

« y-a-t-il aujourd'hui chez les viticulteurs et les travailleurs viticoles, une recrudescence de cas de Parkinson, de cancers du sang ou d'autres pathologies liées à l'emploi de produits phytopharmaceutiques? ».

- 1) Parler de recrudescence** supposerait qu'on dispose de moyens de comparaison dans le temps (sur prévalence ou mieux l'incidence de M Parkinson chez les viticulteurs) : par contre nous disposons d'études internationales (certaines anciennes Blair, Acquavella) d'autres actuelles comme **Agrican** montrant que les agriculteurs dans leur ensemble, ont une incidence annuelle de cancers comparable à celle de la population générale, mais ne sont pas atteints par les mêmes cancers :
- Moins de cancers liés au tabac (poumons, vessie) à l'alimentation (colon) et à la sédentarité
  - Plus de mélanomes, LMNH, Myélomes, cancers de la prostate ainsi que de tumeurs du SNC
  - En particulier chez les applicateurs de pesticides (prostate + 26%, LMNH + 34%) **Résultats de la cohorte Agrican**, Séverine Tual, Mathilde Boulanger

## Peut-on préciser les choses pour les viticulteurs ?

### 2) Parkinson :

- Lien expo aux pesticides et PD reconnu comme fort par l'expertise Inserm 2013
- **Concernant la viticulture :**
- **Agrican** : le risque est augmenté pour toutes les activités agricoles (+ 33% pour la viticulture). Par substances, risque doublé avec certains fongicides dithiocarbamates (Mancozeb, maneb, metiram)  
**Pouchieu, Int J Epidemiology, 2017**
- Etude cas –témoin française (parmi les adhérents de la MSA de 5 départements dont Charente Maritime, Gironde, 87, Cote d'or et Mayenne) : « Pesticide exposure in farms that specialized in vineyards was associated with PD (OR = 2.56; 95% CI: 1.31, 4.98).

**Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case–Control Study in France**, MOISAN et col, [Environ Health Perspect](#). 2015 Nov; 123(11): 1123–1129.

- Kab 2017 : étude Inserm « Cette étude, reposant sur l'ensemble de la population française métropolitaine, confirme que l'incidence de la MP est plus élevée parmi les exploitants agricoles affiliés à la MSA que dans le reste de la population. L'incidence de la MP en population générale augmente avec la proportion de la surface des cantons consacrée à l'agriculture, notamment à la viticulture. Ces résultats suggèrent que l'exposition environnementale aux pesticides pourrait être associée à la MP et que le nombre de cas de MP attribuable aux pesticides pourrait être plus élevé que si seule l'exposition professionnelle était impliquée.

INCIDENCE OF PARKINSON'S DISEASE IN FARMERS AND IN THE GENERAL POPULATION ACCORDING TO AGRICULTURAL CHARACTERISTICS OF FRENCH CANTONS

Sofiane Kab<sup>1,2</sup>, Frédéric Moisan<sup>1</sup>, Johan Spinosi<sup>1,3</sup>, Laura Chaperon<sup>1,3</sup>, Alexis Elbaz<sup>1,2</sup> ([alexis.elbaz@inserm.fr](mailto:alexis.elbaz@inserm.fr))

### 3) Tumeurs cérébrales :

- En 98 : augmentation de risque de mortalité en viticulture par TC en cas d'expo aux pesticides (relative risk = 1.10; 95% confidence interval = 1.03, 1.18) « These results corroborate the evidence that pesticides in vineyards contribute to mortality from brain cancer among farmers” Mais expos évaluées sur SAU

**Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis.**

[Viel JF<sup>1</sup>](#), [Challier B](#), [Pitard A](#), [Pobel D](#). [Arch Environ Health](#). 1998 Jan-Feb;53(1):65-70

- L'hypothèse « zoonoses » est écartée (particulièrement toxo) pour expliquer l'augmentation des TC en agriculture (cf these Piel)
- Plusieurs études cas-témoins (années 2000)
- Inserm conclut (2013) : lien +/-
- Agrican : **chez les utilisateurs de pesticides en viticulture RR X 1,8**

Source : **Résultats de la cohorte Agrican**, Séverine Tual, Mathilde Boulanger

Ce RR de 1,8 est issu d'une diapo de Actualisation Agrican « Tumeurs cérébrales, activités et taches ». **Mais je pense qu'il s'agit d'une erreur** : chez les utilisateurs de pesticides en viticulture (tous pesticides) le **RR de TC est de 1,24** (IC 0,92-1,68) pour la période 2005-2013 ; par contre on retrouve ce RR de 1,88 (IC 1,27-2,79) pour les utilisateurs de fongicides carbamates et dithiocarbamates ;

**Citation Piel thèse p 201 :**

**« 5.4.1 Résumé des principaux résultats**

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

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

Ces précisions me paraissent importantes car en viticulture l'utilisation des fongicides est dans certains régions particulièrement importante

#### 4) LMNH :

- Lien expo aux pesticides et LMNH reconnu (Inserm : lien fort, MP)
- On retrouve l'augmentation de risque de LMNH chez tous les agriculteurs dans une étude espagnole :
- “:Although farmers were not at an increased risk of lymphoma as compared with all other occupations, farmers exposed to non-arsenic pesticides were found to be at increased risk of lymphoma (OR=1.8, 95% CI 1.1 to 2). This increased risk was observed among farmers working exclusively either as crop farmers or as animal farmers (OR=2.8, 95% CI 1.3 to 5.8). Risk was highest for exposure to non-arsenic pesticides for over nine years (OR=2.4, 95% CI 1.2 to 2.8). “  
**Exposure to non-arsenic pesticides is associated with lymphoma among farmers in Spain, 2006**

[E van Balen](#), [R Font](#), [N Cavallé](#), [L Font](#), [M Garcia-Villanueva](#), [Y Benavente](#), [P Brennan](#), and [S de Sanjose](#)

- Surtout des travaux récents montrent le lien entre LMNH et l'emploi de certains pesticides en agriculture :
- Les travaux d'une équipe du CIRC compilant les études épidémiologiques (revues et méta-analyses des 30 dernières années) publiées dans 12 pays (dont des pays européens + USA, Canada, Australie..) : l'implication de plusieurs pesticides se dégage parmi lesquels : le lindane (OC), les phénoxyherbicides (2-4 D par ex) des insecticides de la famille des carbamates et des insecticides organophosphorés et le Glyphosate.

**Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis**  
Leah Schinasi \* and Maria E. Leon, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014,

- A partir du consortium AGRICOH regroupant les 3 plus larges cohortes (AHS -51 567 inclus - ; CNAP cohorte norvégienne – 137821 inclus – ; et Agrican – 127282 -) une élévation de risque de LMNH est observée parmi les utilisateurs de terbufos (insecticides organophosphorés), deltaméthrine (insecticide pyréthrinoïde) et Glyphosate (avec la variété la plus courante de lymphome)

**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**, Léon et col, *International Journal of Epidemiology*, 2019, 1–17

Certains de ces pesticides sont ou ont été utilisés en viticulture. Ex : Glyphosate .....

#### 5) Cancers pulmonaires et viticulture :

RR augmenté de 40%

Résultats de la cohorte Agrican, Séverine Tual, Mathilde Boulanger

## 6) Cancers de la prostate et Myélome ne ressortent pas dans Agrican pour la viticulture

## 7) Cancer de la vessie :

L'exposition aux **pesticides arsénicaux RR X 1,8**

**Mais le cancer de la vessie ne sort pas pour la viticulture** (fait pourtant partie des 4 pathologies sur lesquelles focus d'Agrican : cancer prostate, vessie, poumon + MP) **Difficulté liée à baisse d'incidence par moindre tabagisme : - 33% pour résultats analysés jusqu'en 2011 ?**

Résultats de la cohorte Agrican, Séverine Tual, Mathilde Boulanger

## 8) Troubles cognitifs

Inserm 2013 : « Quatre cohortes ont permis d'étudier de manière longitudinale des effets à plus long terme, l'une en population générale au Pays-Bas (Bosma et coll., 2000), **et la seconde dans le secteur viticole en France (Baldi et coll., 2001 et 2011)** : « La cohorte française **Phytoner en Gironde incluait 917 salariés affiliés à la Mutualité Sociale Agricole** et mettait en évidence dès l'inclusion un risque accru de performances abaissées chez les sujets exposés aux pesticides par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (Baldi et coll., 2001). Ce résultat était confirmé par le suivi à 4 ans de la cohorte qui de plus mettait en évidence une dégradation plus marquée au cours du temps de certains tests (MMSE et test de Stroop) chez les personnes exposées (Baldi et coll., 2011). »

**L'Inserm a conclu à un niveau de preuve moyen**

« de manière plus claire chez celles avec des antécédents d'intoxication aiguë. Les altérations observées concernaient un éventail large de fonctions neurologiques centrales. Il pouvait s'agir dans le domaine cognitif de détérioration de l'attention, de la mémoire, de l'apprentissage, ou encore de difficultés motrices ou sensorielles »

« La mise en évidence de ces baisses de performance peut laisser craindre des détériorations s'aggravant au cours du temps, susceptibles de prédire ou d'accompagner des pathologies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer

## 9) Connait-on pour les viticultrices les effets de leur exposition éventuelle pendant la grossesse ?

Il faut toujours rappeler les données de l'Inserm (expertise Pesticides et santé 2013) et particulièrement cette étude :

« Dans le sud de la France, une augmentation de risque de malformation génitale mâle a été **observée dans les familles d'agriculteurs (OR=4,41 ; IC 95 % [1,21-16,0]) engagés principalement en viticulture**, riziculture et arboriculture (Gaspari et coll., 2011). »

**Pour l'Inserm l'exposition de la mère aux pesticides est en lien, avec un niveau de preuve élevé, avec les tumeurs cérébrales, les leucémies ainsi que les malformations congénitales chez les enfants exposés pendant la grossesse.** Mais aussi avec un niveau de preuve moyen, avec les morts fœtales.

## 10) Quels tableaux (Régime Agricole) pour les pathologies liées à l'utilisation des pesticides (en dehors des intoxications aiguës ou subaiguës) ? peu de choses....

**10 Tableau clinique d'intoxication chronique à l'arsenic** : atteintes cutanée, pulmonaire, hépatique, vasculaire Arsenic et ses composés minéraux (notamment traitements anticryptogamiques de la vigne)

**Divers cancers** : -peau (baso- et spinocellulaire) -foie (adénocarcinome, angiosarcome) -voies urinaires -poumon Arsenic et ses composés minéraux (notamment traitements anticryptogamiques de la vigne)

58 Parkinson

59 LMNH

## 11) Analyser les effets de la viticulture sous le seul angle des effets concernant les professionnels suffit-il ? Non, considérer les riverains

- **Parkinson** : Inserm 2013, Kab 2017
- **Inserm 2013** :
- **En cas d'exposition résidentielle (proximité de cultures) de la mère pendant la grossesse** : malformations congénitales : lien de niveau moyen,
- **troubles du neuro-développement (organophosphorés) Inserm 2013, lien fort** (Leucémies ? le lien n'est prouvé – fort niveau de preuve - qu'en cas d'expo professionnelle de la mère ou d'usage domestique pendant la grossesse ou la petite enfance, donc pas en cas d'exposition résidentielle)

**Depuis :**

- "Risk of autism spectrum disorder (TSA) was associated with prenatal exposure to glyphosate (odds ratio 1.16, 95% confidence interval 1.06 to 1.27), chlorpyrifos (1.13, 1.05 to 1.23), diazinon (1.11, 1.01 to 1.21), malathion (1.11, 1.01 to 1.22), avermectin (1.12, 1.04 to 1.22), and permethrin (1.10, 1.01 to 1.20)." et "exposure in the first year of life increased the odds for the disorder with comorbid intellectual disability by up to 50% for some pesticide substances."

**Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study** BMJ 2019; (Published 20 March 2019) Cite this as: BMJ 2019;364:l962, Ondine S von Ehrenstein

- Cette étude va dans le même sens que 2 autres études post expertise Inserm . De plus elles pointent la responsabilité de certaines classes de pesticides parmi les insecticides (utilisés aussi en viticulture) :

- **TSA : Étude CHARGE, 2014** : association entre distance d'exposition à des sources de pesticides agricoles et survenue de TSA (troubles du spectre autistique). Augmentation du risque de 60 % si moins de 1,5 km. (OR 2 pour **pyréthrinoides et carbamates**)
- **Etude CHAMACOS 2017 (baisse du QI si expo prénatale à des pesticides < 1 km (OP, **néonic, pyréthrinoides**)**
  
- **En attente étude Geocap (cas-témoin sur TC, leucémies et tumeurs embryonnaires chez les enfants en zone viticole, France) et étude multisites de biosurveillance chez les riverains de zones viticoles.** (en attente aussi de la réponse du DGS à notre relance du 5 avril 2019)

**Docteur PERINAUD, Alerte des médecins sur les pesticides (AMLPL), 25/04/2019**

