

21^{ème} RENCONTRE MÉDICALE DE L'ARZM

30
NOVEMBRE
2019

**LA CITÉ
DE LA MER**
CHERBOURG

Allée du Président Menut,
50100 Cherbourg-En-Cotentin



Inserm

Institut national
de la Santé et de la Recherche Médicale

UNICANCER



Centre
de Lutte contre le Cancer
François
Baclesse



Anticipe
U1086 Inserm



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

« Perturbateurs endocriniens, pesticides, herbicides...
Environnement et cancers, où en sommes nous? »

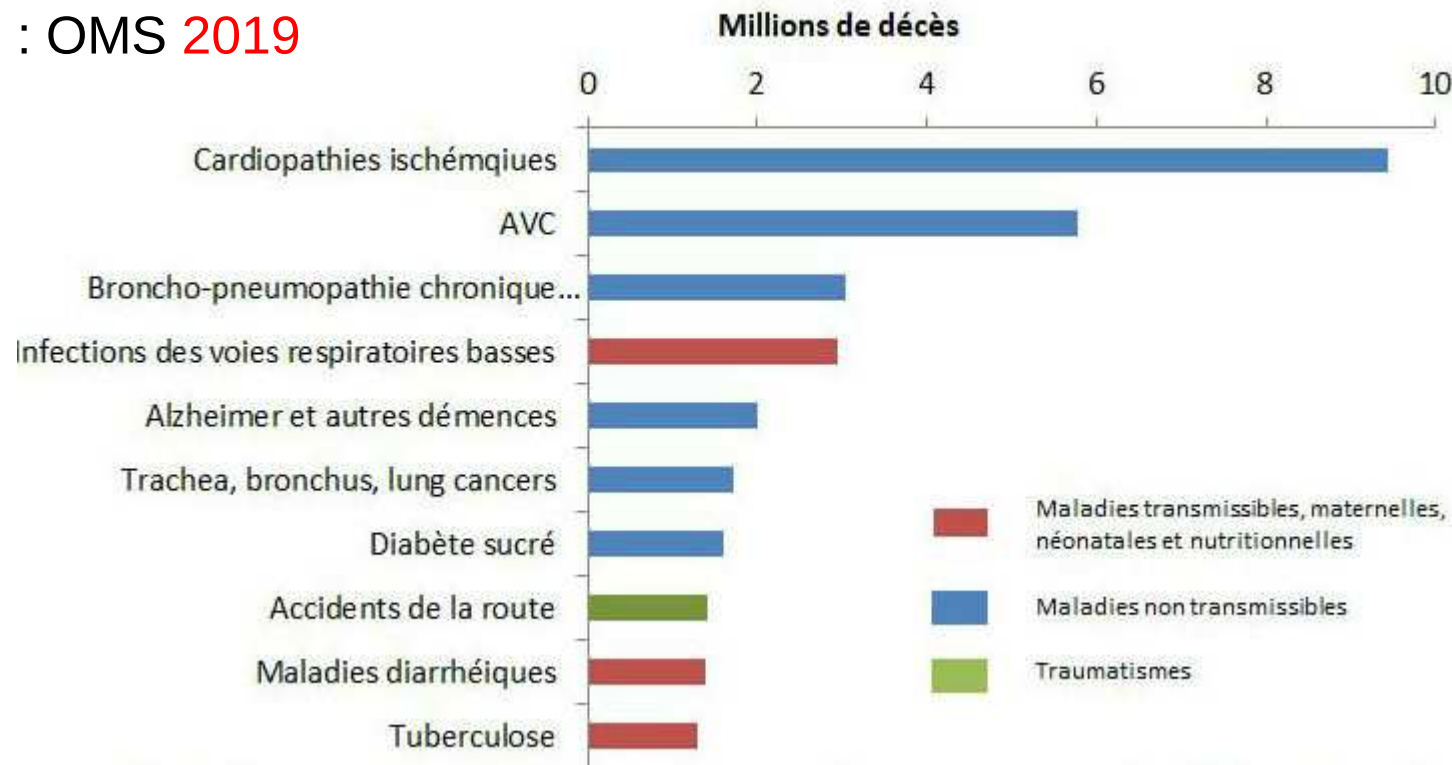
- Pierre Lebailly
- Matthieu Meryet-Figuière
- Mathilde Boulanger

Causes de décès dans le Monde (2016)

N ~ **57 millions de décès** / **148 Millions de naissances**

les 10 principales causes de mortalité - 2016

Source : OMS **2019**



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

Total décès : Mal. Cardio : 15 millions (1ère cause)

Cancers : 9 millions (2^{ème} cause)

Progression de certaines cause de décès : Démences
(14ème position en 2000 vs 5ème cause en 2016)

Agents classés cancérigènes avérés (n=119) par le Centre International de Recherche sur le Cancer

Habitudes de vie	Pesticides	Médicaments	Expo professionnelle	Autres
-Tabac actif -Tabac passif -Alcool -AFB1 -Viande transformée	-Dérivés de l'arsenic -Lindane	- Cyclophosphamide - Tamoxiphene - Etoposide - DES ...	- Formaldéhyde - Benzopyrene - Benzene - Trichloroéthylène - Pentachlorophenol - Amiante - PCB - Silice - Poussière de bois - Peintre - Chrome VI ...	- Gaz diesel - V Hep B, C - HPV - VIH - Helic. Pylori - UV naturels - UV artificiels - Ray X - Radon - Radium ...

Décès par cancers dans le Monde par année ?

Tabac=1 Million / alcool=600 000 / Pollution air =200 000

Viande = 50 000

Source : CIRC

Plan première sous partie :

- Téléphone portable et Tumeurs Système Nerveux Central ?
- Pesticides et Cancers (enfants/professionnels) ?
- Glyphosate ?
- Lien entre alimentation biologique et santé ?

Evolution de l'incidence des TSNC en France ?

En 2018:

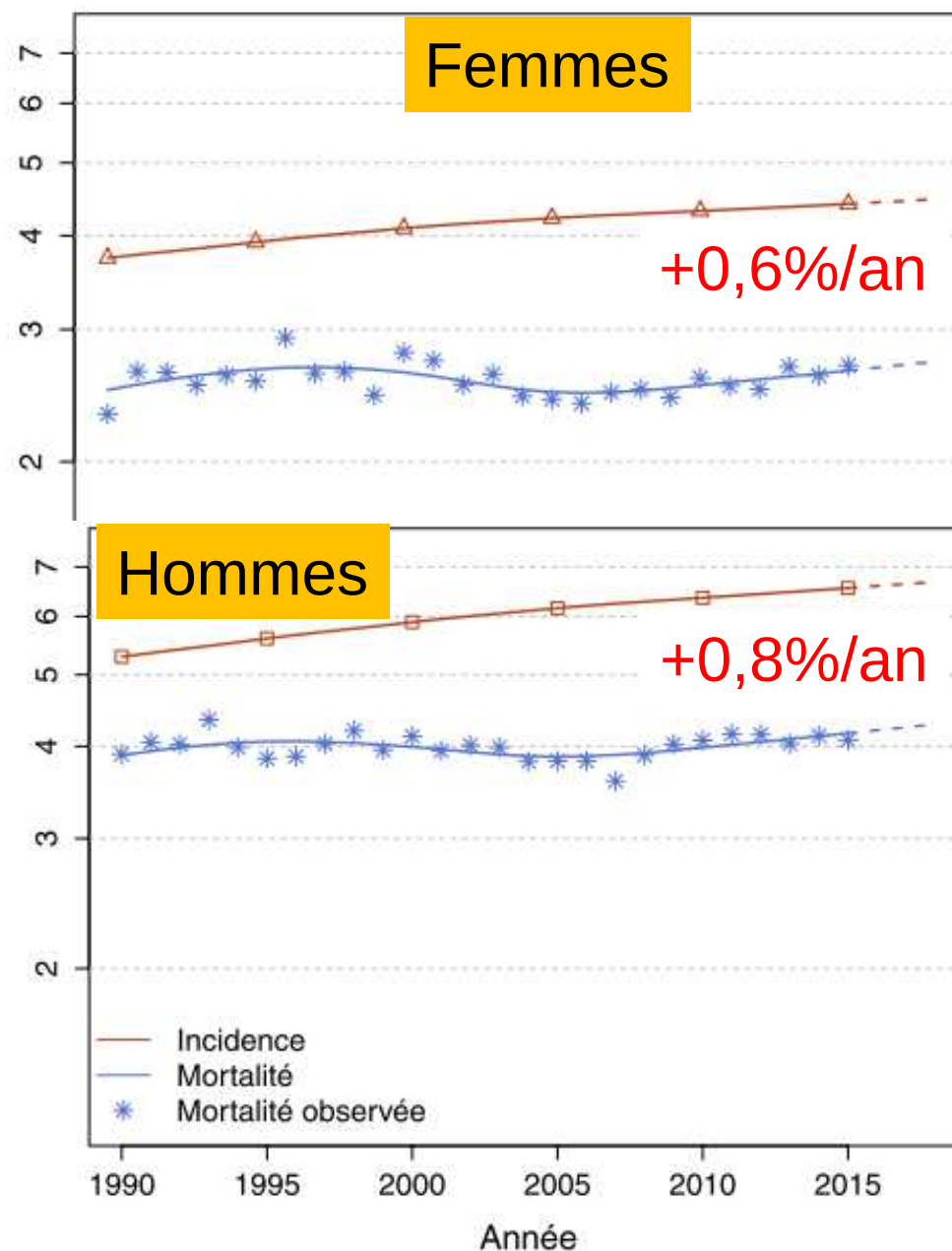
5 900 nouveaux cas estimés
(4 000 décès)

**Estimations nationales
de l'incidence et de la
mortalité par cancer en
France métropolitaine
entre 1990 et 2018**

Étude à partir des registres
des cancers du réseau Francim

Volume 1 - Tumeurs solides

Source: InCA / SPF
Francim / HCL – Juillet 2019



Etiologie des Tumeurs Cérébrales largement méconnue !

Facteurs de risque établis :

- ✦ Age, sexe !
- ✦ Syndromes **génétiques** ⇒ 5 % des tumeurs cérébrales ?
- ✦ Radiations **ionisantes** (méningiomes, neurinomes de l'acoustique, gliomes)
 - Bombe atomique (cohorte de survivants)
 - Radiothérapie
- ✦ **Immunodépression** congénitale ou acquise (lymphomes du SNC)
- ✦ **Nitrosamines** (tumeurs cérébrales chez l'animal)
 - ⇒ Tableau de maladie professionnelle en France (**glioblastomes**, RG85)



Tableaux des maladies professionnelles

Guide d'accès et commentaires

Accueil	Liste des tableaux	Recherche par mots du tableau	Pathologie plan de classement	Maladies ou symptômes	Nuisances et agents	Travaux effectués
----------------	---------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------	----------------------------	--------------------------

Choisir le régime ☒ Régime général
☐ Régime agricole

<< 101/114 >>

Régime général Tableau 85

[Afficher le commentaire](#)

Affection engendrée par l'un ou l'autre de ces produits : N-méthyl N'nitro N-nitrosoguanidine ; N-éthyl N'nitro N-nitrosoguanidine ; N-méthyl N-nitrosourée ; N-éthyl N-nitrosourée.
Durée d'exposition : six mois

Date de création : 22 juillet 1987

Dernière mise à jour : -

Désignation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste indicative des travaux susceptibles de provoquer cette maladie
Glioblastome.	30 ans	Fabrication et conditionnement de ces substances. Utilisation dans les laboratoires de génie génétique, de biologie cellulaire, de recherche en mutagenèse ou cancérologie.

Exposition à la téléphonie mobile

Premier appel en 1973 à New York (Motorola)

Premier téléphone portable commercial = 1983 (Motorola)

En France, 1991 (France Telecom)

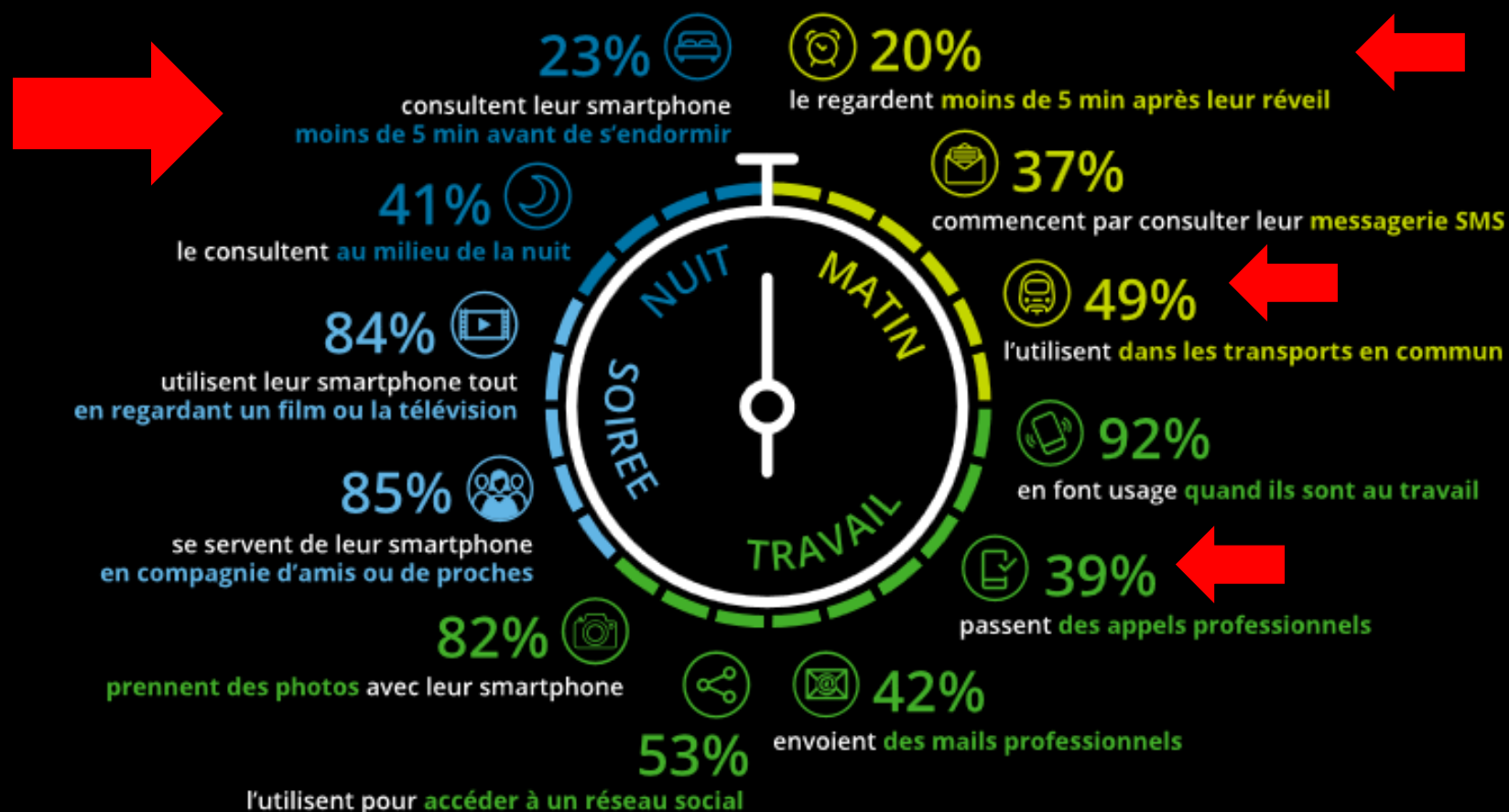
2007 : 1^{er} iPhone

➤ Evolution des usages (internet, applications ...)

2019 ? 5 milliards d'utilisateurs

24 HEURES CHRONO

le **smartphone** des Français **ne dort jamais**



Enquête internationale de Deloitte "Global Mobile Consumer Survey 2016". Données pour la France basées sur un échantillon de 2003 répondants français âgés de 18 à 75 ans, représentatif de la population totale. Enquête réalisée en ligne entre mai et juin 2016

THEME: CANCER

Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study

The INTERPHONE Study Group*

13 pays (Australie, Canada, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Israël, Italie, Japon, Nouvelle Zélande, Norvège, Suède et Grande Bretagne)

2708 gliomes et **2409 méningiomes** + 7 508 témoins

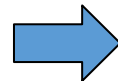
Entretiens entre **2000 et 2004**, individus âgés entre 30 et 60 ans (**60% usage**)

Absence d'association avec l'usage régulier

OR=1,4 pour les **gliomes** et > 1640h d'appels cumulés

Monographie IARC n°102

2013



Classification CIRC :

1 : Certain

2.A : Probable

2.B : Possible

3. Pas de conclusion /
pas assez de données

4. : Probablement pas
(1 substance)

6. EVALUATION

6.1 Cancer in humans

There is *limited evidence* in humans for the carcinogenicity of radiofrequency radiation. Positive associations have been observed between exposure to radiofrequency radiation from wireless phones and glioma, and acoustic neuroma.

6.2 Cancer in experimental animals

There is *limited evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of radiofrequency radiation.

6.3 Overall evaluation

Radiofrequency electromagnetic fields are *possibly carcinogenic to humans (Group 2B)*.

6.4 Rationale for the evaluation of the epidemiological evidence

The human epidemiological evidence was mixed. Several small early case-control studies were considered to be largely uninformative. A large cohort study showed no increase in risk of relevant tumours, but it lacked information on level of mobile-phone use and there were several potential sources of misclassification of exposure. The bulk of evidence came from reports of the INTERPHONE study, a very large international, multicentre case-control study and a separate large case-control study from Sweden on gliomas and meningiomas of the brain and acoustic neuromas. While affected by selection bias and information bias to varying degrees, these studies showed an association between

glioma and acoustic neuroma and mobile-phone use; specifically in people with highest cumulative use of mobile phones, in people who had used mobile phones on the same side of the head as that on which their tumour developed, and in people whose tumour was in the temporal lobe of the brain (the area of the brain that is most exposed to RF radiation when a wireless phone is used at the ear). The Swedish study found similar results for cordless phones. The comparative weakness of the associations in the INTERPHONE study and inconsistencies between its results and those of the Swedish study led to the evaluation of *limited evidence* for glioma and acoustic neuroma, as decided by the majority of the members of the Working Group. A small, recently published Japanese case-control study, which also observed an association of acoustic neuroma with mobile-phone use, contributed to the evaluation of *limited evidence* for acoustic neuroma.

There was, however, a minority opinion that current evidence in humans was *inadequate*, therefore permitting no conclusion about a causal association. This minority saw inconsistency between the two case-control studies and a lack of exposure-response relationship in the INTERPHONE study. The minority also pointed to the fact that no increase in rates of glioma or acoustic neuroma was seen in a nationwide Danish cohort study, and that up to now, reported time trends in incidence rates of glioma have not shown a trend parallel to time trends in mobile-phone use.

Mobile phone use and brain tumours in the Cerenat case-control study

Gaëlle Coureau,^{1,2,3} Ghislaine Bouvier,^{1,2} Pierre Lebailly,^{4,5,6} Pascale Fabbro-Peray,^{7,8} Anne Gruber,¹ Karen Leffondre,² Jean-Sebastien Guillamo,⁹ Hugues Loiseau,¹⁰ Simone Mathoulin-Pélissier,² Roger Salamon,^{2,3} Isabelle Baldi^{1,2,11}

Cas éligibles

- ✓ Agés de 16 ans ou plus
- ✓ Tumeurs primitive du SNC
- ✓ Calvados, Manche, Gironde, Hérault
- ✓ Date diagnostic entre 2004 et 2006

Témoins éligibles

- ✓ Appariés sur âge, sexe, département

Tirage au sort d'une commune dans le département de résidence du cas

**Entretien en face à face
avec un enquêteur
(Cas et Témoins inclus)**

Prélèvement ADN buccal

**Positionnement GPS du
domicile**

Résultats CERENAT – Téléphone cellulaire

Table 3 Adjusted conditional logistic regression for each mobile phone use indicator. CERENAT, 2004–2006, France

	Gliomas					Meningiomas				
	N*	Ca (n=253)	Co (n=504)	OR† (95% CI)	p Value‡	N*	Ca (n=194)	Co (n=388)	OR§ (95% CI)	p Value‡
Regular mobile phone user	745				0.25	582				0.61
No	107	226		Reference		114	215		Reference	
Yes	142	270		1.24 (0.86 to 1.77)		80	173		0.90 (0.61 to 1.34)	
Time since first use (years)	727				0.17	577				0.52
Not regular user	107	219		Reference		114	215		Reference	
(1–4)	49	122		0.88 (0.56 to 1.39)		36	85		0.79 (0.49 to 1.27)	
(5–9)	66	111		1.34 (0.87 to 2.06)		33	71		0.97 (0.58 to 1.61)	
≥10	22	31		1.61 (0.85 to 3.09)		10	13		1.57 (0.64 to 3.86)	
Average calling time per month (hours)	677				<10 ⁻³	546				0.04
Not regular user	107	211		Reference		114	207		Reference	
<2	40	98		0.91 (0.57 to 1.46)		35	63		1.16 (0.68 to 1.97)	
(2–4)	19	62		0.57 (0.30 to 1.10)		13	52		0.43 (0.21 to 0.86)	
(5–14)	36	53		1.70 (0.97 to 2.99)		12	27		0.75 (0.35 to 1.61)	
≥15	29	22		4.21 (2.00 to 8.87)		11	12		2.01 (0.84 to 5.22)	
Average number of calls per day¶	520				0.04	515				0.49
Not regular user	67	145		Reference		106	194		Reference	
<2	33	77		0.91 (0.54 to 1.54)		35	59		1.12 (0.67 to 1.87)	
(2–4)	35	69		1.18 (0.69 to 2.03)		19	57		0.60 (0.32 to 1.10)	
(5–9)	23	22		2.74 (1.33 to 5.65)		9	19		0.87 (0.37 to 2.08)	
≥10	20	29		1.78 (0.88 to 3.59)		6	11		0.83 (0.26 to 2.60)	
Cumulative duration of calls (hours)	677				0.02	546				0.06
Not regular user	107	211		Reference		114	207		Reference	
<43	24	63		0.83 (0.48 to 1.44)		25	44		1.12 (0.61 to 2.04)	
(43–112)	20	55		0.77 (0.42 to 1.41)		17	40		0.85 (0.45 to 1.61)	
(113–338)	28	58		1.07 (0.60 to 1.90)		11	40		0.52 (0.25 to 1.07)	
(339–895)	28	37		1.78 (0.98 to 3.24)		5	21		0.52 (0.18 to 1.45)	
≥896	24	22		2.89 (1.41 to 5.93)		13	9		2.57 (1.02 to 6.44)	

Source : Coureau et al., Occup Environ Med 2014



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres

Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102)[☆]

Anthony B. Miller^{a,*}, L. Lloyd Morgan^b, Iris Udasin^c, Devra Lee Davis^{d,e}

Epidemiology studies (case-control, cohort, time trend and case studies) published since the International Agency for Research on Cancer (IARC) 2011 categorization of radiofrequency radiation (RFR) from mobile phones and other wireless devices as a possible human carcinogen (Group 2B) are reviewed and summarized. Glioma is an important human cancer found to be associated with RFR in 9 case-control studies conducted in Sweden and France, as well as in some other countries. Increasing glioma incidence trends have been reported in the UK and other countries. Non-malignant endpoints linked include acoustic neuroma (vestibular Schwannoma) and meningioma. Because they allow more detailed consideration of exposure, case-control studies can be superior to cohort studies or other methods in evaluating potential risks for brain cancer. When considered with recent animal experimental evidence, the recent epidemiological studies strengthen and support the conclusion that RFR should be categorized as carcinogenic to humans (IARC Group 1). Opportunistic epidemiological studies are proposed that can be carried out through cross-sectional analyses of high, medium, and low mobile phone users with respect to hearing, vision, memory, reaction time, and other indicators that can easily be assessed through standardized computer-based tests. As exposure data are not uniformly available, billing records should be used whenever available to corroborate reported exposures.



[HOME](#) [ABOUT THE STUDY](#) [MOBILE PHONES & HEALTH](#) [NEWS](#) [XMOBISENSE APP](#) [CONTACT](#)

5 pays (DK, Fin, SW, NL, UK) + France

290 000 adultes inclus entre 2007 et 2010

Suivi santé prévu sur 25 ans, première phase de suivi depuis 2012

Auto-déclaration et accès aux données des opérateurs

Maladies suivies :

Outcome	Type of information	Source of information
All cancer Brain tumours Leukaemia Skin cancer	Registry-based	Cancer registry (all)
Neurological disease Alzheimer Other dementia ALS Parkinson Multiple Sclerosis	Registry-based	Hospital-discharge registry (DK, FIN, SWE, UK), specialized registries (DK, UK for MS ^b), Mortality (all)
Cerebro-vascular disease	Registry-based	Hospital-discharge registry (DK, FIN, SWE, UK), specialized registries (FIN), Mortality (all)
Specific symptoms Headache Migraine Sleep problems	Questionnaire-based	HIT-6 ID-Migraine MOS sleep scale
Physical and mental well-being	Questionnaire-based	SF-12

Source : www.thecosmosproject.org ; Schuz Cancer Epidemiol 2011



mobi-kids

Study on Communication Technology,
Environment and Brain Tumours in Young People

Home

Partners

Financial sources

More information

FAQ

Contact

Mobi-Expo

14 pays

1 000 TSNC et 2000 témoins âgés entre 10 et 24 ans

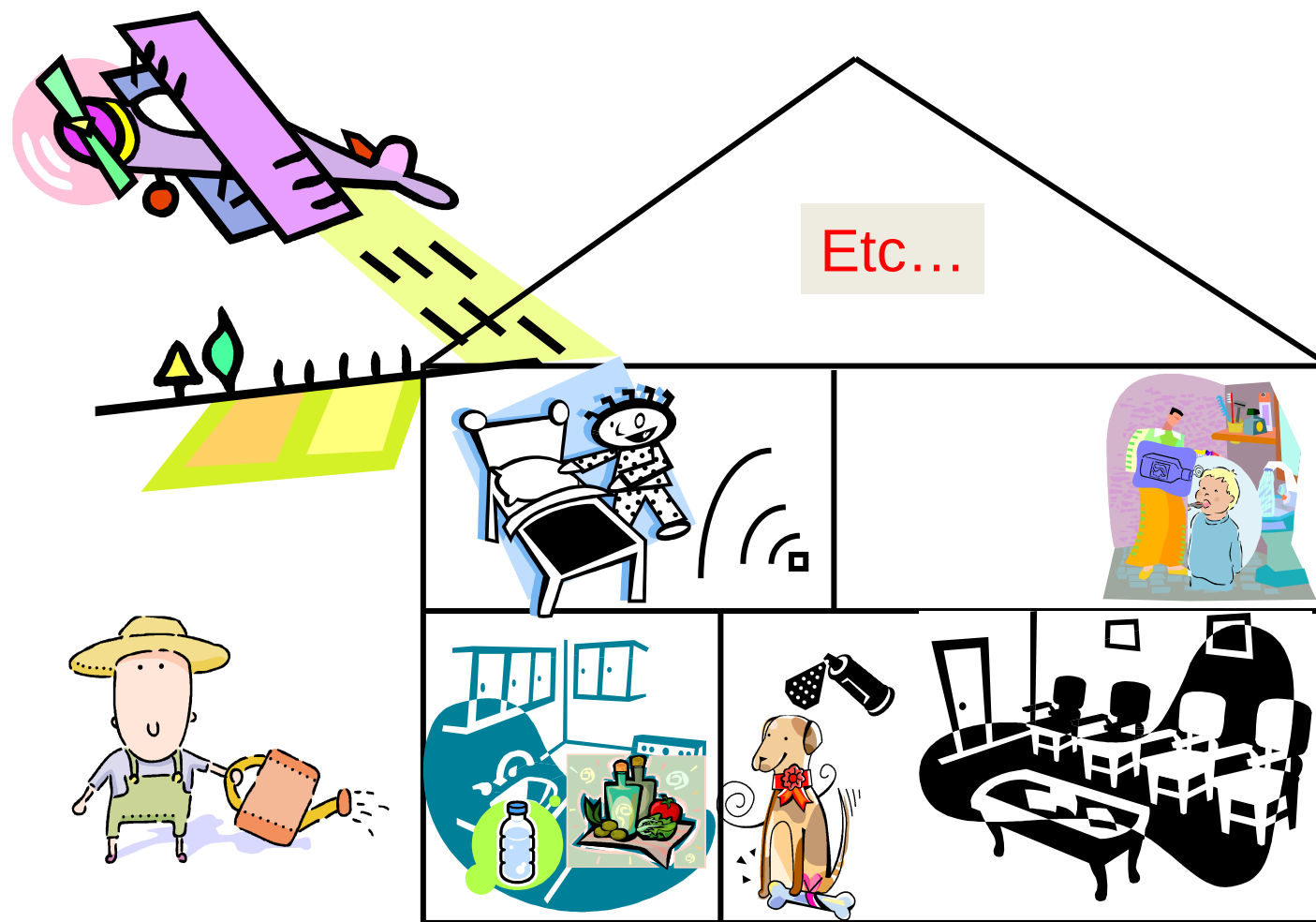
Inclusion entre 2010 et 2016

Source : www.mbkds.net ; Sadetzki Frontiers in public health 2014

Plan:

- Téléphone portable et Tumeurs Système Nerveux Central ?
- Pesticides et Cancers (enfants/professionnels) ?
- Glyphosate ?
- Lien entre alimentation biologique et santé ?

Pesticides ?



Pesticides à usage professionnel agricole ?

De quels pesticides parle t-on ?

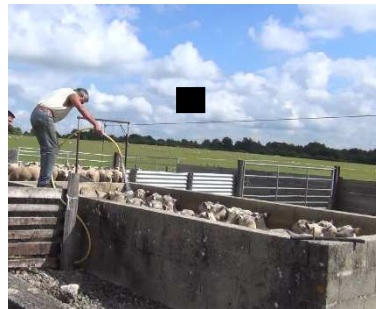
- Produits **phytopharmaceutiques** (Règ 11107/2009)?



- **Biocides** (Règ 528/2012) ?



- Médicaments **vétérinaires** (Dir 2001/82/CEE)?



Marché “pesticides agricoles”

Marché **mondial**: 2011: **44 Mds dollars** (30 en 2006...), **81 en 2020**

>4 Millions de Tonnes /an

Glyphosate > 700 000 Tonnes/an

DDT > 5 000 Tonnes/an

France : ~1,9 Milliards €

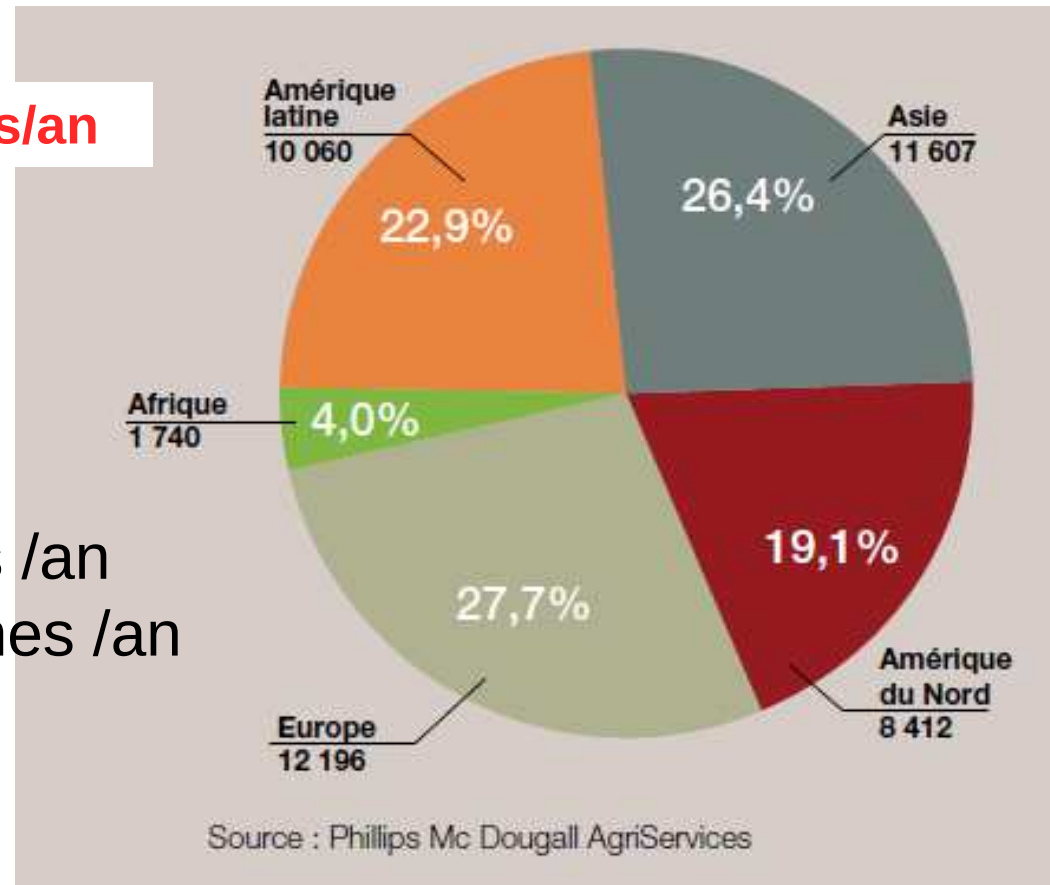
Tonnage ?

Années 30: 250 000 Tonnes /an

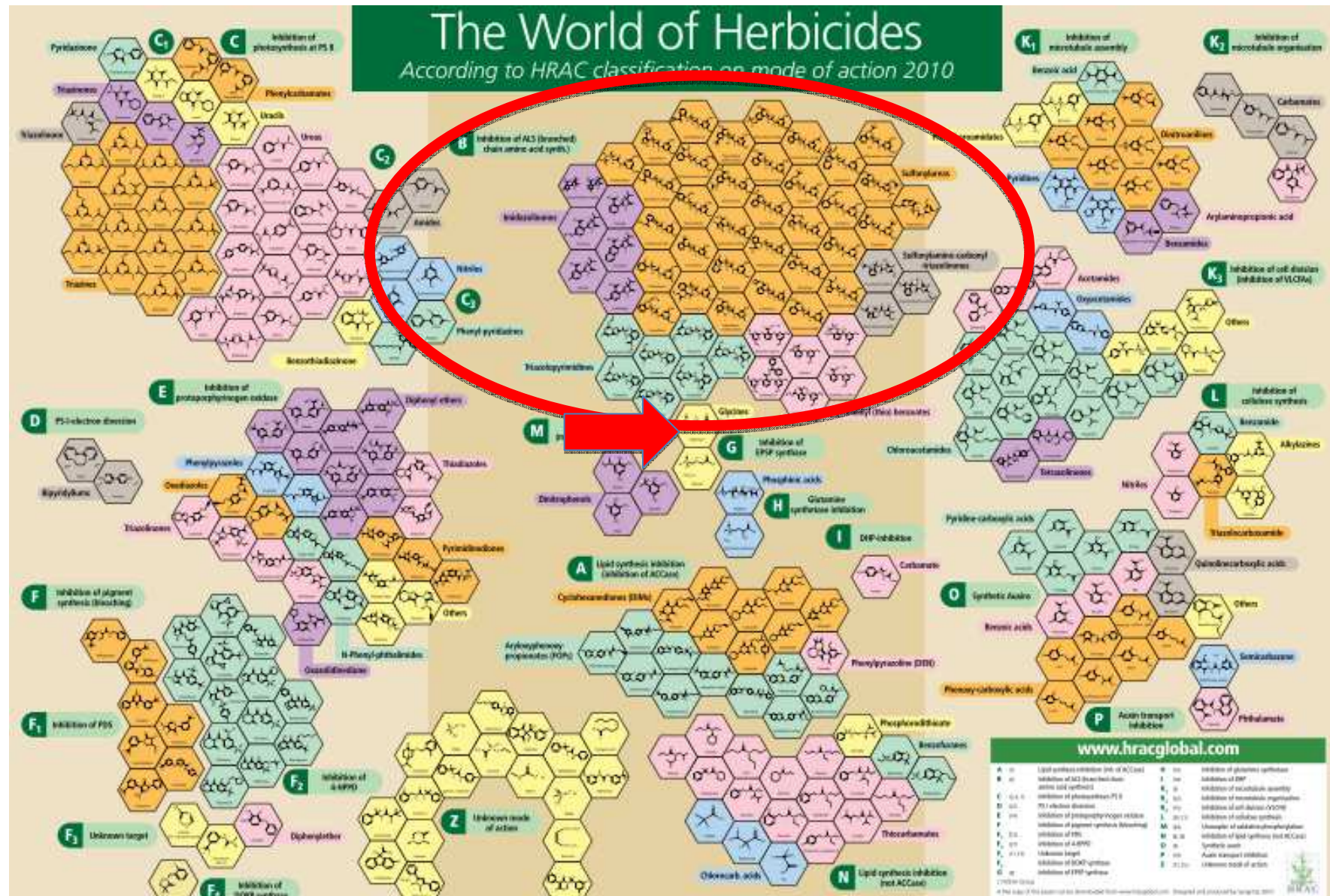
Années 2000: 100 000 Tonnes /an

Depuis 2009 :

~ 60 à 80 000 Tonnes /an



Pesticides?



Evaluation des risques liés à l'usage de pesticides ?

Bénéfice

Rendement ?!
Stabilité production ?!
Qualité(s) ?!
Prix des aliments ?!

Risque

Santé ?!
Environnement !
Qualité(s) ?!

Danger X **Exposition** = **Risque**



Années 70: 226
(génotox ?)



Déterminants ?

Années 1990: 500?



Année 2019: 400?
(neuro? Epigéné?...)



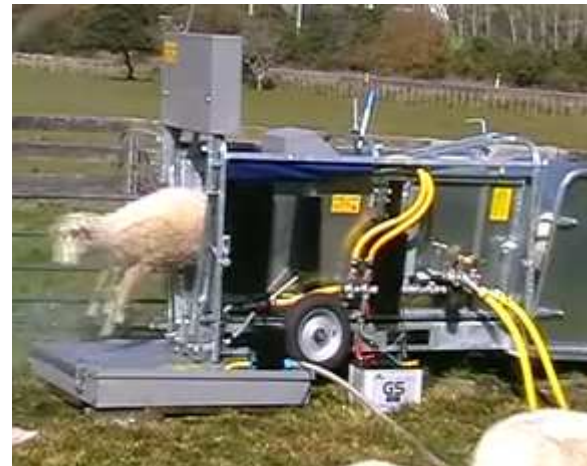
Historique cancers & agriculture (pesticides)

1900s : Premières **alertes** (trempages de moutons en GB...)

Dans le passé ?



Actuellement ?



Historique cancers & agriculture(pesticides)

1900s : Premières alertes (trempages de moutons en GB...)

1940s : Première **Cohorte historique** : Arséniates (Hill 1948)...

1990s Premières études **cas-témoins** en France

Nisse 2001 (204 cas **SMD**, **19 exposés**)

Fabbro 2001 (445 cas **LNH**, **130 exposés**)

Clavel 1996 (226 cas **Tricho.**, **77 exposés**)

1990s Inclusion **cohorte prospective AHS (>50 000 agriculteurs)**

Cohorte prospective (1995: 6 070 agriculteurs MSA)

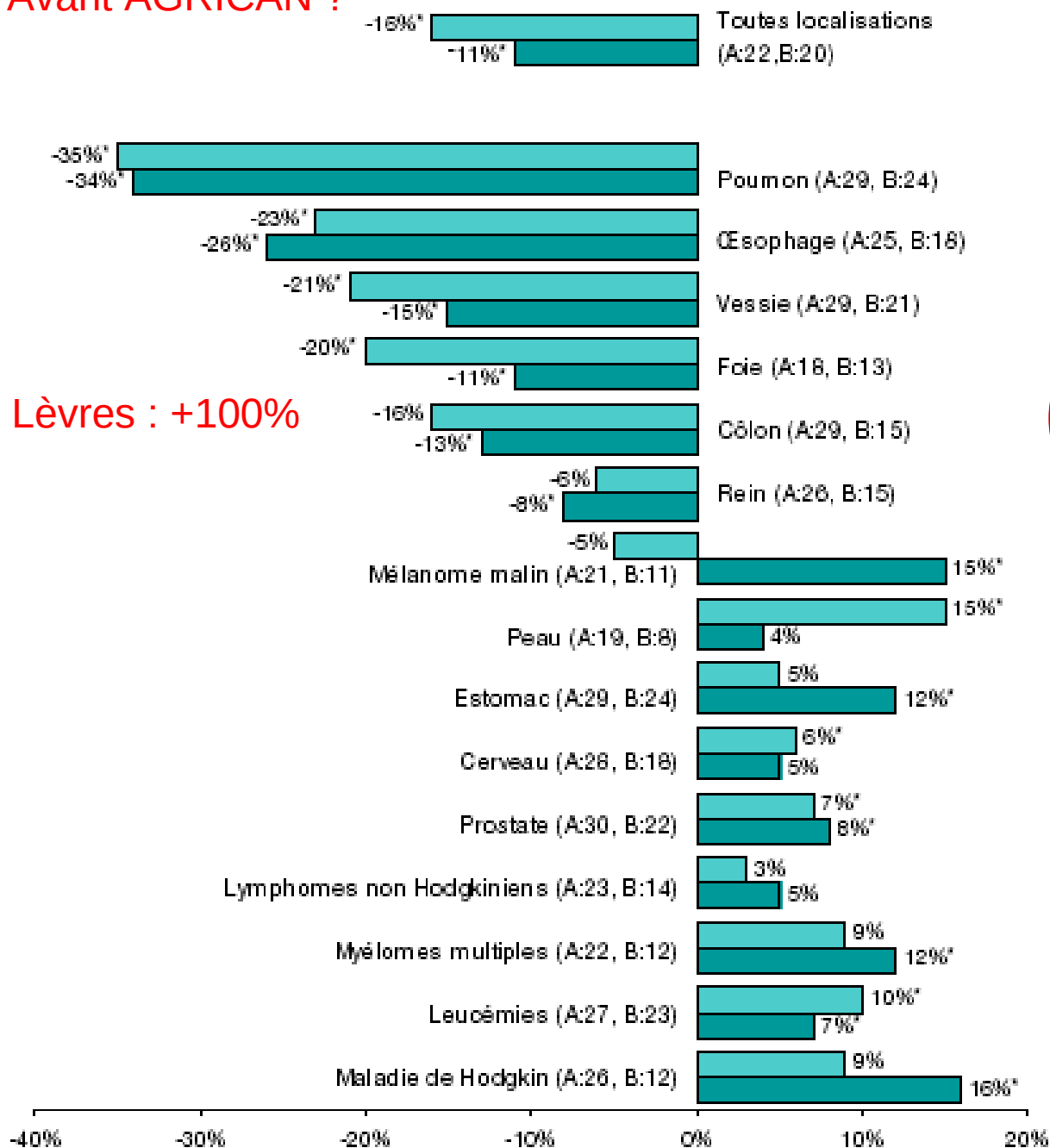
Agricultural Health Study (www.aghealth.org)



- **Utilisateurs** professionnels de pesticides (licence type certiphyto)
Agriculteurs (n~50 000) 50 pesticides étudiés !
Applicateurs **commerciaux** (n~5 000)
- **Conjoints** d'agriculteurs (n ~30 000)
- **Iowa** et **Caroline du Nord** donc grandes cultures principalement
- **Inclusion** : 1993 à 1997
- **Suivi** des **expositions** tous les 5 ans environ (4^{ème} en cours)

+ **Score d'exposition !**
- > 250 publications (**120 au moment de l'expertise collective INSERM**) !

Avant AGRICAN ?



Lèvres : +100%

Agriculture & Cancers

Acquavella
(Monsanto) 1998
Blair
(NCI) 1992

Lebailly 2007



Expertise collective de l'Inserm

Pesticides *Effets sur la santé*

Juillet 2013

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Association entre exposition professionnelle aux pesticides et cancers chez l'adulte : bilan

Pathologies	Populations concernée par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Cancer de la prostate	Agriculteur, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
LNH	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	+
Maladie de Hodgkin	Populations agricoles	±
Cancer du testicule	Populations agricoles	±
Tumeurs cérébrales	Populations agricoles	±
Mélanome cutané	Populations agricoles	±

La présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie a été appréciée à partir des résultats des études analysées dans l'expertise : présomption forte (++), présomption moyenne (+) et présomption faible (±)



Reconnaissance de maladies professionnelles ?

98 tableaux au régime général

59 tableaux au régime agricole

Le 1^{er} (1955: tétanos,

RA10 (Arsenic)

les derniers: RA58 (parkinson) et RA59 (LNH))

Hémopathies malignes provoquées par les pesticides

Date de création : Décret du 5 juin 2015 | Dernière mise à jour : Décret du 11 avril 2019

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Lymphome malin non hodgkinien, dont la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

(1) Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Historique cancers & agriculture(pesticides)

1900s : Premières alertes (trempages de moutons en GB...)

1940s : Première Cohorte historique : Arséniates (Hill 1948)...

1990s Premières études cas-témoins en France

Nisse 2001 (204 cas SMD, 19 exposés)

Fabbro 2001 (445 cas LNH, 130 exposés)

Clavel 1996 (226 cas Tricho., 77 exposés)

1990s Inclusion cohorte prospective AHS (>50 000 agriculteurs)

Cohorte prospective (1995: 6 070 agriculteurs MSA)

2000s Orsi 2006 & 2009 (Engela, 824 cas, 107 exposés)

2004 Construction AGRICAN

Pourquoi faire une telle grande cohorte en France ?

- CANCERS MOINS FRÉQUENTS EN MILIEU AGRICOLE	? CANCERS MAL ÉTUDIÉS EN MILIEU AGRICOLE	+ CANCERS PLUS FRÉQUENTS EN MILIEU AGRICOLE
TRÈS LIÉS AU TABAGISME : ■ Poumons, bronches, trachée ■ Œsophage ■ Vessie ■ Pancréas LIÉS À L' ALIMENTATION ET/OU L' ACTIVITÉ PHYSIQUE : ■ Côlon ■ Foie	PEU OU PAS LIÉS AU TABAGISME : ■ Sein (femmes & hommes) ■ Rein, rectum, testicules ■ Ovaires, col de l'utérus ■ Tissu conjonctif	PEU OU PAS LIÉS AU TABAGISME : ■ Sang : leucémies, myélomes... ■ Ganglions : lymphomes ■ Prostate ■ Cerveau ■ Peau ■ Lèvres ■ Estomac

- Activités agricoles **importantes (> 1 Million travailleurs)**
Rôle de ces **activités** (élevages, cultures...) ?
Rôle de l'utilisation de **pesticides** ?
 - **1^{er} pays** utilisateur en Europe
 - Types de **pesticides** utilisés
- Peu de données au niveau international sur les risques
chez les **salariés, les femmes**



université
de BORDEAUX



Cohorte AGRICAN ?



Objectifs:

- i) Risque de cancers associé aux **activités agricoles**
(cultures, élevages, tâches, durée, nombre/surface)
- ii) Amélioration de la mesure
de l'effet de l'**exposition aux pesticides**
(utilisation, ré-entrée, récolte...)
- iii) Documenter risque pour **femmes, salariés, saisonniers?**
- iv) Avec la **puissance statistique** nécessaire

Inclusion



- Adultes en 2004
- Affilié(e)s MSA (> 3 ans)
- Résidence dans un des 11 départements

- 181 842 affilié(e)s MSA
- 46% de femmes
- 50% de retraités
- >80% ont travaillé sur une ferme

2005

2007

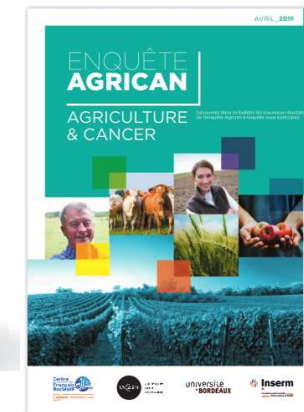
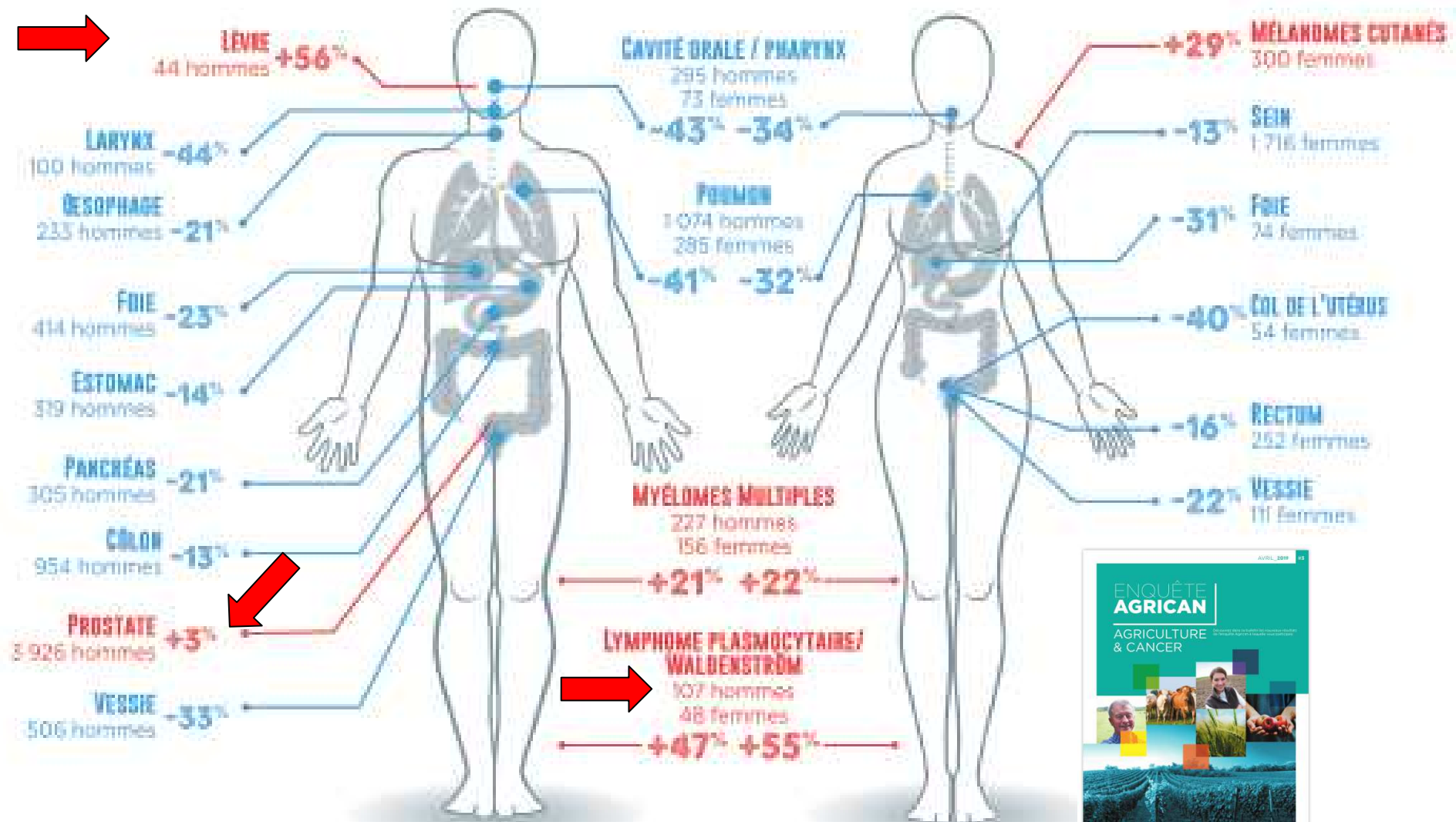
Suivi ?

- Statut **vital** (MSA, RNIPP): annuel depuis **2009**
- **Causes de décès** (CépiDC): annuel depuis **2009**
- Lieu de **résidence** (MSA, La Poste): annuel depuis **2009**
- **Activités agricoles** (MSA depuis **2009**, et nouveaux questionnaires)
- **Incidence des cancers** (registres depuis **2012**)

AGRICAN

1) Comparaison avec la population générale

Nouveaux cas de cancers (période 2005-2015) ?



Lemarchand et al. Cancer Epidemiol 2017 (période 2005-2011)

Cohorte du Calvados (n=6 071 agriculteurs, 1 252 cancers)

1) Comparaison avec la population générale

Nouveaux cas de cancers (période 1995-2015) ?

	Hommes	Femmes
Tous	0,93 (834)	1,06 (418)
Mélanomes cutanés	0,55 (8)	1,55 (17)
Sein	(0)	0,93 (105)
Prostate	1,18 (299)	
« LNH »	1,24 (71)	1,24 (41)
Colon	0,79 (52)	0,82 (34)
Rectum	0,76 (32)	0,59 (12)

2) Analyses internes AGRICAN (Résumé Cance



	Légumes	Serres	Tabac	Tournesol	Colza	Pois/fèverolles	Arboriculture	Betteraves	Pommes terre	Viticulture	Mais	Blé-orge	Prairies	Volaille	Chèvres/moutons	Cochons	Chevaux	Bovins
Prostate ¹																		
Poumons ^{2,3}																		
Sein (F)																		
Vessie ⁴																		
SNC ⁵																		
Myélome ⁶																		
Mélanomes																		
Sarcomes ⁷																		
LNH ⁸																		

¹ Lemarchand et al. Scand J Work Environ Health 2016 ; ² Tual et al. Am. J Epidemiol 2017;

³ Boulanger et al. Occup Environ Med 2018 ; ⁴ Boulanger et al. IAOEH 2017 ;

⁵ Piel et al. Int J Cancer 2017 ⁶ Tual et al. (Soumis) ; ⁷ Renier et al. (Soumis) ;

⁸ Busson et al. (Préparation)

AGRICAN

2) Analyses internes

C. Effet de pesticides particuliers ?



Pestimat

Sources ?

Homologation
(MAAF / Index)

Recommandations
(AA SRPV-DRAAF)

Utilisation
Calendriers
Panel Utilisateurs
Questionnaires

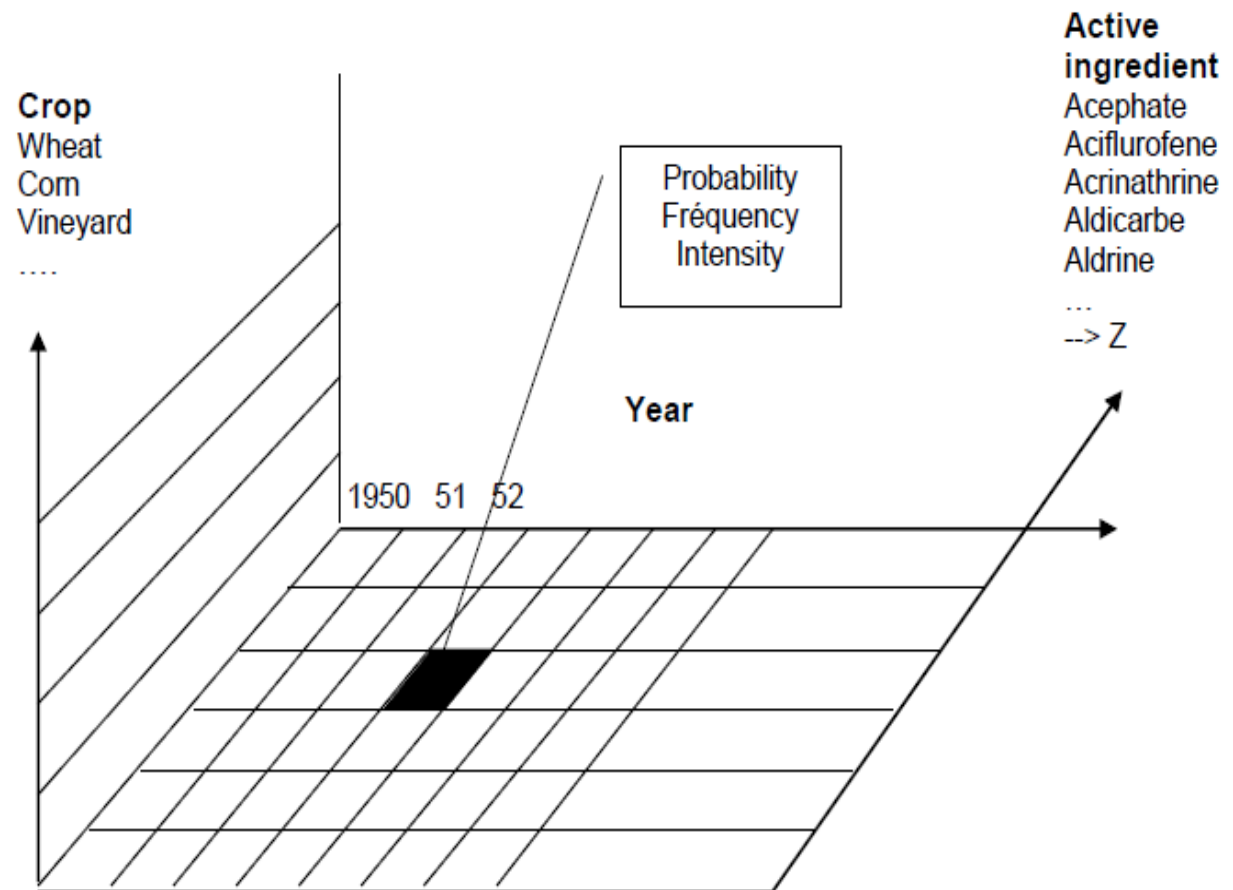


Figure 2. General design of the French crop pesticide exposure matrix PESTIMAT (1950-2011)

AGRICAN

Suites sur période 2019-2026 ?



-Suivi de l'**état de santé** continue...

Croisement avec registres (2 000 nouveaux cancers/an)

RNIPP Total + CépiDC (4 000 décès/an)

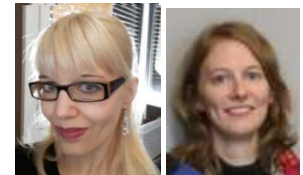
-Mise en place d'une **biothèque ciblée**

-Recherche des **facteurs de risques professionnels agricoles ?**

- **Lymphomes** (S Tual, A Busson)

Rôle de 50 pesticides différents

(Phytohormones, benzimidazoles, triazines, pyre...)



- Cancers **pulmonaires** (M Boulanger)

Rôle de l'As et des dinitroanilines

- Cancers **hormono-dépendants** (M Renier)

Rôle des activités agricoles (Ovaires)

Rôle de 50 pesticides différents (prostate)



-Cancers du **rein/vessie (rôle SDHI)**

-Maladie de **Parkinson, Alzheimer, SLA**

Historique cancers & agriculture(pesticides)

1900s : Premières alertes (trempages de moutons en GB...)

1940s : Première Cohorte historique : Arséniates (Hill 1948)...

1990s Premières études cas-témoins en France

Nisse 2001 (204 cas SMD, 19 exposés)

Fabbro 2001 (445 cas LNH, 130 exposés)

Clavel 1996 (226 cas Tricho., 77 exposés)

1990s Inclusion cohorte prospective AHS (>50 000 agriculteurs)

Cohorte prospective (1995: 6 070 agriculteurs MSA)

2000s Orsi 2006 & 2009 (Engela, 824 cas, 107 exposés)

2004 Construction AGRICAN

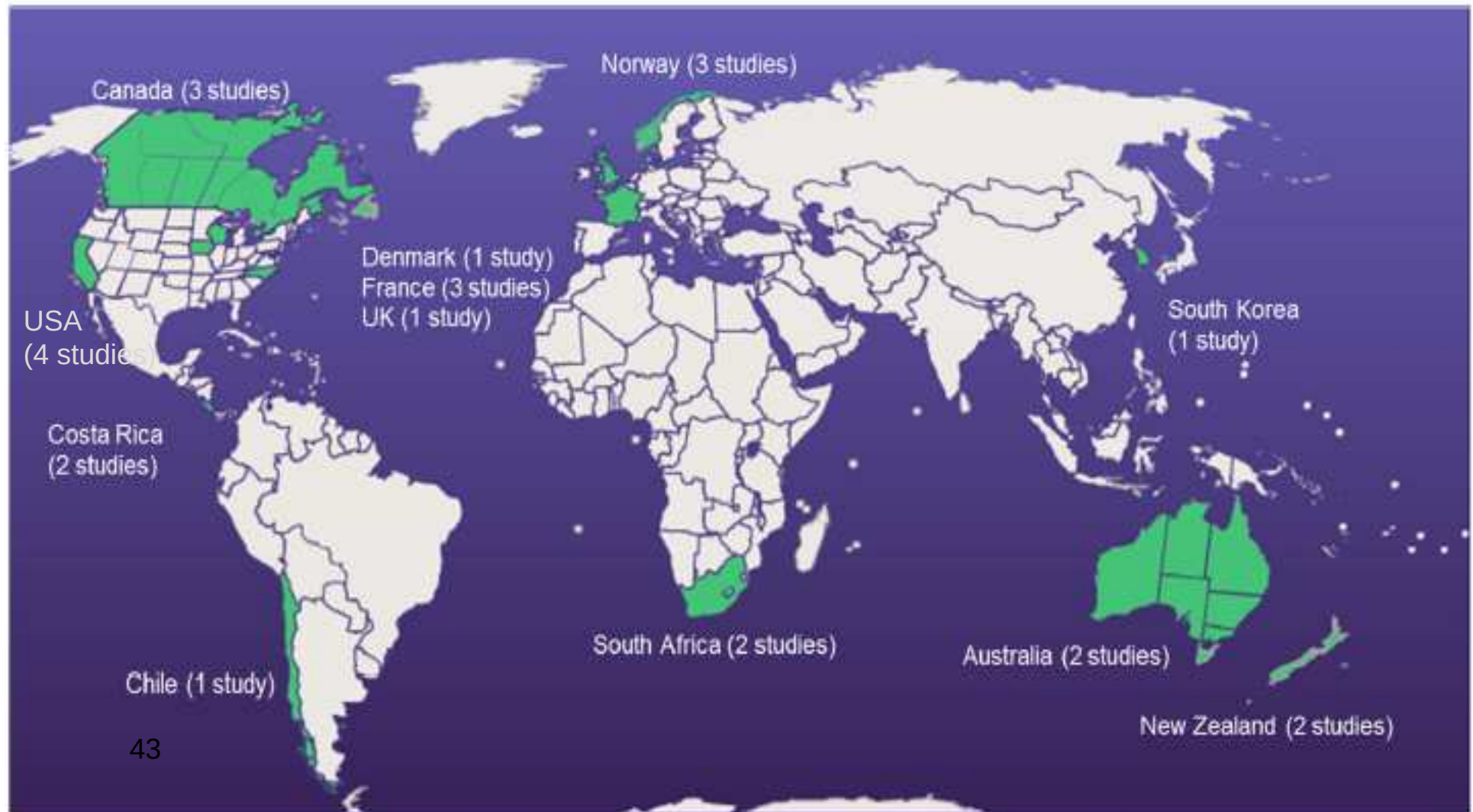
2010s Consortium AGRICOH (29 cohortes)

Consortium AGRICOH

12 pays – 29 cohortes (www.agricoh.iarc.fr)

8 projets :

Hémato / prostate / sein / endotoxines / incidence / allergies / asthme / neuro.

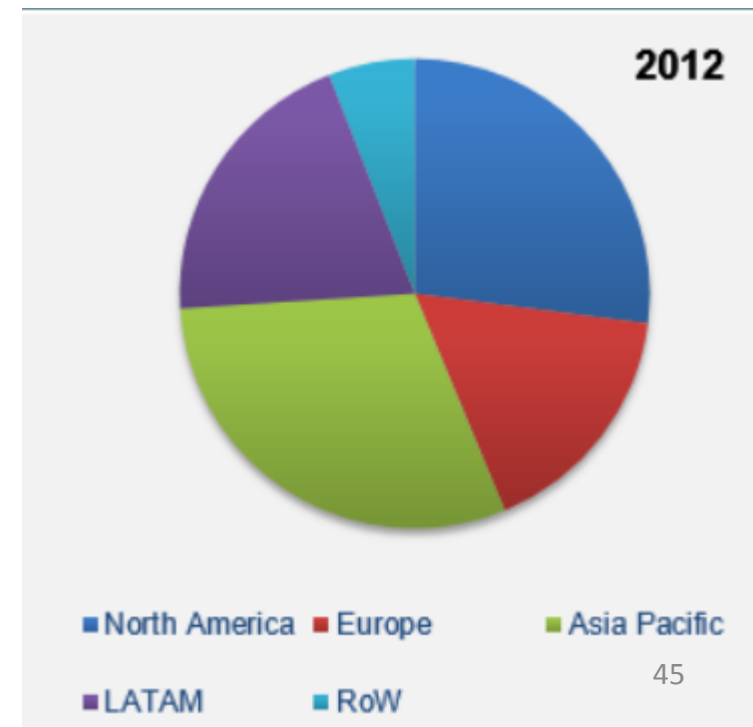


Plan:

- Téléphone portable et Tumeurs Système Nerveux Central ?
- Pesticides et Cancers (enfants/professionnels) ?
- Glyphosate ?
- Lien entre alimentation biologique et santé ?

Cas du glyphosate

- Première **synthèse** en **1950**
 - Propriétés « **herbicides** » découvertes en **1974**
 - Production ? **720 000 tonnes en 2012**
- Forte **augmentation** de l'utilisation
- Brevet** tombé dans domaine public en **1991**
 - Usages **non agricoles**
 - Introduction des **OGMs** (45% du marché glyphosate)
 - USA, **1987 4 000 tonnes**
en 2007 : 80 000 tonnes
 - France: 9 000 tonnes (2017)**



Source : transparency market research

Transparence du Centre International de Recherche sur le Cancer Evaluation du glyphosate

Mars 2014: recherche **d'experts** et **d'observateurs**

Janvier 2015: **annonce** de la réunion et des participants

3 au 10 mars 2015: **réunion** des experts

Mars 2015: **publication** dans Lancet Oncology

Avril 2015: liste des **références** identifiées partagée avec agences sanitaires

Juillet 2015: **publication** de la monographie

Evaluation par le CIRC (Glyphosate)

Monographie Vol. 112 (2015)

Niveau de preuve Glyphosate?	Epidémiologie*	Animaux	Mécanisme
Suffisant		X	X
Limité	X		
Inadéquate			
Absence de cancérogénicité			

* LNH ? 6 études cas-témoins + Cohorte AHS

Lien avec le glyphosate ?

Méta-analyse études cas-témoins et cohorte AHS (Zhang 2019) ?

Studies	Schinasi and Leon [25] ^a	IARC [22]	Chang and Delzell [26] ^{a, b}	Current Meta-Analysis	
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	with AHS 2005 [19]	with AHS 2018 [24]
Andreotti <i>et al.</i> [24]	N/A	N/A	N/A	N/A	1.12 (0.83-1.51)
De Roos (2005) [19]	1.1 (0.7, 1.9)	1.1 (0.7, 1.9)	1.1 (0.7, 1.9)	0.8 (0.5, 1.4)	N/A
De Roos (2003) [15]	2.1 (1.1, 4.0)	2.1 (1.1, 4.0)	1.6 (0.9, 2.8)	2.1 (1.1, 4.0)	2.1 (1.1, 4.0)
Eriksson <i>et al.</i> [16]	2.0 (1.1, 3.7)	1.51 (0.77, 2.94)	1.51 (0.77, 2.94)	2.36 (1.04, 5.37)	2.36 (1.04, 5.37)
Hardell <i>et al.</i> [17]	3.0 (1.1, 8.5)	1.85 (0.55, 6.20)	1.85 (0.55, 6.20)	1.85 (0.55, 6.20)	1.85 (0.55, 6.20)
McDuffie <i>et al.</i> [42]	1.2 (0.8, 1.7)	1.20 (0.83, 1.74)	1.20 (0.83, 1.74)	2.12 (1.20, 3.73)	2.12 (1.20, 3.73)
Orsi <i>et al.</i> [18]	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)
meta-RR (95% CI)	1.45 (1.08, 1.95)^c	1.30 (1.03, 1.64)	1.27 (1.01, 1.59)	1.45 (1.11, 1.91)	1.41 (1.13, 1.75)



Analyse au sein du consortium AGRICOH, 316 000 agriculteurs (Leon 2019) ?

LNH (n=2 430)		LLC (n=497)		LDGCB (n=434)			
RR (IC95%)	N exposés	RR (IC95%)	N exposés	RR (IC95%)	N exposés	I ²	p
0,95 (0,77-1,18)	1 131	0,92 (0,69-1,24)	252	1,36 (1,00-1,85)	221	0%	0,48

+ Terbufos et LNH (HR=1,18 (1,00-1,39))

+ Deltaméthrine et LLC (HR=1,48 (1,06-2,07))

Plan:

- Téléphone portable et Tumeurs Système Nerveux Central ?
- Pesticides et Cancers (enfants/professionnels) ?
- Glyphosate ?
- Lien entre alimentation biologique et santé ?

Lien entre aliments AB et santé ?

1. Niveau de résidus pesticides vs aliments « conventionnels » ?

Nombre et toxicité des pesticides autorisés en AB ?

Mie et al Environmental Health 2017

Table 1 Active substances approved in the EU and important toxicological properties according to risk assessments by EFSA. Data compiled from the EU pesticides database [66] and from Commission Regulation 889/2008 (consolidated version 2016–11-07) Annex II Sections 1–3 [6]

	Approved in EU agriculture ^a	Also approved in EU organic agriculture ^a
Total number of EU-approved active substances (+ basic substances ^b)	385 (+15)	26 (+10)
Of these:		
Any identified toxicity ^c	340	10
Classified as ^d		
Acutely toxic class 1 + 2 + 3 + 4, total ^e	5 + 17 + 26 + 76, 99	0 + 0 + 2 + 2, 3 ^f
Carcinogenicity category 2 ^g	27	0
Germ cell mutagenicity category 2 ^h	2	0
Reproductive toxicity category 1B + 2 ⁱ	5 + 21	0
Candidate for substitution ^j		
Low ADI/ARfD/AOEL	19	0
Two PBT criteria fulfilled ^k	54	1 ^l
Reproductive toxicity 1B ^l	5	0
Endocrine disrupting properties	5	0

Lien entre aliments AB et santé ?

1. Niveau de résidus pesticides vs aliments « conventionnels » ?

Niveaux bien **inférieurs** dans les aliments (nombreuses études),
Mie et al Environmental Health 2017

Aliments « **conventionnels** »: **44%** traces de pesticides

Aliments **AB**: **14%** traces de pesticides

Niveau **70x inférieurs** en termes d'équivalent toxique
(EFSA reports 2014, 2015, 2016 cités par Mie et al)

Lien entre aliments AB et santé ?

2. Qualité nutritionnelle/sécurité sanitaire vs aliments «conventionnels» ?

Même qualité sanitaire voire même **meilleure** ! (Ex DON)

Qualité nutritionnelle ?

Plusieurs centaines d'études...

- Azote** (moins) et **Phosphates** (plus)
- Vitamines**: aucune différence
- Polyphénols**: tendance à niveau plus élevé
- Métaux** (dont Cd): tendance à moins de Cd, pas de différences (Hg, Pb, As)
- Omega3** (lait de vache): +30%
- Oligoéléments**: Composés iodés et Se (moins) mais Fer et Tocophérols (plus)

Lien entre aliments AB et santé ?

3. Santé vs aliments «conventionnels» ?

Troubles de la reproduction ?

Cohortes (Norvège et Hollande)

Pré-éclampsie : Pas d'effet tous aliments, HR=0.76 (légumes)

(MoBa, Torjusen et al 2014)

Hypospadias : HR=0,42 (74 garçons)

(Christensen et al 2013 ; MoBa Brantsaeter et al 2016)

Cryptorchidie : Pas d'effet (151 garçons)

(MoBa Brantsaeter et al 2016)

Atopie (eczéma et sifflements): HR=0.64 (produits laitiers)

(Koala NL Kummeling et al 2008)

Cancers ?

Une seule étude (Million women study UK, Bradbury et al 2014)

Lien entre aliments AB et santé ?

Cohorte (n=623 000 femmes)

Exposition ?

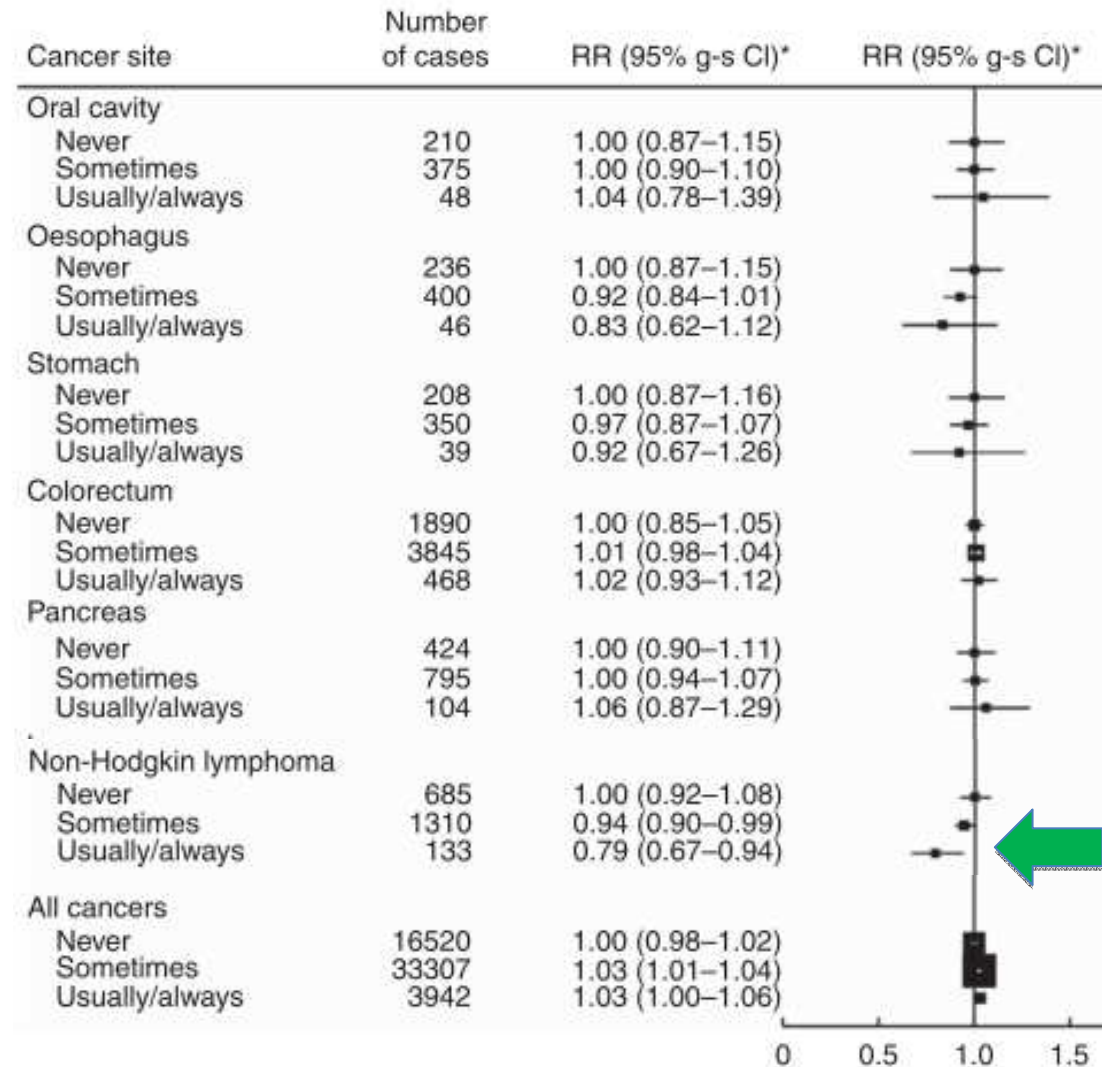
Une seule question !

Jamais: 30%

Qqfois: 63%

Souvent-Toujours: 7%

Suivi sur 9 ans (54 000 cancers)
(Inclusion: 1996-2001)



Agents classés cancérigènes avérés (n=119) par le Centre International de Recherche sur le Cancer

Habitudes de vie	Pesticides	Médicaments	Expo professionnelle	Autres
-Tabac actif -Tabac passif -Alcool -AFB1 -Viande transformée	-Dérivés de l'arsenic -Lindane	- Cyclophosphamide - Tamoxiphene - Etoposide - DES ...	- Formaldéhyde - Benzopyrene - Benzene - Trichloroéthylène - Pentachlorophenol - Amiante - PCB - Silice - Poussière de bois - Peintre - Chrome VI ...	- Gaz diesel - V Hep B, C - HPV - VIH - Helic. Pylori - UV naturels - UV artificiels - Ray X - Radon - Radium ...

Décès par cancers dans le Monde par année ?

Tabac=1 Million / alcool=600 000 / Pollution air =200 000

Viande = 50 000

Source : CIRC

Notions d'épigénétique

et

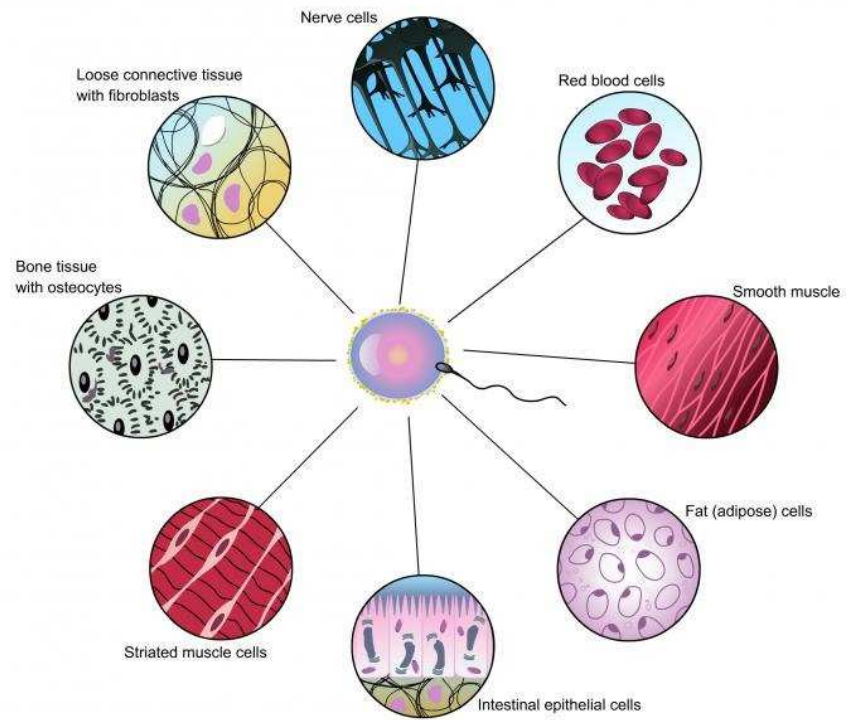
Application à l'épidémiologie moléculaire

Dr Matthieu Meryet-Figuere
UMR Inserm 1086 Anticipe

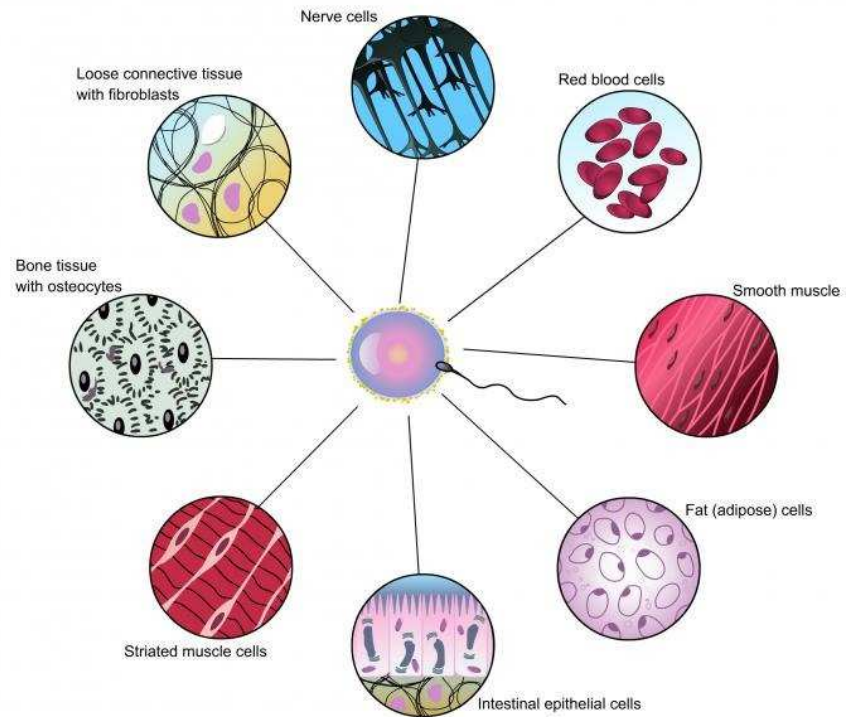
m.meryet-figuiere@baclesse.unicancer.fr



Plusieurs centaines de types cellulaires dans l'organisme

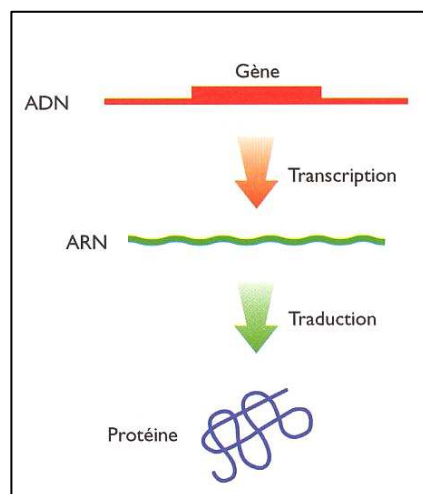


Plusieurs centaines de types cellulaires dans l'organisme

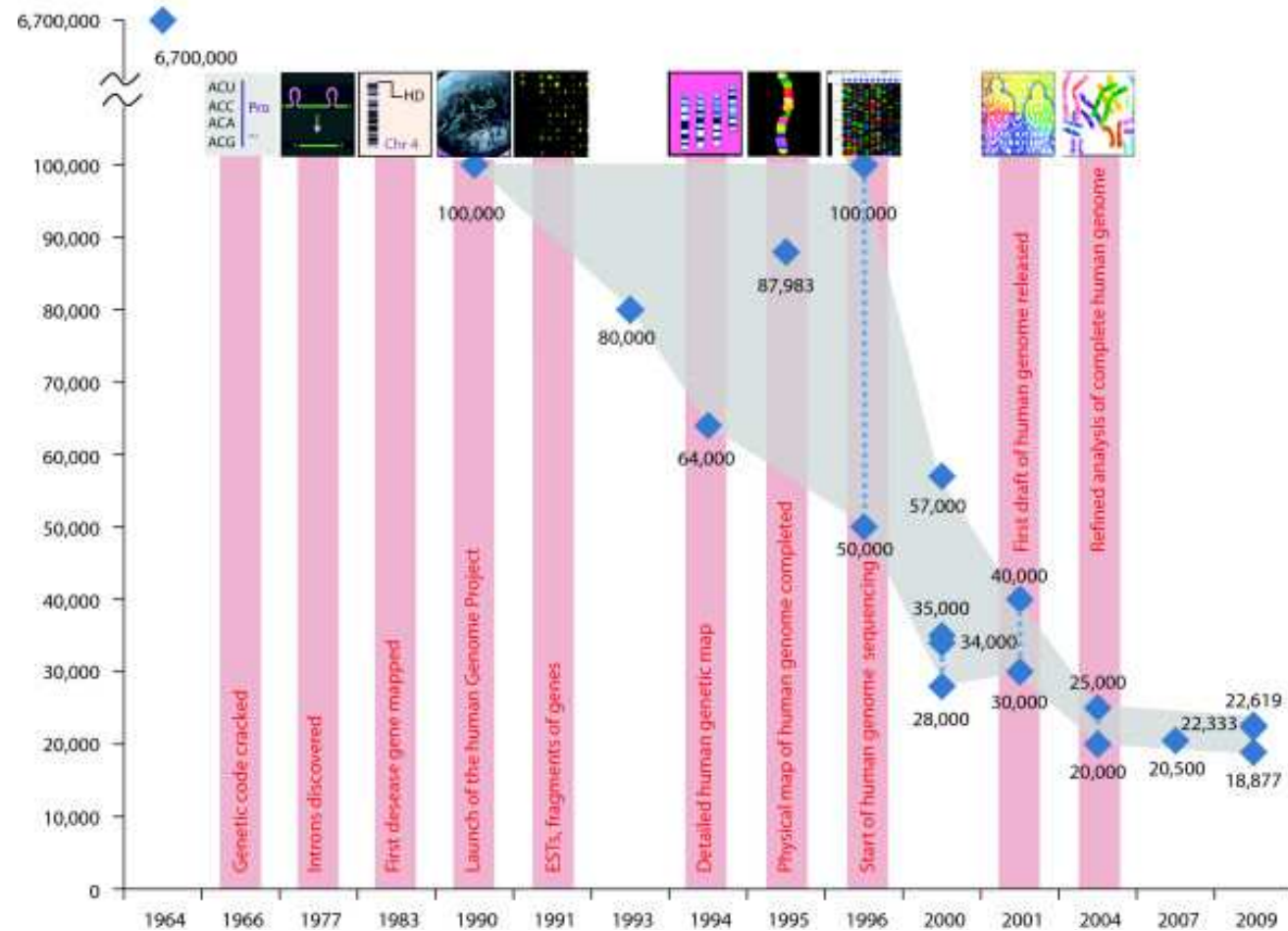
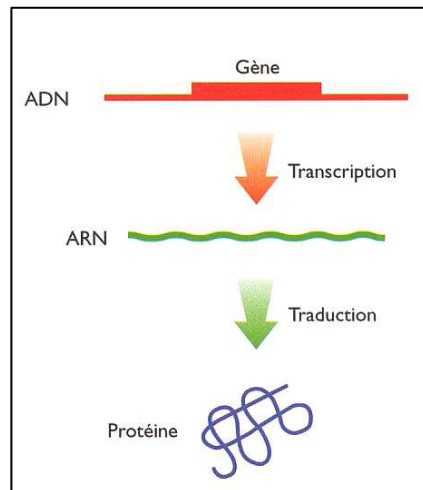


Et pourtant un génome unique





Le génome humain: combien de gènes?



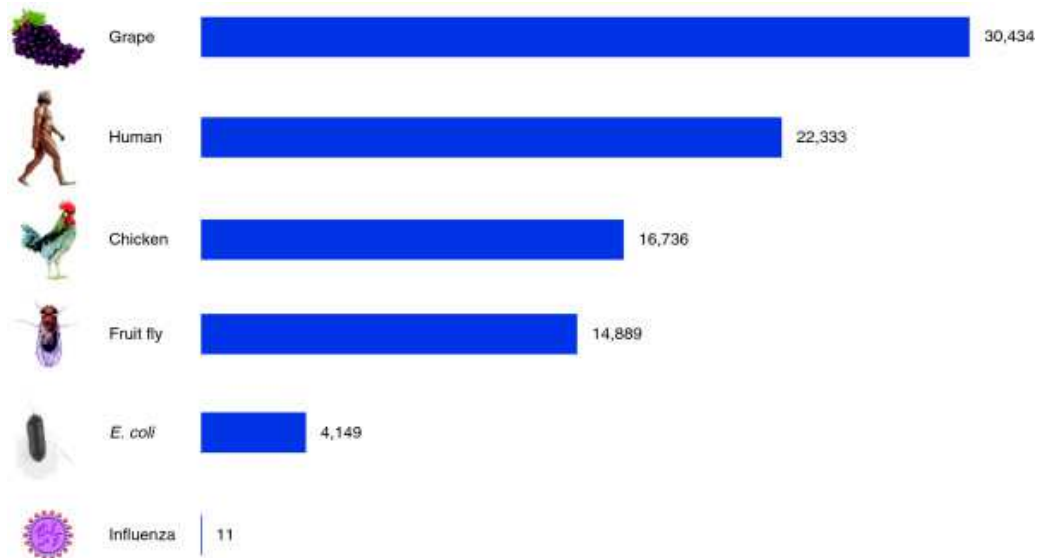
Finishing the euchromatic sequence of the human genome

International Human Genome Sequencing Consortium*



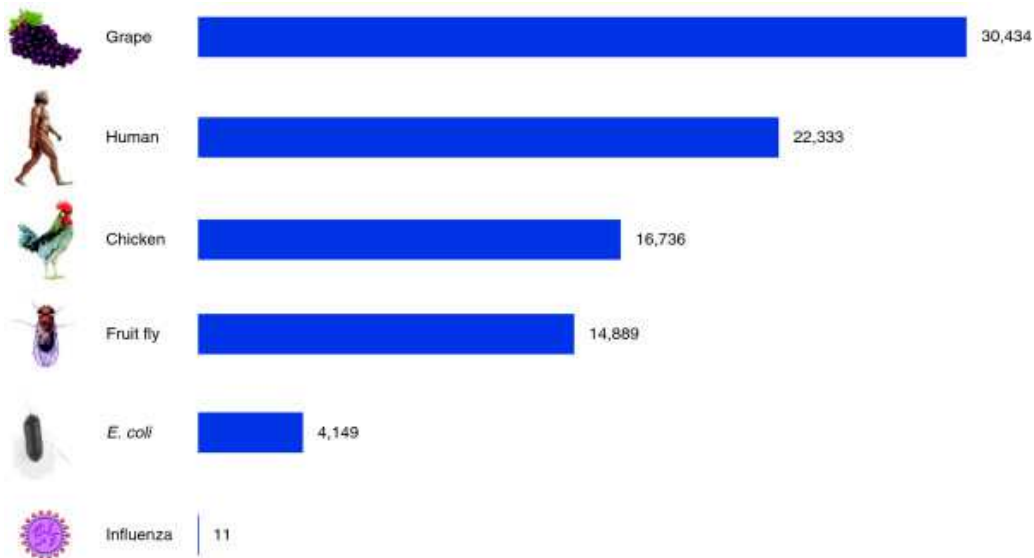
Finishing the euchromatic sequence of the human genome

International Human Genome Sequencing Consortium*

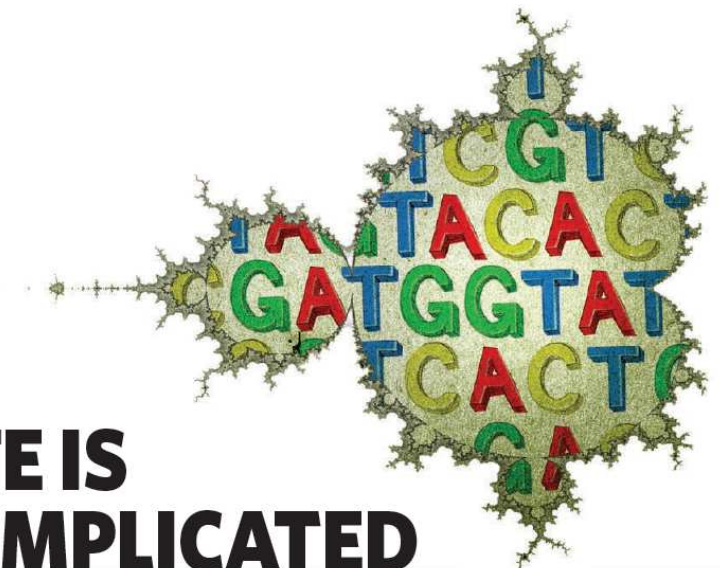


Finishing the euchromatic sequence of the human genome

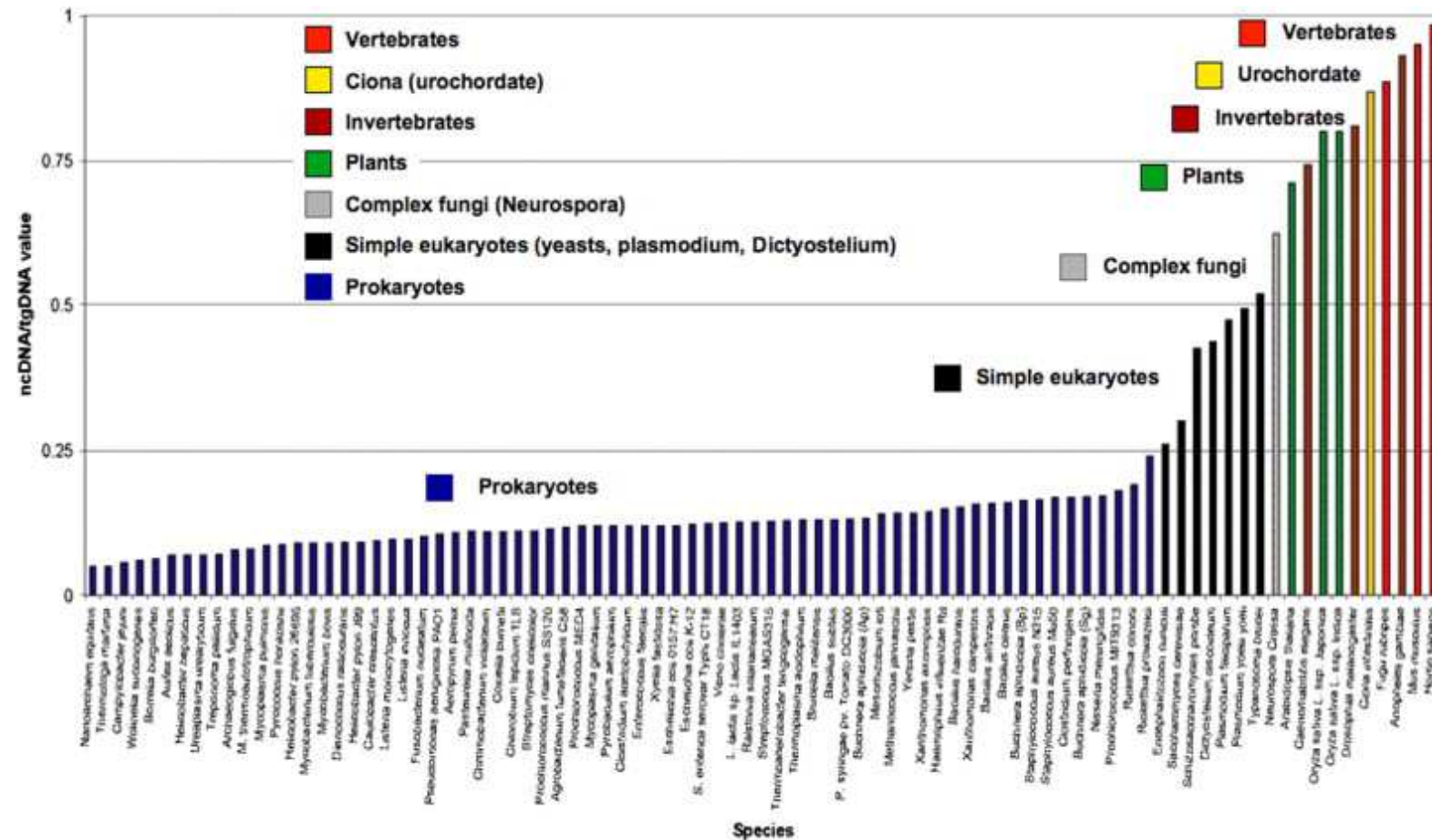
International Human Genome Sequencing Consortium*



**LIFE IS
COMPLICATED**



La complexité des organismes n'est pas liée au nombre de gènes

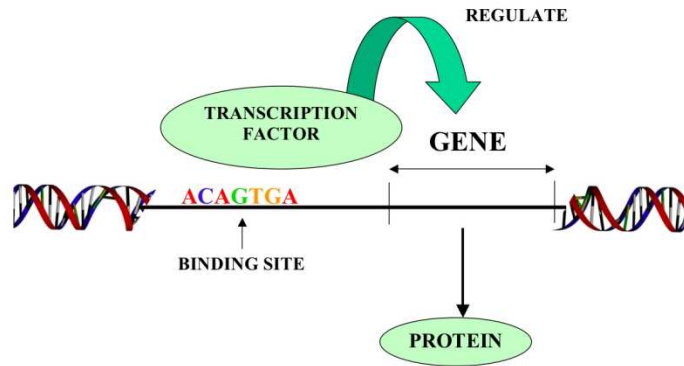


**L'épigénétique est l'étude des changements stables et héritables
de l'expression des gènes au cours des divisions cellulaires
sans modification de la séquence primaire de l'ADN**

Phénomènes soumis à régulation épigénétique

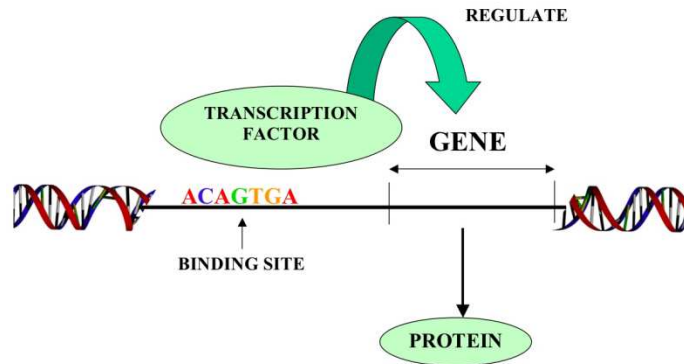
- Inactivation du chromosome X
 - *Inactivation au hasard de l'un des chromosomes X établissant une compensation du dosage génique entre femelles XX et mâles XY (mammifères placentaires)*
- expression génique tissu-spécifique
 - *Développement et différenciation cellulaire*

Qu'est-ce qui détermine si un gène s'exprime ou pas?



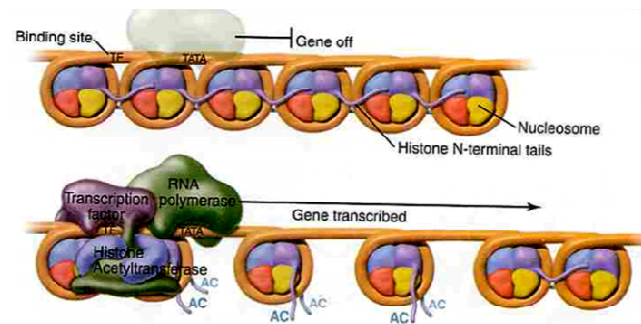
- Ce modèle simple ne suffit pas à expliquer la complexité de la régulation de l'expression des gènes

Qu'est-ce qui détermine si un gène s'exprime ou pas?

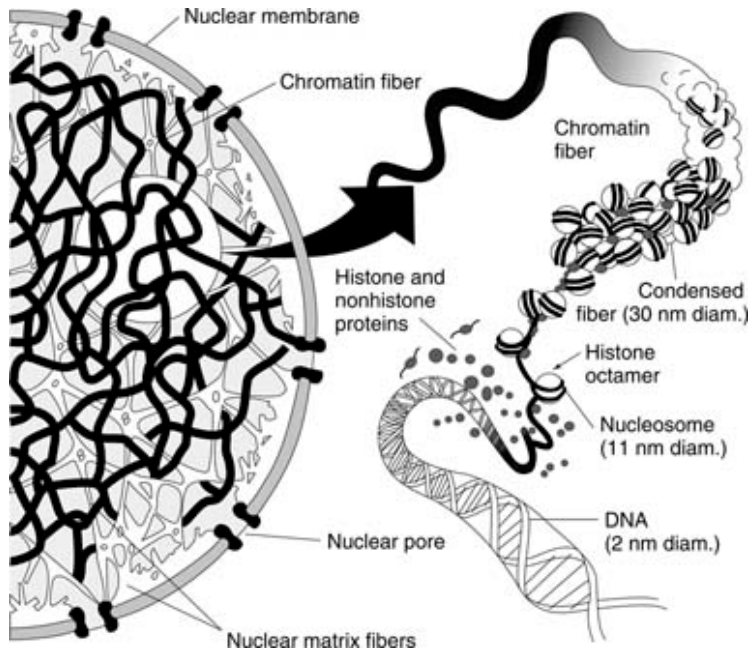
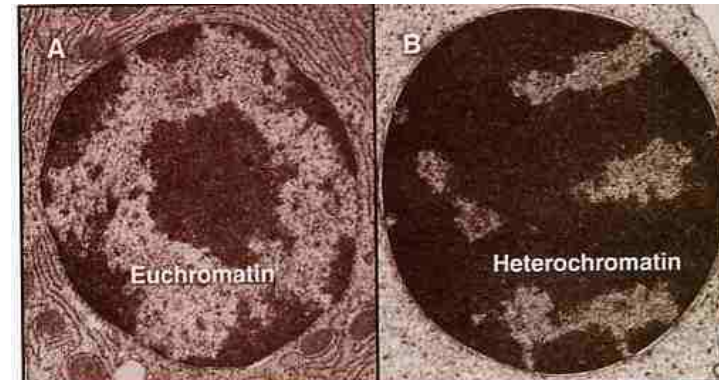
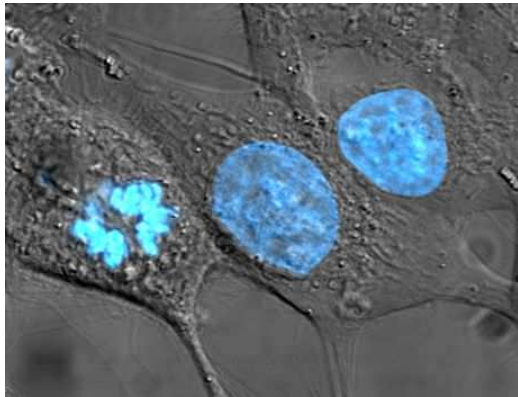


- Ce modèle simple ne suffit pas à expliquer la complexité de la régulation de l'expression des gènes

- L'accessibilité d'un gène à la machinerie de transcription est un prérequis à son expression



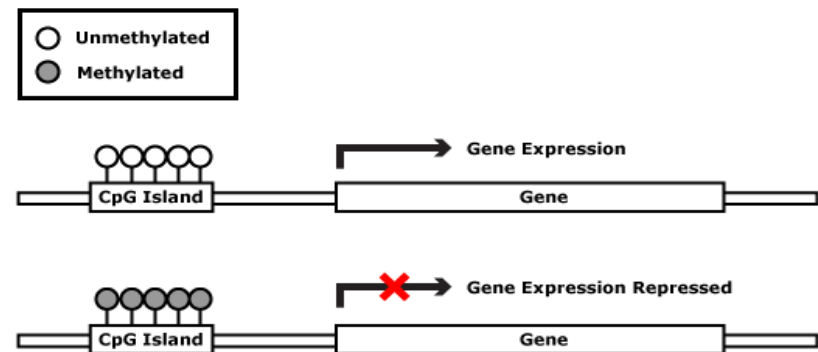
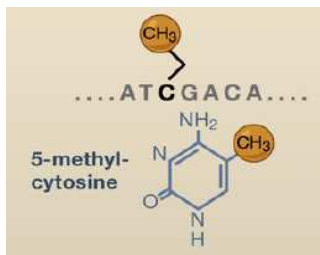
Le degré d'organisation et de compactage de la chromatine au sein du noyau n'est pas homogène



- Les machines protéiques impliquées dans l'expression des gènes doivent avoir accès à la bonne région de l'ADN et au bon moment

Le degré d'organisation et de compactage de la chromatine est sous l'influence de nombreux facteurs

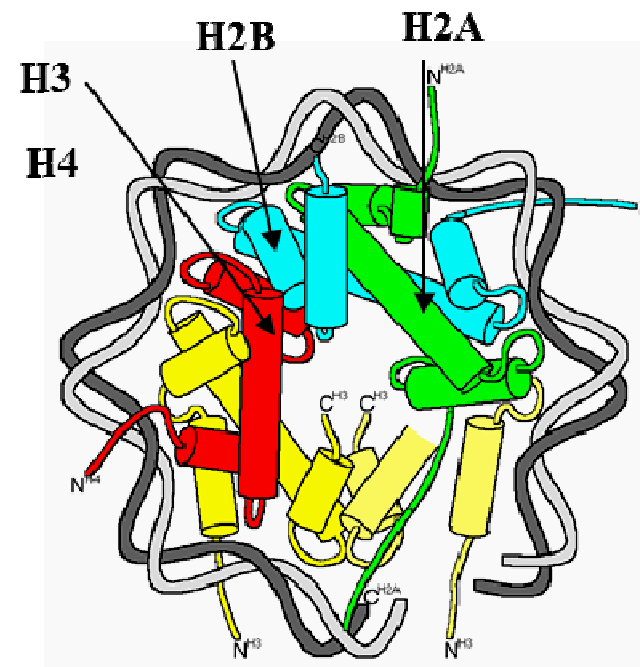
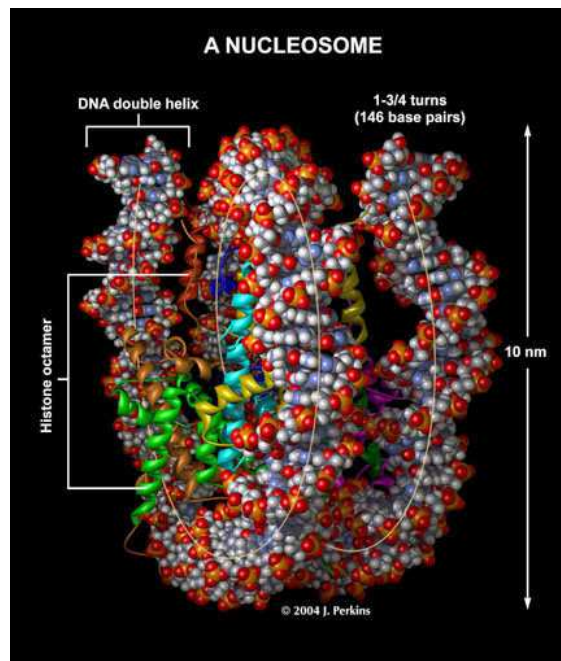
- Méthylation de l'ADN



- Chez les vertébrés, ~60 % des gènes contiennent de courtes régions riches en CpG (« CpG islands ») , le reste du génome étant pauvre en CpG

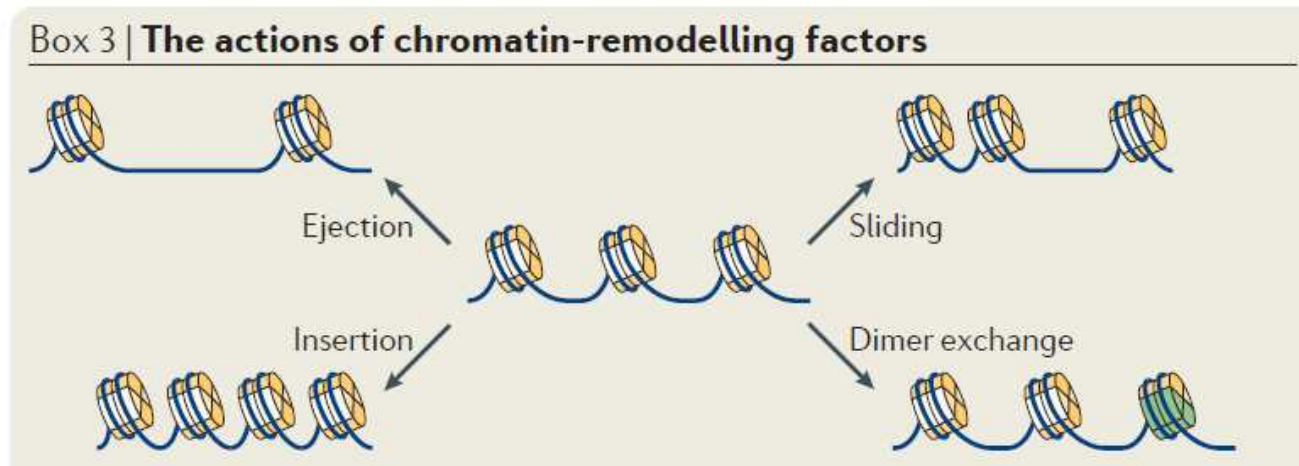
Le degré d'organisation et de compactage de la chromatine est sous l'influence de nombreux facteurs

- Nucléosome: enroulement de ~ 147 paires de bases d'ADN autour d'un octamère d'histones



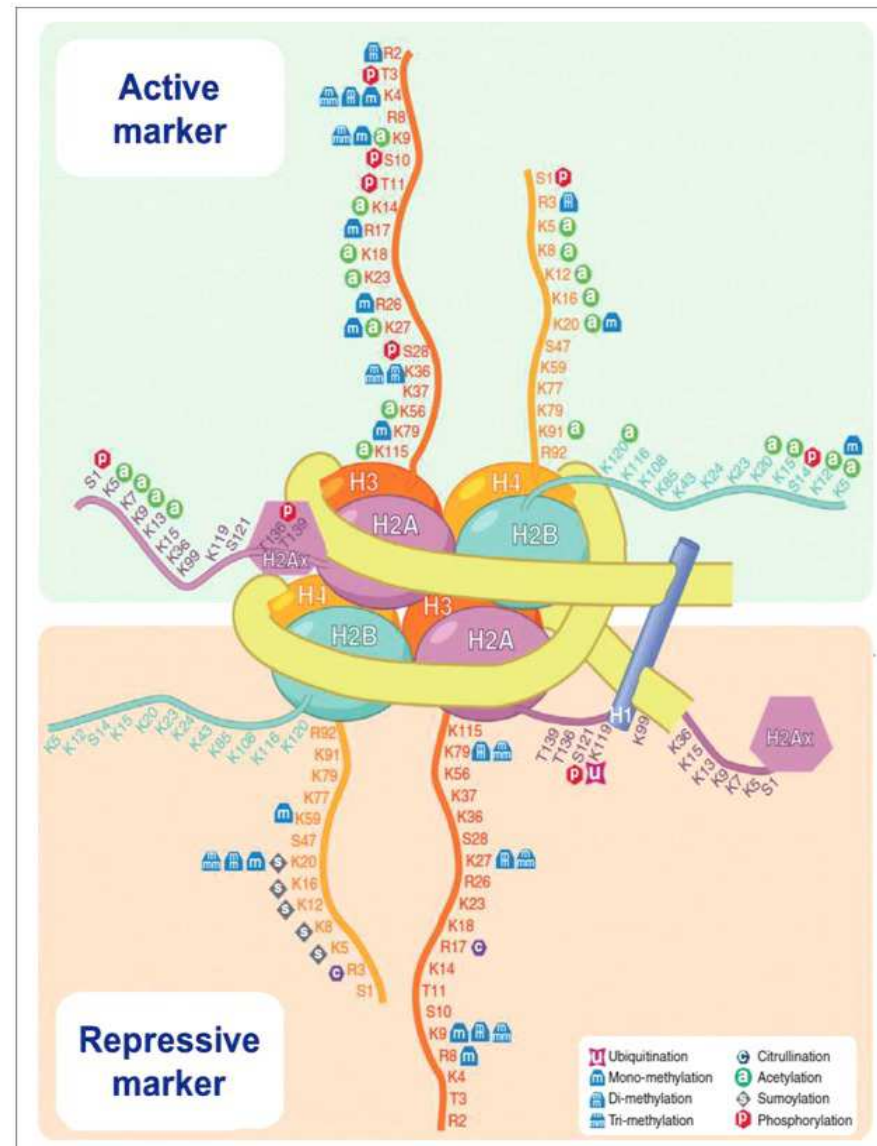
Le degré d'organisation et de compactage de la chromatine est sous l'influence de nombreux facteurs

- Remodelage de la chromatine



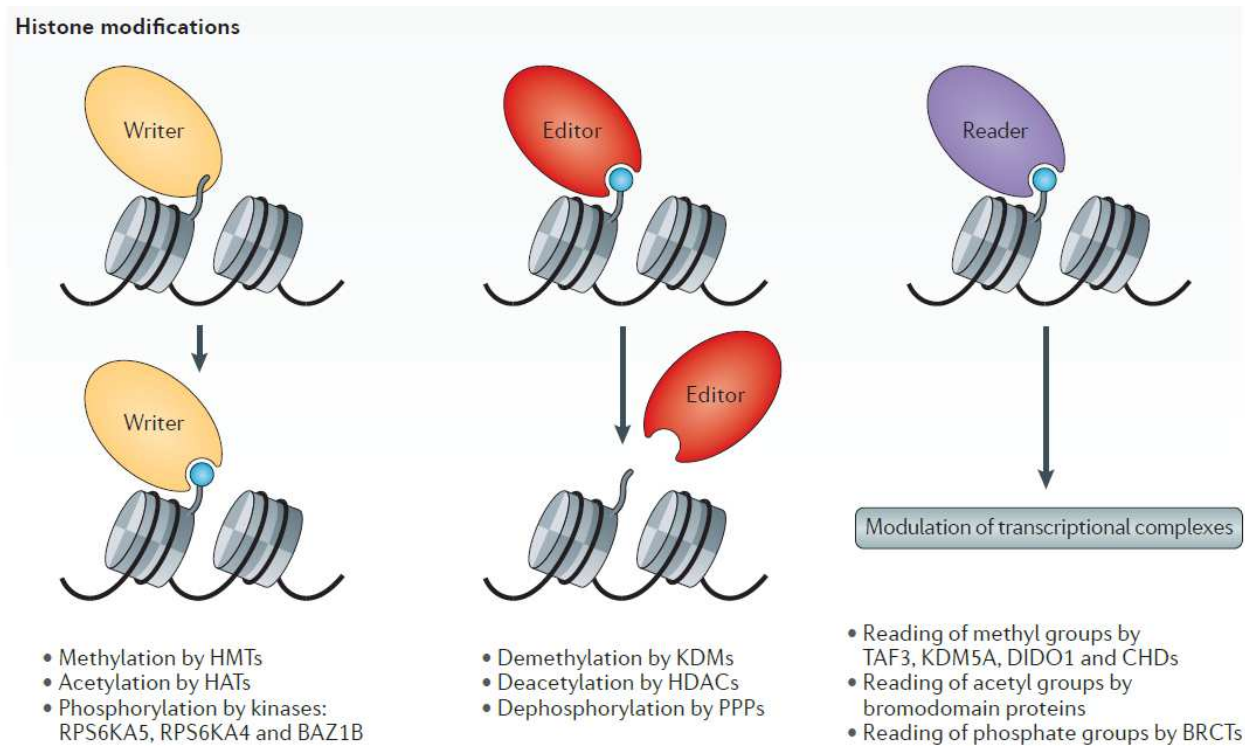
Le degré d'organisation et de compactage de la chromatine est sous l'influence de nombreux facteurs

- Les modifications chimiques sur les histones

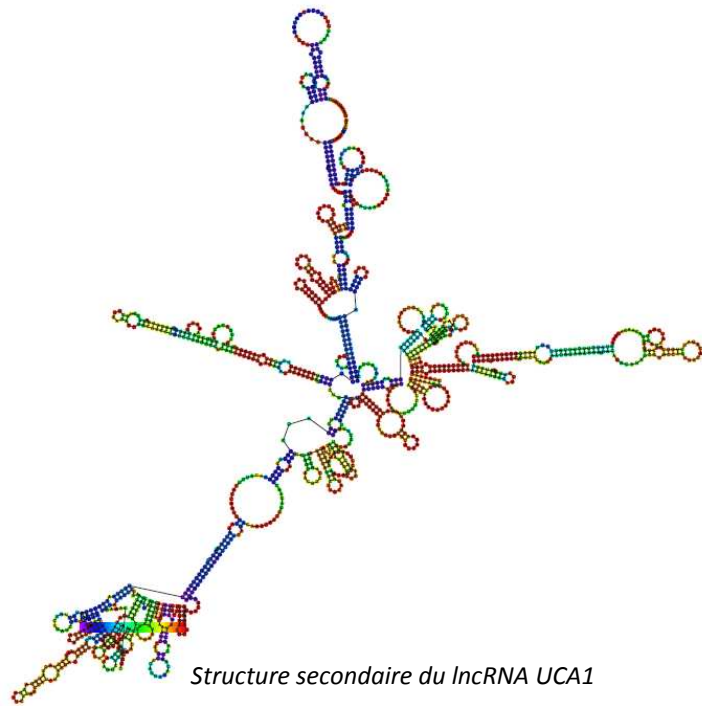


Le degré d'organisation et de compactage de la chromatine est sous l'influence de nombreux facteurs

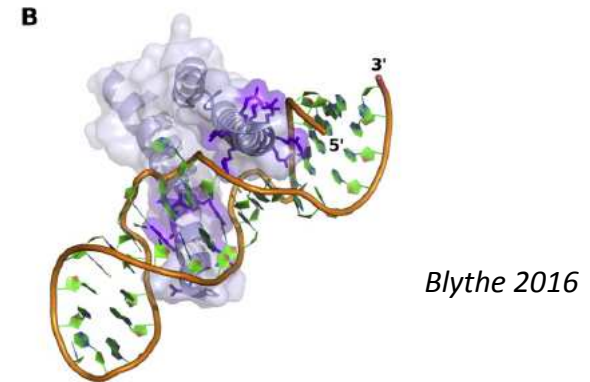
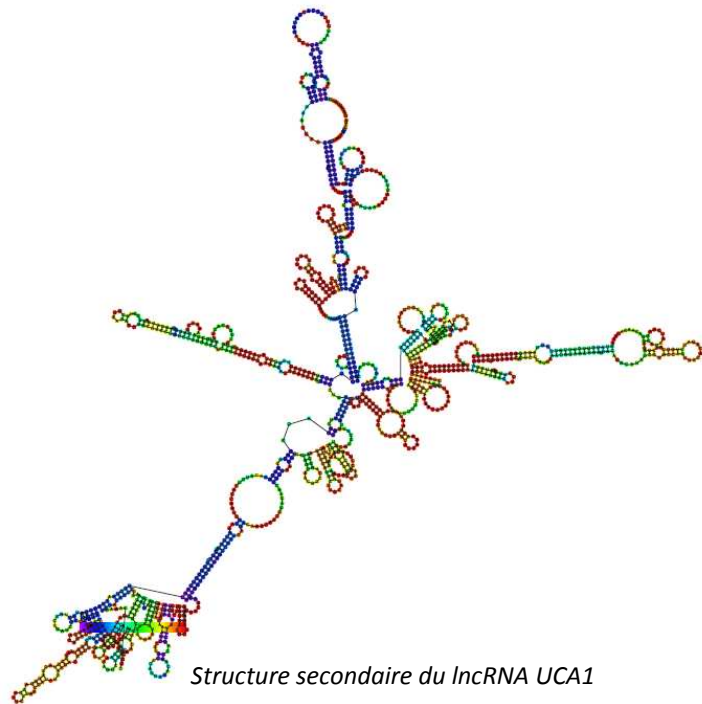
- Différents types de protéines sont capables d'ajouter, d'enlever ou de reconnaître les modifications chimiques sur les histones



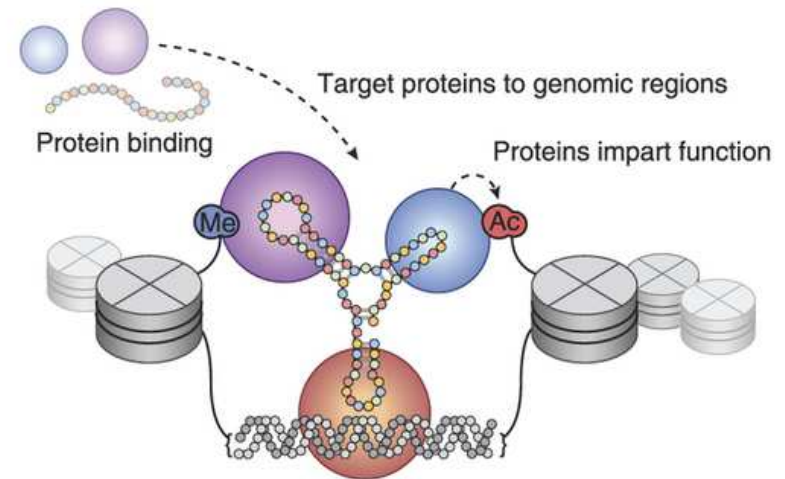
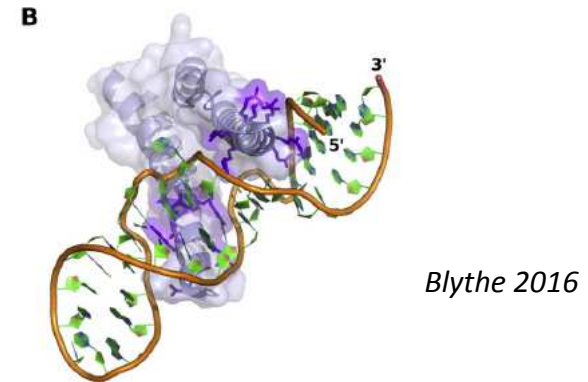
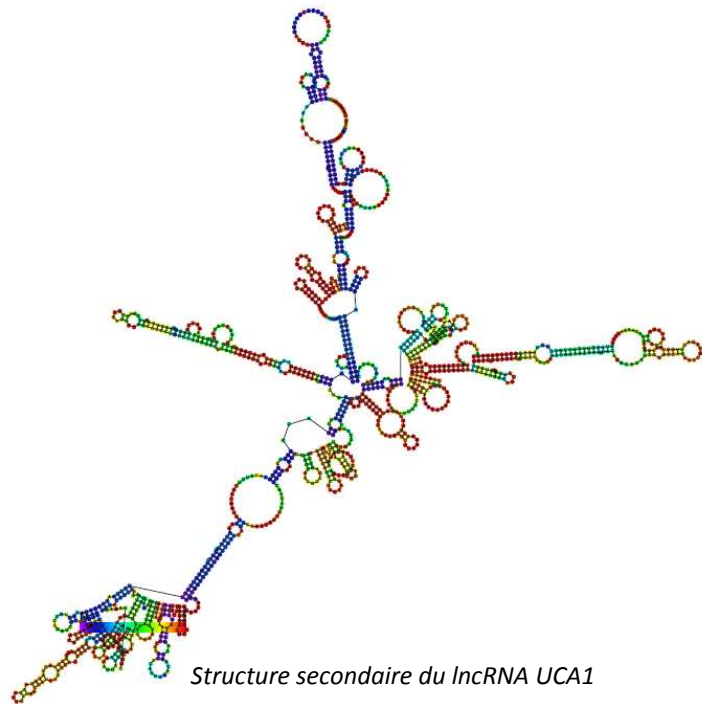
Les « longs ARNs non-codants »: un intermédiaire essentiel des mécanismes épigénétiques



Les « longs ARNs non-codants »: un intermédiaire essentiel des mécanismes épigénétiques

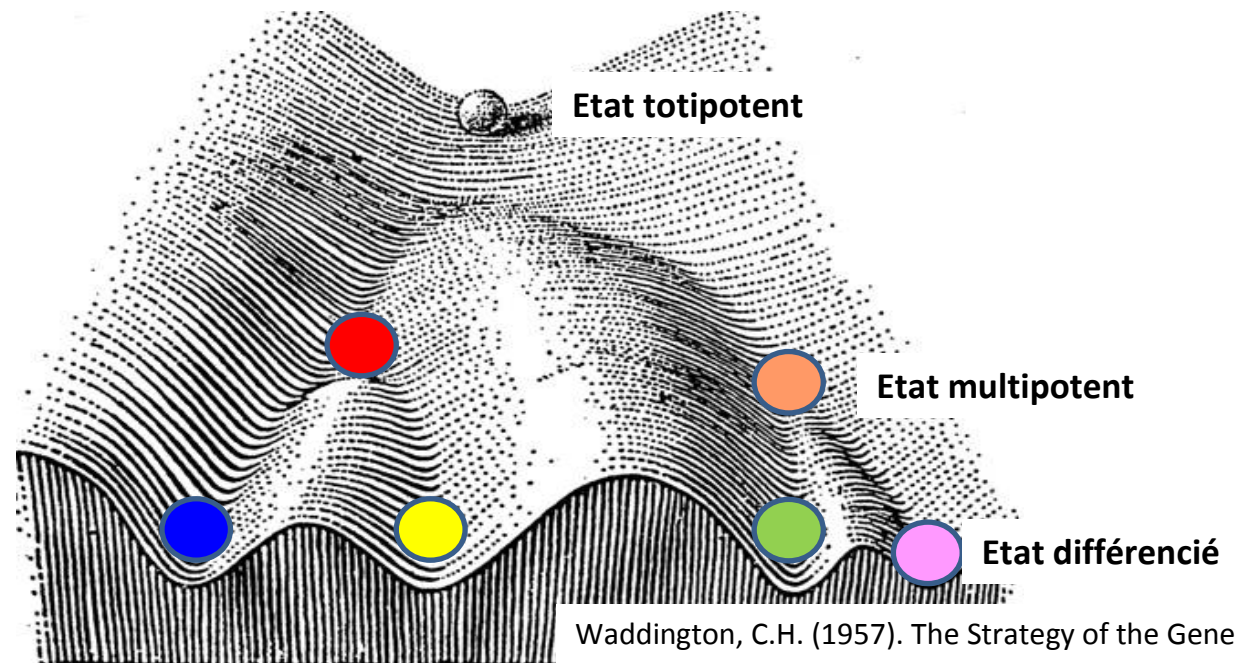


Les « longs ARNs non-codants »: un intermédiaire essentiel des mécanismes épigénétiques



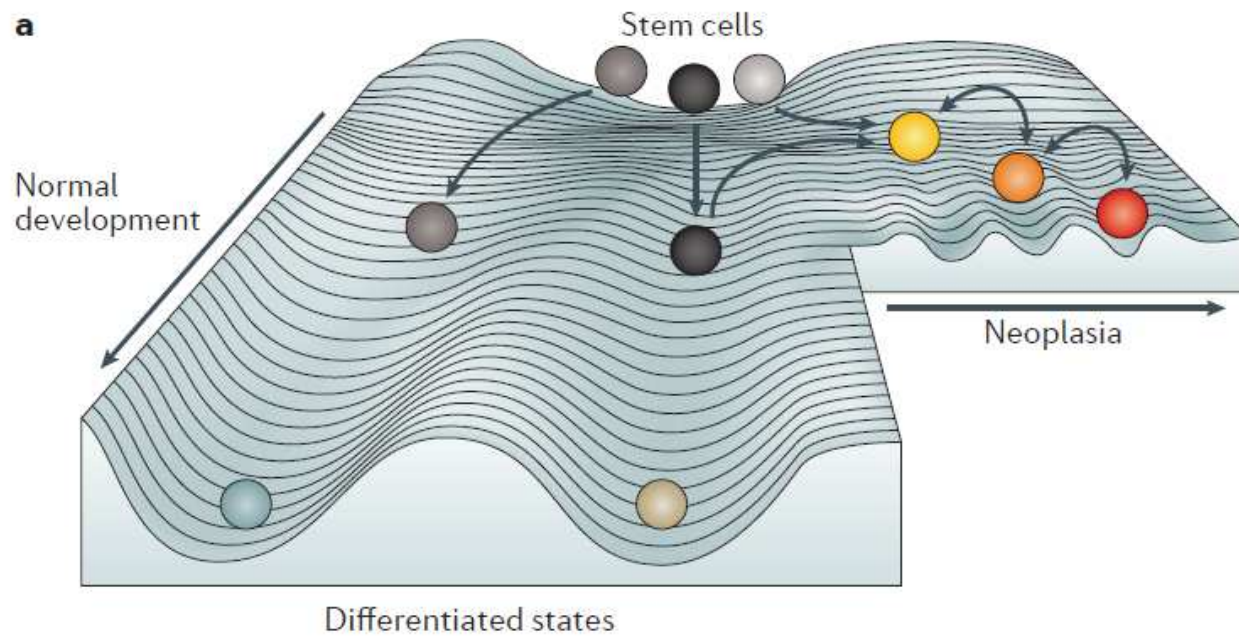
Développement embryonnaire : la métaphore du paysage épigénétique de Waddington « Epigenetic landscape »

- « ...si l'on compare l'élaboration d'un être vivant à la construction d'une maison, les gènes permettent la synthèse des briques (...) mais l'agencement de ces briques, le nombre de briques à fabriquer à un moment donné ne sont pas le ressort du code génétique et dépendent de processus cellulaires interactifs. »

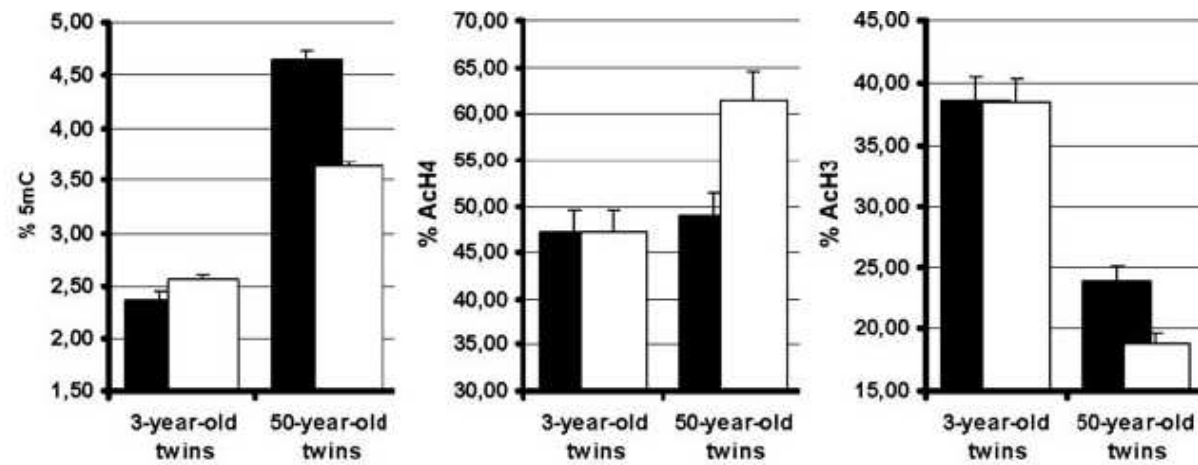


Défaillances de la machinerie épigénétique et cancer

- On observe dans les cancers l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs au niveau épigénétique



L'épigénome reste dynamique au cours de la vie



On note de manière générale une influence importante de l'environnement sur l'épigénome (mode de vie, exposition à des polluants... etc)

Table 3. adjusted associations between specific pesticide exposure (categories of lifetime days) with a significant dose–response relationship and LINE-1 methylation in the AHS

Functional class	Chemical class	Pesticide		N	β (SE)	P-value	p_{trend}
Positive associations							
Herbicides	Imidazolinone herbicides	Imazethapyr	None	389	Ref	–	
			Low	90	0.47 (0.30)	0.11	
			High	82	0.81 (0.32)	0.01	0.01
Insecticides	Cyclodiene insecticides	Heptachlor ^a	None	492	Ref	–	
			Low	35	0.40 (0.45)	0.37	
			High	34	1.00 (0.46)	0.03	0.03
Insecticides	Phenyl organothiophosphate insecticides	Fenthion	None	533	Ref	–	
			Low	16	0.97 (0.65)	0.14	
			High	12	1.38 (0.75)	0.07	0.04
Herbicides	Thiocarbamate herbicides	Butylate	None	398	Ref	–	
			Low	104	0.35 (0.28)	0.21	
			High	59	0.75 (0.36)	0.04	0.04
Herbicides	Thiocarbamate herbicides	EPTC	None	490	Ref	–	
			Low	36	0.60 (0.44)	0.17	
			High	35	0.83 (0.45)	0.06	0.05
Inverse associations							
Insecticides	Carbamate insecticides	Carbaryl	None	247	Ref	–	
			Low	172	–0.08 (0.25)	0.76	
			High	142	–0.85 (0.28)	<0.01	<0.01
Herbicides	Quaternary ammonium herbicides	Paraquat	None	422	Ref	–	
			Low	74	–0.48 (0.32)	0.14	
			High	65	–0.88 (0.34)	0.01	0.01
Insecticides	Cyclodiene insecticides	Chlordane ^a	None	423	Ref	–	
			Low	88	–0.52 (0.32)	0.09	
			High	50	–0.80 (0.39)	0.04	0.02

Pesticides were considered for inclusion into the table if they were found to be significant in the ever/never analyses and the P-test for trend was ≤ 0.05 .

Dieldrin was not evaluated for lifetime days of application due to small cell counts (<20 non-zero values).

Models adjusted for: age at blood draw, race, and alcohol frequency per week in the year prior to Phase 1.

*Bolded P-values indicate $P \leq 0.05$.

SE, Standard Error; EPTC, S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate.

^aPesticide was banned, no longer used on or phased out prior to end of the last follow-up period. Source: <https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=chemicalsearch:1>.

On note de manière générale une influence importante de l'environnement sur l'épigénome (mode de vie, exposition à des polluants... etc)

Table 3. adjusted associations between specific pesticide exposure (categories of lifetime days) with a significant dose-response relationship and LINE-1 methylation in the AHS

Functional class	Chemical class	Pesticide		N	β (SE)	P-value	p_{trend}
Positive associations							
Herbicides	Imidazolinone herbicides	Imazethapyr	None	389	Ref	–	
			Low	90	0.47 (0.30)	0.11	
			High	82	0.81 (0.32)	0.01	0.01
Insecticides	Cyclodiene insecticides	Heptachlor ^a	None	492	Ref	–	
			Low	35	0.40 (0.45)	0.37	
			High	34	1.00 (0.46)	0.03	0.03
Insecticides	Phenyl organothiophosphate insecticides	Fenthion	None	533	Ref	–	
			Low	16	0.97 (0.65)	0.14	
			High	12	1.38 (0.75)	0.07	0.04
Herbicides	Thiocarbamate herbicides	Butylate	None	398	Ref	–	
			Low	104	0.35 (0.28)	0.21	
			High	59	0.75 (0.36)	0.04	0.04
Herbicides	Thiocarbamate herbicides	EPTC	None	490	Ref	–	
			Low	36	0.60 (0.44)	0.17	
			High	35	0.83 (0.45)	0.06	0.05
Inverse associations							
Insecticides	Carbamate insecticides	Carbaryl	None	247	Ref	–	
			Low	172	–0.08 (0.25)	0.76	
			High	142	–0.85 (0.28)	<0.01	<0.01
Herbicides	Quaternary ammonium herbicides	Paraquat	None	422	Ref	–	
			Low	74	–0.48 (0.32)	0.14	
			High	65	–0.88 (0.34)	0.01	0.01
Insecticides	Cyclodiene insecticides	Chlordane ^a	None	423	Ref	–	
			Low	88	–0.52 (0.32)	0.09	
			High	50	–0.80 (0.39)	0.04	0.02

Pesticides were considered for inclusion into the table if they were found to be significant in the ever/never analyses and the P-test for trend was ≤ 0.05 .

Dieldrin was not evaluated for lifetime days of application due to small cell counts (<20 non-zero values).

Models adjusted for: age at blood draw, race, and alcohol frequency per week in the year prior to Phase 1.

*Bolded P-values indicate $P \leq 0.05$.

SE, Standard Error; EPTC, S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate.

^aPesticide was banned, no longer used on or phased out prior to end of the last follow-up period. Source: <https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/?p=chemicalsearch:1>.

Etude des effets des expositions professionnelles agricoles

- Dommages à l'ADN
- **Modifications épigénétiques** : niveau global de méthylation de l'ADN par mesure du pourcentage de Cytosine méthylée (CpG)

Deux contextes agricoles :

- **Grandes cultures/élevages bovins**

Prélèvements effectués au sein de la cohorte EPIBIO97 à l'inclusion (795 prélèvements) et lors du suivi à 10 ans (300 prélèvements)

- **Maraîchage**

Biothèque en cours de constitution : des prélèvements seront effectués sur 200 exploitations issues d'AGRICAN

Dans le futur: possible mise en place d'études plus approfondies, visant notamment à identifier précisément les gènes impactés

Merci de votre attention

Questions?



Cancer et environnement : où en est-on ?

Exposition (du patient) aux rayonnements ionisants lors des examens d'imagerie médicale : données épidémiologiques

Etat des lieux

Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2012

44% avec au moins un acte diagnostique (RXC, TDM, MN, RXI (données EGB))

81 millions d'actes diagnostiques

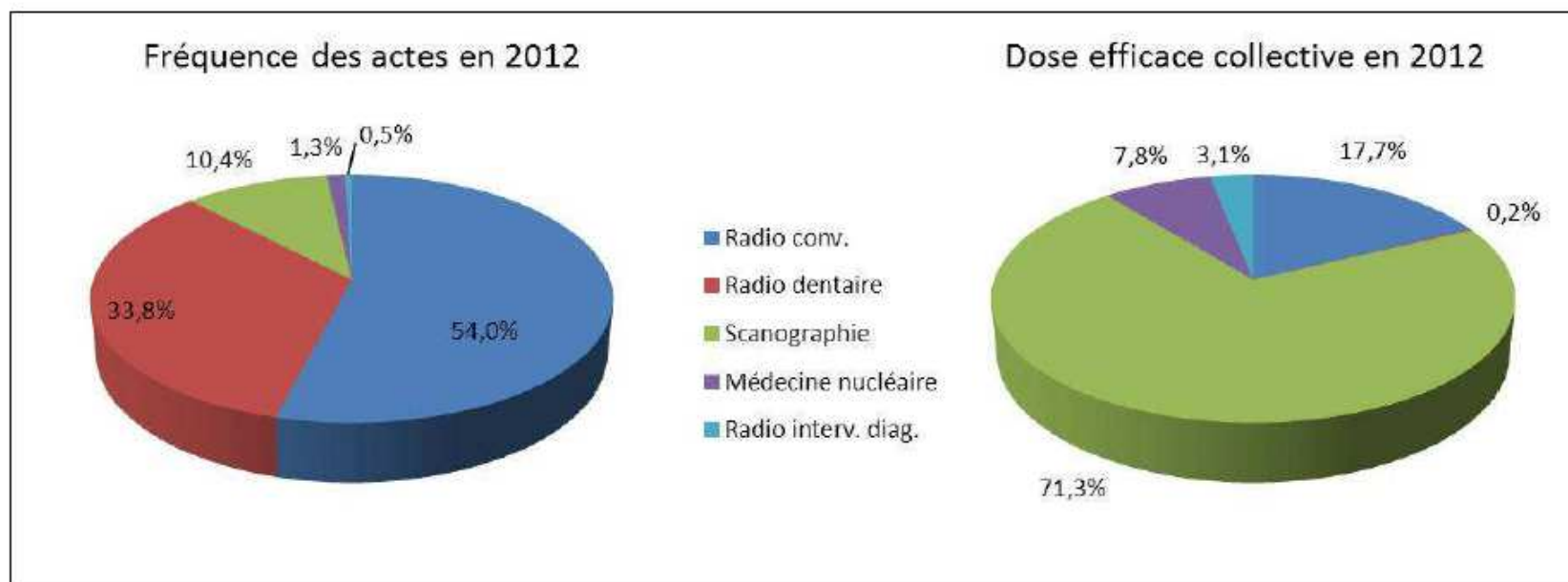


Figure 2 - Répartition de la fréquence des actes et de la dose efficace collective par type d'exploration diagnostique, France entière, 2012.

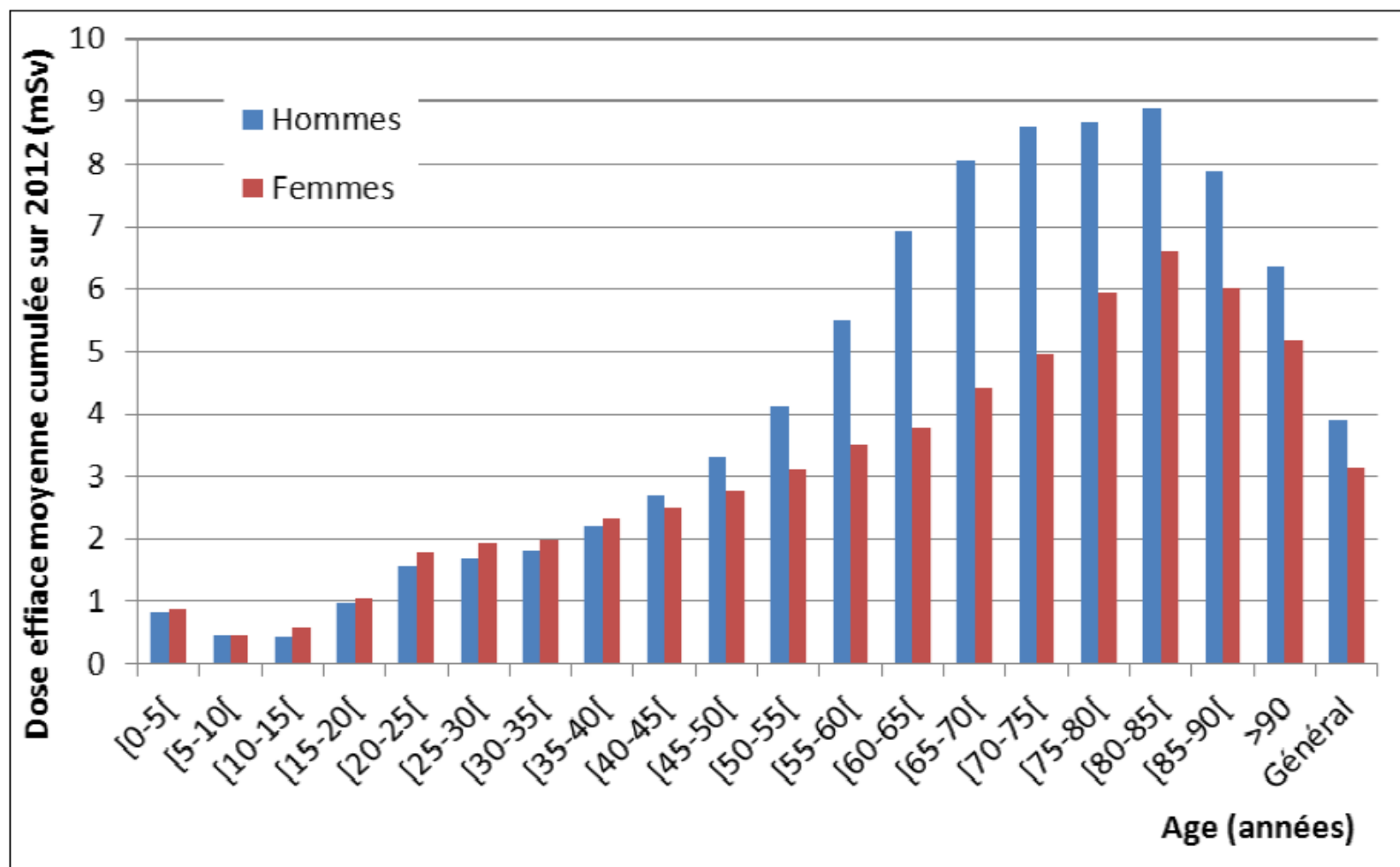


Figure 17 - Dose efficace moyenne annuelle chez les 44 % de bénéficiaires ayant eu au moins un acte diagnostique (dentaire inclus) en 2012, selon le sexe et l'âge.

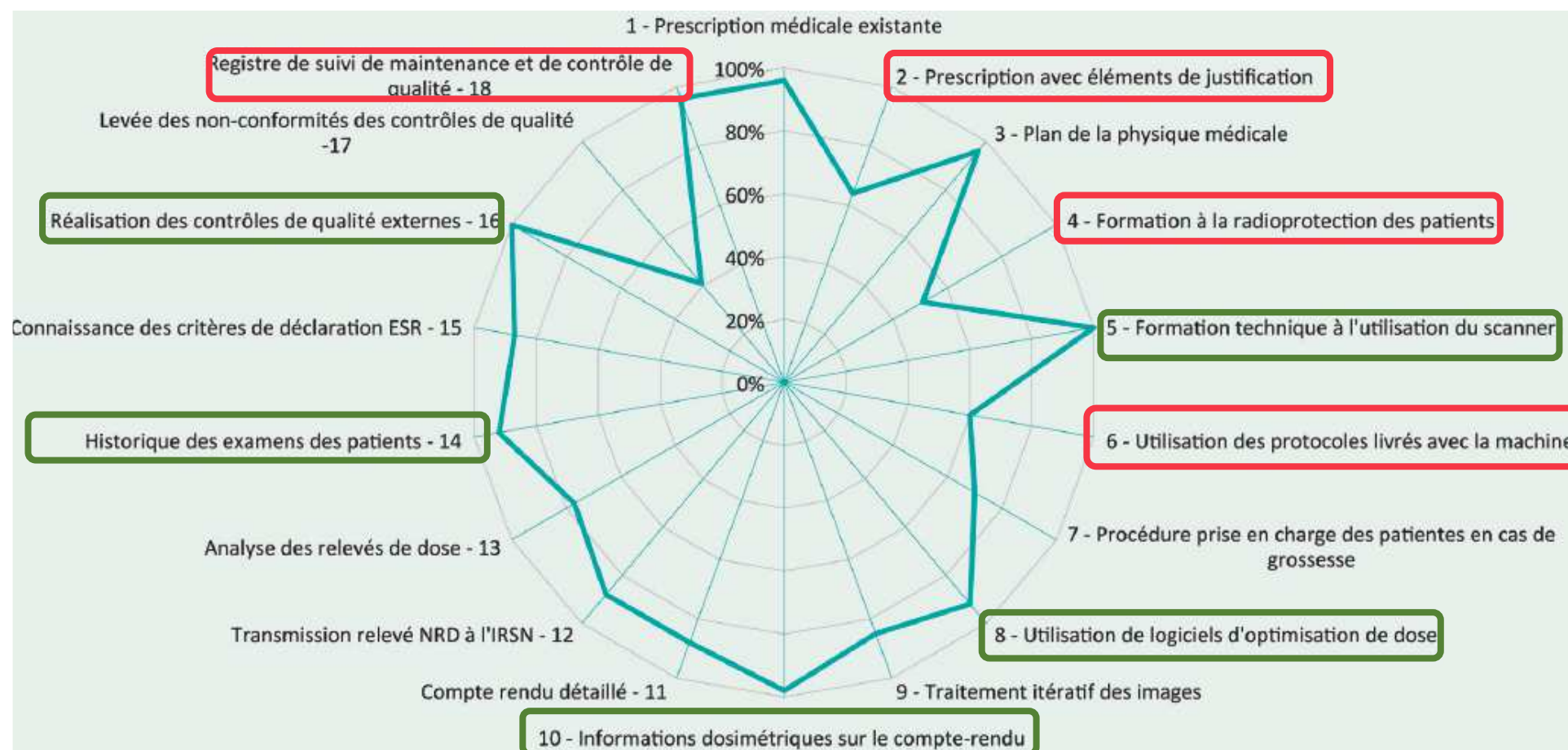
➔ **Justification** et **optimisation** ?

MAÎTRISE DES DOSES DÉLIVRÉES AUX PATIENTS EN IMAGERIE MÉDICALE

Bilan d'avancement du programme d'actions recommandées par l'ASN
Janvier 2015

- ◇ La survenue possible de cancers radio-induits liée à la multiplication des examens radiologiques (scanographie notamment), pour une même personne, associée à des doses cumulées non optimisées. Des études épidémiologiques récentes^{1,2}, publiées en 2012 et 2013, montrent une augmentation du risque de cancers avec la dose délivrée lors d'examens de scanographie et plus particulièrement en pédiatrie et chez les adolescents. D'autres publications indiquent que de l'ordre de 20 % à 50 % des actes de scanographie seraient inutiles³ par ailleurs ;

Bilan inspections ASN 2016 en scanographie



Canadian Medical Education Journal

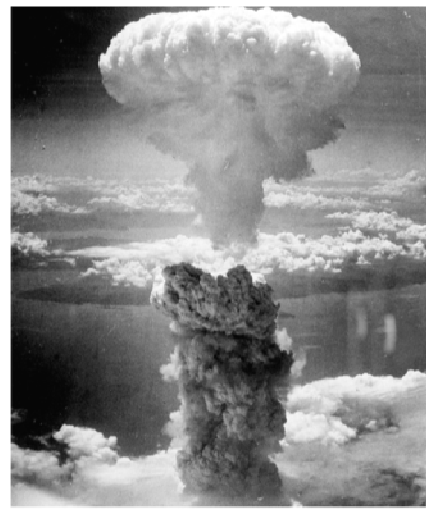
Major Contributions

Senior medical students' awareness of radiation risks from common diagnostic imaging examinations

Elena Scali,¹ John Mayo,¹ Savvas Nicolaou,¹ Michael Kozoriz,¹ Silvia Chang¹

	% underestimate	% correct	% overestimate
Abdominal x-ray	91	3	5
CT abdomen and pelvis	24	77	0
Abdominal ultrasound	0	100	0
Spine MRI	0	96	2
V/Q scan	44	46	9
Bone scan	90	10	0

Effets des RI ?



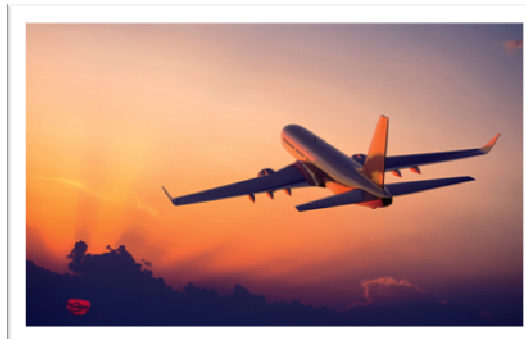
Life Span Study (94 000 survivants et 27 000 non exposés)



Mineurs d'uranium

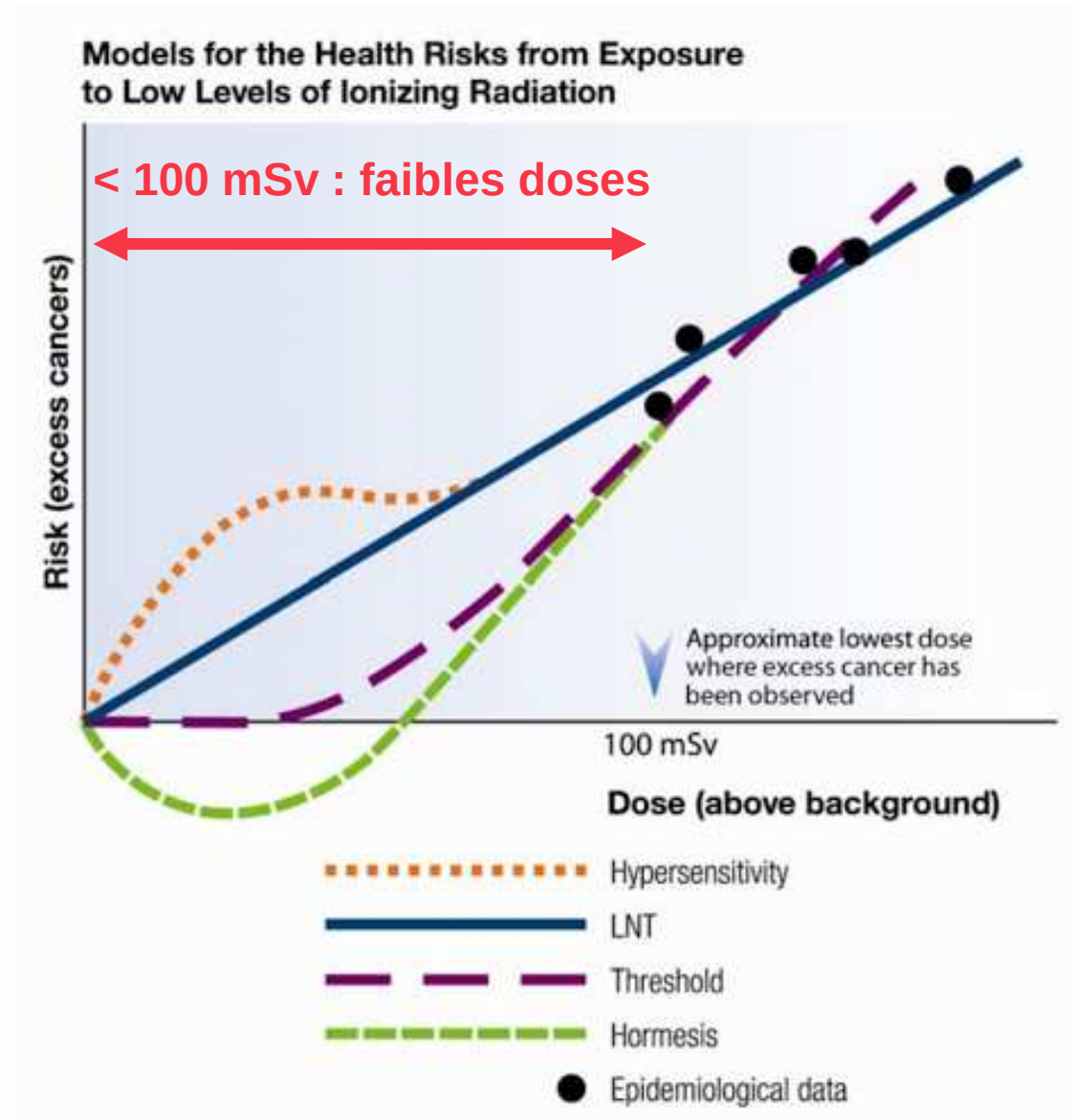


INWORKS (308 297 travailleurs Fr-US-UK)
Dose moyenne vie entière : 24 mSv (+/-65)
Exposition chronique – suivi moyen 27 ans



Modèle linéaire sans seuil

Figure 1: Radiation Risk Models



Radiation Risk Assessment Tool - Lifetime Cancer Risk from Ionizing Radiation

[HOME](#)[ABOUT](#)[TUTORIALS \[PDF – 2 MB\]](#)

RadRAT version 4.1.1

Enter the inputs in the form below or [upload an input file](#).

Demographic Information

Gender:	---
Birth Year:	
Population: ?	France 2003-2007

Exposure Information

An exposure event may result in doses to one or more organs. All doses associated with the same event should be indicated by entering the same number in the "Exposure Event" column and the same year in the "Exposure Year" column. Refer to [Guidance for Entering Exposure Information](#).

Each organ dose may be entered as a value with no related uncertainty by selecting "Fixed Value" from the Distribution Type menu and typing the value into the "Parameter 1" column. The organ dose may also be entered as an uncertain quantity by selecting one of the probability distributions from the Distribution Type menu. The corresponding distribution parameters should be entered into columns 1, 2, and/or 3.

No.	Exposure Event ?	Exposure Year	Organ	Exposure Rate ?	Organ Dose: mGy ?			
					Distribution Type	Parameters 1,2,3 ?		
1	1	2005	Lung	acute	Fixed Value(value)			

 Add Exposure Event

The risk of cancer attributable to diagnostic medical radiation: Estimation for France in 2015

Claire Marant-Micallef¹, Kevin D. Shield¹, Jérôme Vignat¹, Enora Cléro², Ausrele Kesminiene³, Catherine Hill⁴, Agnès Rogel⁵, Blandine Vacquier⁵, Freddie Bray¹, Dominique Laurier² and Isabelle Soerjomataram¹

¹Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

²Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, Fontenay-aux-Roses, France

³Senior Visiting Scientist, Section of Environment and Radiation, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

⁴Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

⁵Santé Publique France, Saint-Maurice, France

**Adultes de 30 ans +
FRA < 1%**

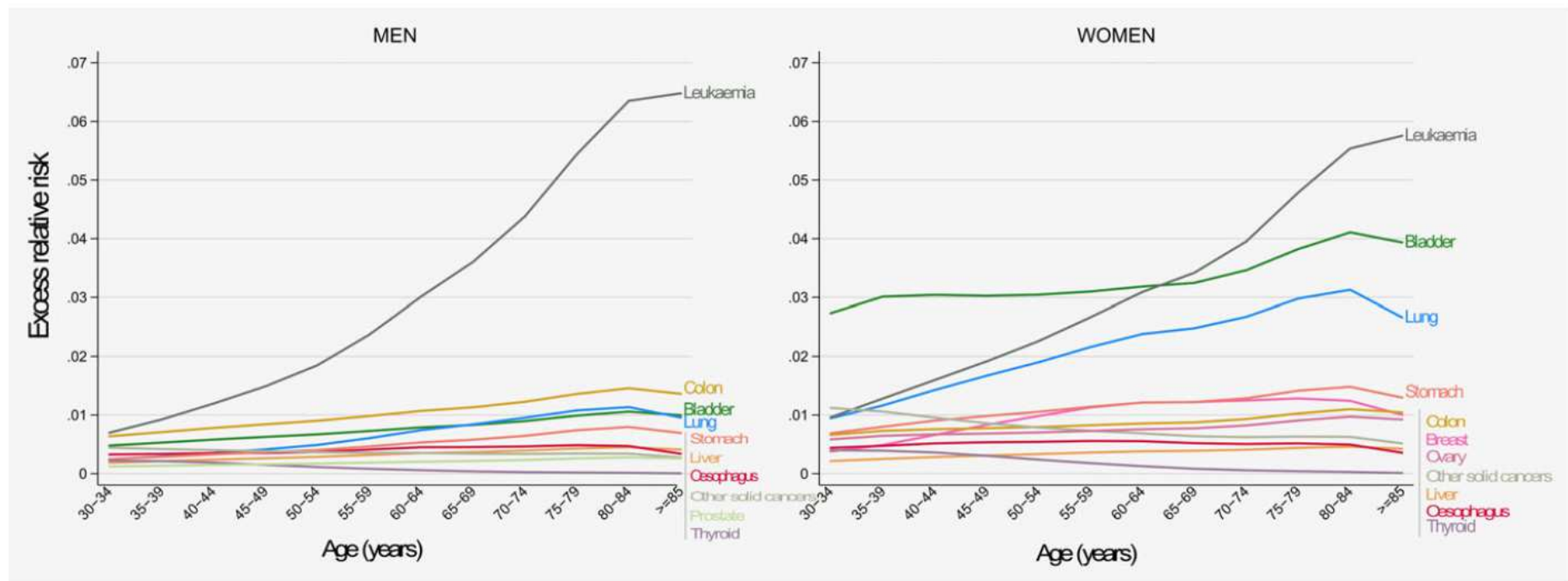
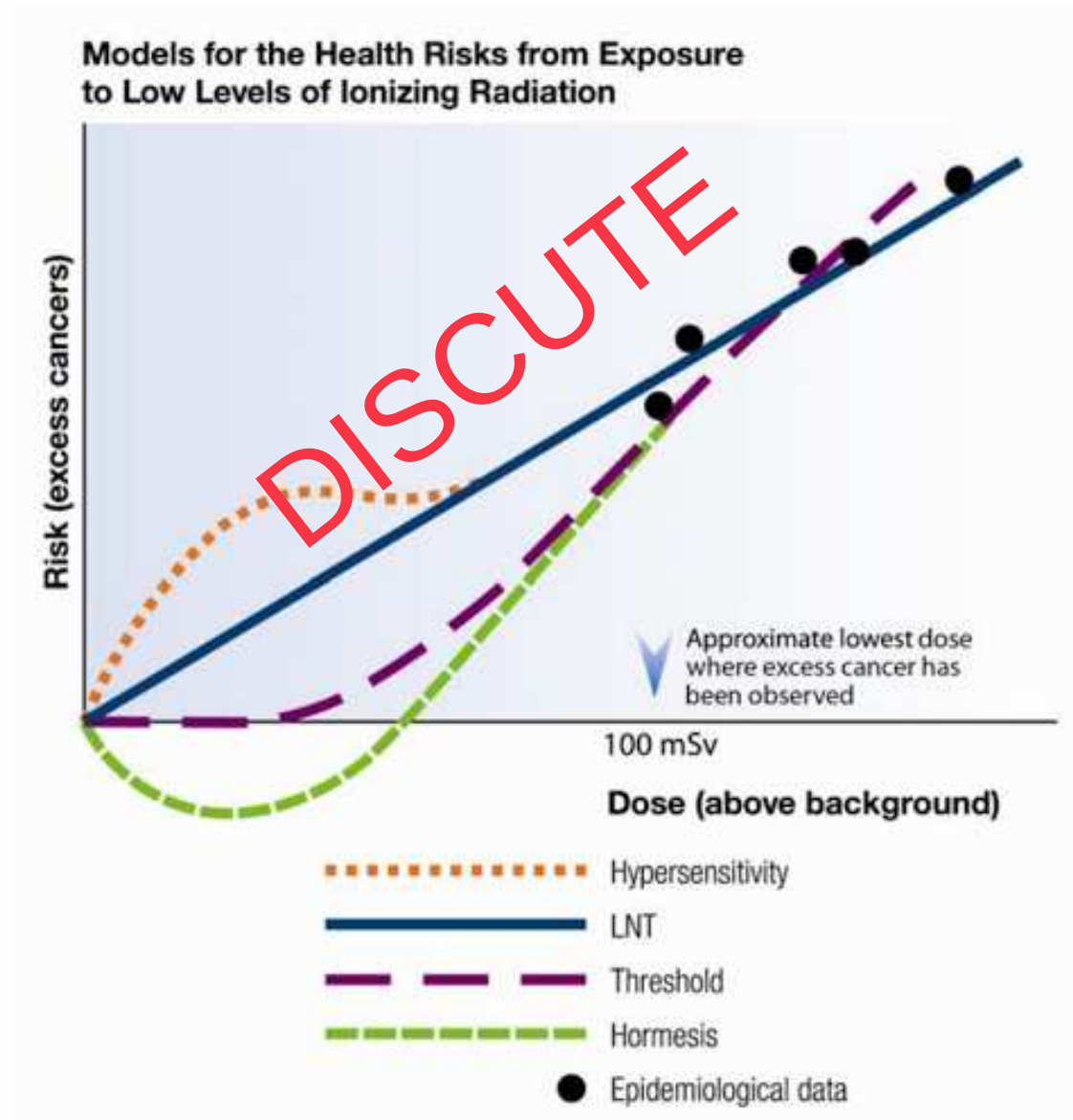


Figure 1. Excess Relative Risks from lifetime cumulative organ dose from external diagnostic medical ionizing radiation (from X-rays, CT scans and interventional radiology) by age, sex, and cancer site in France in 2015. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Modèle linéaire sans seuil

Figure 1: Radiation Risk Models



Modèle linéaire sans seuil ?

Modélisation

**Conditions individuelles
(radiosensibilité,...) ?**

BEIR VII (2006)

Summary

Studies of populations with diagnostic radiation exposures are, in principle, more suited than studies of therapeutic exposures to the evaluation of health risk following low doses of radiation. However, most of the studies on diagnostic X-rays reviewed do not provide risk estimates and hence are not informative for the purpose of this report. The exception is the studies of patients who received repeated chest fluoroscopies to monitor lung collapse in the treatment of tuberculosis. Careful dose reconstruction to the lung was carried out in a study in Canada and to the breast in studies in Canada and Massachusetts, allowing the quantification of risk to these organs. It is noted that average doses in studies of patients receiving fluoroscopies are high, however, of the order of 1–2 Gy to the lung and breast because of the very large number of such procedures the patients had to undergo. Estimates from these studies are reviewed in detail, and compared with risk estimates derived from other medical exposure studies, in the section “Evaluation of Risk for Specific Cancer Sites.”

Studies of diagnostic ^{131}I exposures reviewed did not provide estimates of risk per unit dose.

Summary

Information on radiation risks following diagnostic radiation exposure in childhood comes from a study of women who received multiple diagnostic X-rays for the evaluation of scoliosis during childhood and adolescence. This study, in which important efforts were made to reconstruct dose to the breast, has provided an estimate of the risk of radiation-induced breast cancer. This estimate is reviewed, and compared with risk estimates derived from other medical exposure studies, in the following section.

Studies of prenatal exposure to diagnostic X-rays have, despite long-standing controversy, provided important information on the existence of a significantly increased risk of leukemia and childhood cancer following diagnostic doses of 10–20 mGy *in utero*.

Only one study has examined the effects of using ^{131}I for diagnostic purposes in childhood. A small excess of thyroid cancer risk was seen—based on very small numbers—and no risk estimate is provided.

Biais de sélection ?

Reconstruction des
doses / rappel de
l'exposition

Biais de classement ?

Epidémiologie

**Biais de confusion
(indication – causalité
inverse) ?**

- Réalisation d'un examen car suspicion de maladie
- Facteurs de prédisposition
- Niveau socio-économique

REVIEW

Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review

Renate Schulze-Rath · Gaël P. Hammer ·
Maria Blettner

Période de publication 1990 – 2006

19 études cas-témoins et 6 cohortes

Leucémies, T. SNC, lymphomes, T. solides

Forte hétérogénéité

Pbs méthodologiques (cf)

Pas d'éléments consistants en faveur d'une association, ≠ périodes antérieures

→ Besoin d'études avec méthodologie et puissance adaptée à la réduction des doses

Keywords: cancer risk; computed tomography; radiation protection; radiology; paediatrics; indication bias; cohort study

Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France

N Journy¹, J-L Rehel², H Ducou Le Pointe³, C Lee⁴, H Brisse⁵, J-F Chateil⁶, S Caer-Lorho¹, D Laurier¹ and M-O Bernier^{*,1}

Table 1. Predisposing factors for CNS cancer, leukaemia, and lymphoma identified by diagnoses in hospital discharge databases and their frequency in 67 274 children included in the cohort

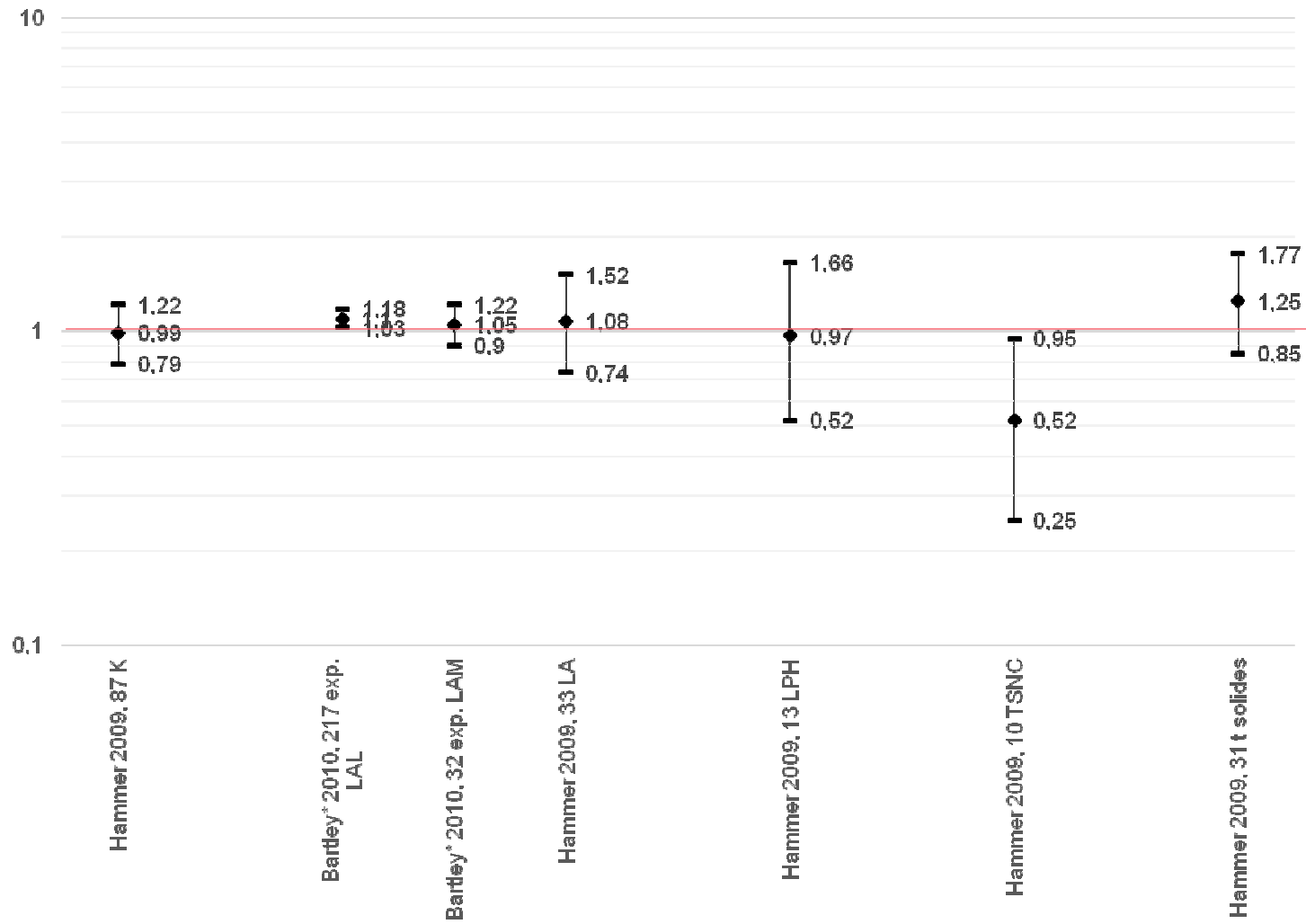
	Predisposing factor for cancer				Frequency in the cohort	
	CNS tumours	Leukaemia	Lymphoma	ICD-10 codes	No children	(Per 1000)
Genetic defects						
Familial adenomatous polyposis	X			D12.6	20	(0.3)
Retinocytoma	X			D31	62	(0.9)
Multiple endocrine neoplasia (MEN1, MEN2)	X			D44.8	3	(<0.1)
Fanconi anaemia ^a		X		D61.0	63	(0.9)
Ataxia telangiectasia ^a		X	X	G11.3	8	(0.1)
Xeroderma pigmentosum	X	X		Q82.1	10	(0.1)
Bloom syndrome		X	X	Q82.8	30	(0.4)
Neurofibromatosis (NF1, NF2)	X			Q85.0	106	(1.6)
Other phacomatoses	X			Q85.1–Q85.9	192	(2.9)
Noonan syndrome		X		Q87.1	94	(1.4)
Down syndrome		X		Q90	202	(3.0)
Klinefelter syndrome			X	Q98	15	(0.2)
Immune deficiencies						
HIV/AIDS			X	B20–B24, R75, Z21 F02.4, O98.7	245	(3.6)
Severe combined immune deficiency (SCID)		X	X	D81.0–D81.2	64	(1.0)
Wiskott-Aldrich syndrome		X	X	D82.0	17	(0.3)
Common variable immune deficiency (CVID)		X	X	D83	57	(0.8)
Transplantation		X	X	N16.5, T86 Y83.0, Z94	749	(11.1)
Abbreviations: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; CNS = central nervous system; HIV = human immunodeficiency virus; ICD-10 = International Classification of Diseases—10th revision.						
^a Genetic variant known to increase radiation sensitivity.						

Table 5. Excess relative risks (ERRs) of CNS tumour, leukaemia, and lymphoma related to cumulative organ doses in mGy, adjusted or not for the presence of PFs for cancer for the primary and secondary end points

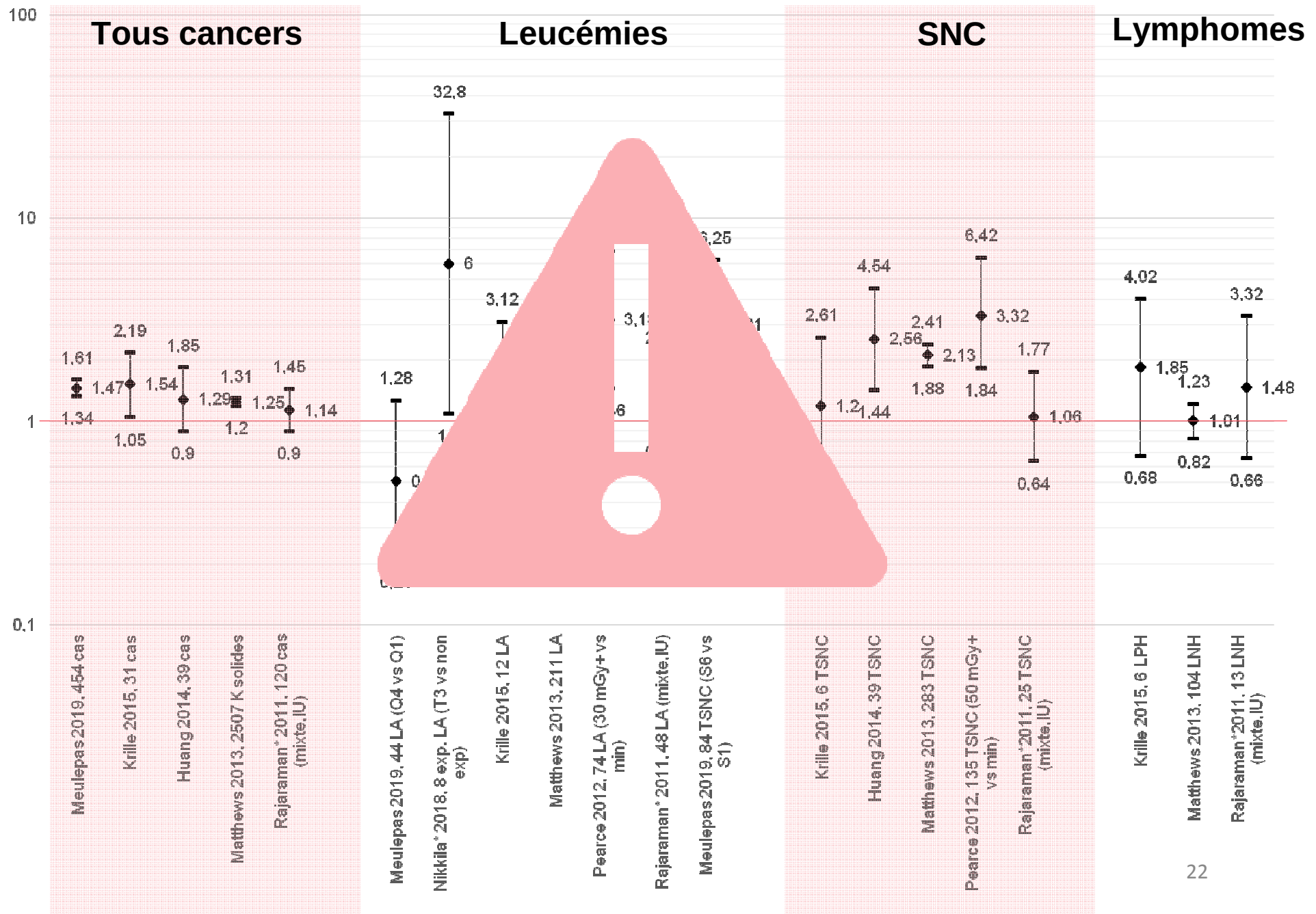
	CNS cancer		Leukaemia		Lymphoma	
	ERR	(95% CI)	ERR	(95% CI)	ERR	(95% CI)
Primary end point (2-year exclusion period)						
Not adjusted for any PF	0.022	(− 0.016; 0.061)	0.057	(− 0.079; 0.193)	0.018	(− 0.068; 0.104)
Adjusted for all specific PF	0.012	(− 0.013; 0.037)	0.047	(− 0.065; 0.159)	0.008	(− 0.057; 0.073)

Etude	Design	Pays	N	Date/âge de point	Age expo	Doses (ordres de grandeur)	Reconstruction doses aux organes	Biais d'indication ?
Matthews 2013, BMJ	Croisement de données	Australie	N=10 900 000 dont 680 000 expo	2007	0 à 19 ans (entre 1985 et 2005)	5 mSv dose efficace 50 mGy SNC	Estimations selon site, lieu, âge	Latence 1 an
Krille 2015, Radiat Environ Biophys	Cohorte rétrospective	Allemagne	N=80 000 n=46 cas expo (tous K)	2010 ou 15 ans	<15 ans (entre 1980 et 2010)	NP	Non	Exclusion si SF suggérant K ; identification si FDR ; latence 2 ans
Nikkila 2018, Haematologica	Cas-témoins registres	Finlande	N=1 093 cas de LA dg entre 1990 et 2011	NC	<15 ans	De 4 à 33 mGy MO	Recueil de la dose dans le dossier	Recueil de FDR
Meulepas 2019, JNCI	Cohorte rétrospective	Pays-Bas	N=168 385 n=44 LA n=84 TSNC	2014	<18 ans	9,5 mGy MO 38,5 mGy SNC	Recueil de la dose dans le dossier	Recherche de qqes FDR ; latence 2 et 5 ans
Hammer 2009, Rad Res	Cohorte rétrospective	Allemagne	N=92 957 N=87 LA	2006 ou 15 ans	<14.5 (entre 1976 et 2003)	Med 22 µSv Moy 116 µSv	Recueil de la dose dans le dossier	Latence 6 mois
Bartley 2010, Int J Epidemiol	Cas-témoins registres	USA	800 cas de LA	NC	<15 ans	NP	Non	Latence 1 an
Huang 2014, Br J Cancer	Cohorte prospective	Taiwan	N=120 000 n=39 TSNC expo	<18 ans	<18 ans	NP	Non	Exclusion si FDR ou si K à 2 ans
Pearce 2012, Lancet	Cohorte rétrospective	UK	N=178 604 n=135 TSNC n=74 LA	2008	<22 ans (entre 1985 et 2002)	NP	Estimation selon type de scan	Latence 2 et 5 ans
Rajaraman 2011, BMJ	Cas-témoins	UK	3 834 cas < 14 ans 48 LA expo 25 TSNC expo	NC	0 à 100 jours	NP	Non	Recueil de qqes FDR, latences 1 et 2 ans

RXC



TDM



EPI-CT: design, challenges and epidemiological methods of an international study on cancer risk after paediatric and young adult CT

Magda Bosch de Basea^{1,2,3}, Mark S Pearce⁴,
Ausrele Kesminiene^{5,21}, Marie-Odile Bernier⁶,
Jérémie Dabin⁷, Hilde Engels⁷, Michael Hauptmann⁸,
Lucian Krille^{5,9}, Johanna M Meulepas⁸, Lara Struelens⁷,
Sarah Baatout^{10,11}, Magnus Kaijser¹², Carlo Maccia¹³,
Andreas Jahnen¹⁴, Isabelle Thierry-Chef⁵, Maria Blettner⁹,
Christoffer Johansen^{15,16}, Kristina Kjaerheim¹⁷,
Arvid Nordenskjöld¹², Hilde Olerud^{18,19}, Jane A Salotti⁴,
Tina Veje Andersen¹⁶, Martine Vrijheid^{1,2,3} and
Elisabeth Cardis^{1,2,3,20}

<http://epi-ct.iarc.fr/>

Etude européenne

Coordination CIRC ; IRSN + nbres structures

Cohortes existantes (France, UK, Allemagne) + mise en place

Cohort and exposure information					Outcomes	
<i>Country</i>	<i>Age range</i>	<i>Start cohort accrual</i>	<i>Source of cohort information</i>	<i>Cohort size²</i>	<i>Childhood cancer incidence</i>	<i>Adult cancer incidence</i>
Belgium	0-15	2002	PACS	30 000	Yes	Yes
Denmark	0-18	2000	PACS	30 000	Yes	Yes
France	0- 5 ¹	2000	RIS/PACS	90 000	Yes	Possible
Germany	0-15	1985	RIS/PACS	140 000	Yes	No
Netherlands	0-18	1998	PACS	40 000	Yes	Yes
Norway	0-20	2005	RIS/PACS	20 000	Yes	Yes
Spain	0-20	2005	RIS/PACS/other	200 000	Yes	Since 2010
Sweden	0-18	1984	RIS/PACS/other	95 000	Yes	Yes
UK	0-21	1985	RIS/PACS/other	400 000	Yes	Yes
Total	0-21	1984-2002		1 045 000		

¹ 0-10 years, starting from 2007

² Estimated size, corrected for multiple examinations per patient and oncologic indications, as applicable

Imagerie chez les adultes ?

Peu d'éléments probants

Monographie 75 du CIRC (2000) et recherche complémentaire...

→ Pas d'étude identifiée dans le contexte actuel

-**Canadian Fluoroscopy Cohort study** : suivi entre 1930 et 1955, contexte BK

-**US Scoliosis Cohort Study** : expo entre 1912 et 1965 – DE de 1 à 10 cGy selon organe cible (**Ronckers 2010**)

-**German Thorotrast Study** : utilisation de thorium comme agent de contraste, des années 30 aux années 50

En conclusion

Imagerie médicale = bénéfique

Points de vigilance

- utilisation : augmentation des examens => justification
- effets sanitaires ne peuvent être exclus à l'heure actuelle

Données épidémiologiques partielles

- enfants/adolescents
- RX

Sujet d'actualité

- EPI-CT
- Avis ASN 2018-AV-0311