aux pesticides (Brouwer et coll., 2016 ; Brouwer et coll., 2017), de lien entre hémopathies malignes lymphoïdes et exposition à des pesticides (Leon et coll., 2019) ou à des activités d'élevage (El-Zaemey et coll., 2019), ainsi que des comparaisons de prévalences de pathologies respiratoires entre les différentes cohortes (Fix et coll., 2020).

Grâce à sa puissance statistique, la cohorte AGRICAN occupe aujourd'hui une place importante dans la recherche internationale sur la question des pesticides sur la santé mais aussi sur d'autres risques professionnels présents chez les affiliés du régime agricole. Cette population d'affiliés est très diverse, incluant autant de femmes que d'hommes, un nombre important de salariés et une diversité des secteurs de production agricole, dont certains sont plus particulièrement représentés en France ou en Europe. La cohorte offre aussi l'opportunité d'éclairer des secteurs moins investigués comme le paysagisme, le secteur du bois et forêt, la coopération agricole... Les analyses internes à la cohorte ont permis d'observer des associations positives entre toutes les cultures et tous les élevages étudiés et une ou plusieurs des 17 localisations de cancers (cancers spécifiques et sous-types histologiques). Les excès ont été associés à l'exposition directe aux pesticides sur cultures mais aussi à l'usage d'insecticides sur animaux d'élevage ou encore aux traitements de

semences, à l'exposition indirecte aux pesticides par le contact avec des végétaux. Par ailleurs des résultats ont été produits pour des tâches exposant vraisemblablement à d'autres nuisances chimiques (désinfection des bâtiments ou des machines de traite) ou à d'autres facteurs (récoltes de différentes cultures ou contact avec les animaux). Des analyses ont aussi cherché à affiner le lien entre certaines molécules pesticides en ayant une approche par famille chimique de produits, basée sur des données toxicologiques, mais sans sélection a priori de matières actives. Ceci a été rendu possible par l'utilisation de la matrice culture-exposition PESTIMAT, dont l'évolution au cours des prochaines années doit permettre d'aborder d'autres familles chimiques de pesticides utilisés sur cultures mais aussi certains pesticides utilisés en élevage. Il est en effet souhaitable que les analyses au sein de la cohorte permettent d'intégrer la complexité des usages de pesticides au cours du temps et leurs intrications. À titre d'exemple, certains insecticides carbamates comme le carbaryl par exemple ont été homologués sur de nombreuses cultures, d'autres comme le diméthilan uniquement en élevages ou encore le forméтанate uniquement en arboriculture fruitière. Grâce à des méthodologies déjà employées ou en cours de développement, les analyses au sein de la cohorte intègrent la multiplicité des usages et les corrélations que celles-ci peuvent induire.

RÉFÉRENCES ISSUES DU PROGRAMME AGRICAN

Baldi I, Robert C, Piantoni F, *et al.* Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2014 ; 217 : 435-42.

Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, *et al.* Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming: results from the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort. *Occup Environ Med* 2018 ; 75(11) : 776-85.

Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, *et al.* Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRiculture and CANcer cohort. *Int Arch Occup Environ Health* 2017 ; 90 : 169-78.

Brouwer M, Schinasi L, Beane Freeman LE, *et al.* Assessment of occupational exposure to pesticides in a pooled analysis of agricultural cohorts within the AGRICOH consortium : authors' response. *Occup Environ Med* 2017 ; 74 : 81.

Brouwer M, Schinasi L, Beane Freeman LE, *et al.* Assessment of occupational exposure to pesticides in a pooled analysis of agricultural cohorts within the AGRICOH consortium. *Occup Environ Med* 2016 ; 73 : 359-67.

El-Zaemey S, Schinasi LH, Ferro G, *et al.* Animal farming and the risk of lymphohaematopoietic cancers : a meta-analysis of three cohort studies within the AGRICOH consortium. *Occup Environ Med* 2019 ; 76 : 827-37.

Fix J, Annesi-Maesano I, Baldi I, *et al.* Gender differences in respiratory health outcomes among farming cohorts around the globe: findings from the AGRICOH consortium. *J Agromedicine* 2020 : 1-12.

Lemarchand C, Tual S, Leveque-Morlais N, *et al.* Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol* 2017 ; 49 : 175-85.

Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, *et al.* Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scand J Work Environ Health* 2016 ; 42 : 144-52.

Lemarchand C. *Facteurs de risque de cancers hormono-dépendants en population agricole au sein de la cohorte agriculture et cancer* : École doctorale Normande de biologie intégrative, santé, environnement (Mont-Saint-Aignan, Seine-Maritime). Caen. Thèse de Doctorat, 2015.

Leon M, Schinasi LH, Lebaillly P, *et al.* Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA : a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol* 2019 ; 48 : 1519-35.

Leon ME, Beane Freeman LE, Douwes J, *et al.* AGRICOH: a consortium of agricultural cohorts. *Int J Environ Res Public Health* 2011 ; 8 : 1341-57.

Levêque-Morlais N, Tual S, Clin B, *et al.* The AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005-2009 period. *Int Arch Occup Environ Health* 2015 ; 88 : 61-73.

Piel C, Pouchieu C, Carles C, *et al.* Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN. *Environ Int* 2019a ; 130 : 104876.

Piel C, Pouchieu C, Migault L, *et al.* Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Epidemiol* 2019b ; 48 : 512-26.

Piel C, Pouchieu C, Tual S, *et al.* Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer* 2017 ; 141 : 1771-82.

Pouchieu C, Piel C, Carles C, *et al.* Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol* 2018 ; 47 : 299-310.

Tual S, Busson A, Boulanger M, *et al.* Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. *Cancer Causes Control* 2019 ; 30 : 1243-50.

Tual S, Lemarchand C, Boulanger M, *et al.* Exposure to farm animals and risk of lung cancer in the AGRICAN cohort. *Am J Epidemiol* 2017 ; 186 : 463-72.

Tual S, Clin B, Leveque-Morlais N, *et al.* Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRICulture and CANcer) cohort. *Ann Epidemiol* 2013 ; 23 : 539-45.

AUTRES RÉFÉRENCES

Agopian J, Navarro J-M, Gac A-C, *et al.* Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 1473-83.

Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, *et al.* Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. *Cancer Causes Control* 2019 ; 30 : 311-22.

Roulland S, Lebailly P, Lecluse Y, *et al.* Characterization of the t(14;18) BCL2-IGH translocation in farmers occupationally exposed to pesticides. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 2264-9.