

## Une approche épidémiologique d'évaluation des expositions multiples

JL DUPUPET<sup>1</sup>, J.SPINOSI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CCMSA Paris

<sup>2</sup> InVS Lyon

L'évaluation de l'exposition est simple quand le travailleur est exposé à un ou des agents chimiques clairement identifiés. Ainsi il est plus aisé d'évaluer le risque dès lors que la toxicité des agents est connue.

Mais il est des situations professionnelles où l'évaluation de l'exposition est difficile car les travailleurs sont ou ont été exposés à des agents chimiques multiples de même catégorie mais aussi à des agents de catégorie différente avec des variations au cours des années. Des agents ont remplacé d'autres, des expositions ont disparu et d'autres sont apparues au cours de l'activité professionnelle du travailleur.

L'agriculteur représente parfaitement ce travailleur multi-exposé. En effet, l'agriculteur cumule des activités professionnelles multiples et donc une exposition à des agents les plus divers.

Il est exposé le plus souvent à des produits phytopharmaceutiques pour lutter contre les maladies, les insectes et les mauvaises herbes qui affectent les végétaux. Il peut être en contact avec ces produits lors de la rentrée, c'est-à-dire lors des travaux sur le végétal traité (éclaircissage en arboriculture, effeuillage en viticulture...).

Les produits phytopharmaceutiques ne sont pas les seuls produits chimiques utilisés. Dans certaines filières, comme en élevage, les agriculteurs utilisent des désinfectants et notamment le formaldéhyde. Ils sont aussi exposés aux solvants (benzène...), gaz, huiles, gaz d'échappement des débroussailleuses taille-haies, tronçonneuses (hydrocarbures aromatiques polycycliques...) des engins et des véhicules agricoles. Les agriculteurs travaillent à l'extérieur et subissent les effets météorologiques et notamment les UV. Ils sont en contact avec des animaux, des virus oncogènes, des mycotoxines. Ils effectuent aussi régulièrement des travaux de peinture et sont exposés à des poussières organiques.

Chez ces agriculteurs les études épidémiologiques menées depuis plusieurs décennies en Amérique du Nord, dans les pays scandinaves et en Italie, ont mis en évidence une surincidence et une surmortalité pour certaines localisations de cancer (hémopathies, prostate, estomac, tumeurs cérébrales, peau...)

Comment pouvoir rapporter l'excès de cancer constaté ? Quelle est la part imputable aux différentes expositions décrites ci-dessus ?

L'épidémiologie en est un moyen pour évaluer ces expositions multiples grâce aux matrices culture-exposition (vision rétrospective) et aux études de cohorte (étude prospective).

L'estimation de l'exposition des populations aux pesticides a été menée en milieu agricole et ainsi ont été élaborées des matrices culture-exposition (Pestimat et Matphyto). Elles permettent ainsi une reconstitution de l'histoire des expositions aux produits phytopharmaceutiques dont certains étaient classés cancérigènes 1 et 2 par l'Union européenne dans les principaux contextes agricoles français.

En effet les études de santé menées en milieu agricole ne permettent pas de conclure sur les produits utilisés : les résultats sont divergents, les relations dose-effet ne peuvent pas être établies et il est difficile d'isoler une catégorie de produits phytopharmaceutiques.

Le recours aux questionnaires pour connaître les produits utilisés par l'agriculteur ne délivre pas d'information précise sur les expositions antérieures. En effet, comment se souvenir d'un produit utilisé il y a 10, 15, 20 ans ... d'autant plus que les agriculteurs notent rarement les produits sur les cahiers de traitement.

I.Baldi du laboratoire santé travail environnement de Bordeaux (LSTE) et P.Le Bailly du groupe régional d'étude sur le cancer de Caen (GRECAN) ont construit une matrice culture-exposition : Pestimat.

Pour sa construction ils sont appuyés sur six sources de données complémentaires : le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, l'index phytosanitaire de l'action de coordination des techniques agricoles (ACTA), le service de protection des végétaux, les groupements d'agriculteurs, les firmes phytopharmaceutiques regroupées au sein de l'union des industries de la protection des plantes (UIPP) et les calendriers de traitement des agriculteurs.

Ainsi pour la viticulture en Aquitaine on a ainsi identifié en 1950 l'utilisation de DDT et d'arseniate de sodium.

Le département santé travail de l'Institut de Veille Sanitaire (Johan Spinosi) a mis aussi en place une matrice culture-exposition : le programme Matphyto.

Ce programme vise aussi à réaliser une série de matrices chacune spécifique à une culture ou à un groupe de cultures.

Chaque matrice liste l'ensemble des familles chimiques représentatives des produits phytopharmaceutiques susceptibles d'avoir été utilisés au cours des 50 dernières années. Chaque évaluation de famille chimique ou de substance active est assortie de trois indicateurs d'exposition : une probabilité d'utilisation, une fréquence d'utilisation et une intensité d'exposition en prenant en compte la régionalisation des pratiques.

Les applications de ces matrices sont potentiellement nombreuses que ce soit dans le domaine de la surveillance ou de la recherche en santé au travail. Elles permettent de décrire, dans les populations, des prévalences d'expositions aux produits phytopharmaceutiques, y compris des expositions simultanées. Elles peuvent aider à l'identification des expositions professionnelles passées, ce qui peut être utile à la prise en charge médico-sociale. Elles permettent également, pour des études épidémiologiques nécessitant la reconstitution rétrospective des expositions, d'évaluer de manière individualisée et de préciser les expositions aux produits phytopharmaceutiques.

D'autres matrices emplois exposition ont été élaborées notamment celle réalisée pour les travailleurs exposés au risque d'incorporation d'uranium par I.G. Canu (IRSN).

Ces matrices culture-exposition qui apportent des informations sur les expositions antérieures seront largement utilisées dans l'étude de cohorte AGRICAN (étude AGRiculture et CANcer).

Les données épidémiologiques sur la santé des agriculteurs sont aujourd'hui très parcellaires en France alors qu'elle se situe au 1<sup>er</sup> rang agricole européen et parmi les tous premiers consommateurs de pesticides au monde. C'est pourquoi une très vaste cohorte d'agriculteurs a été initiée dans 12 départements français, la cohorte AGRICAN, afin de décrire la mortalité et l'incidence des cancers dans cette population et d'en étudier les facteurs de risque, en particulier le rôle des pesticides. La fin de l'année 2004 et l'année 2005 ont été mises à profit pour :

- mettre en place la coordination du projet en constituant un comité de pilotage français réunissant l'ensemble des partenaires (Caisses centrale et départementales de la Mutualité Sociale Agricole, l'ensemble des registres de cancers de l'adulte qualifiés par le Comité National des Registres et deux équipes ayant le plus investi sur le domaine agriculture et pathologies chroniques : Laboratoire Santé Travail Environnement et le GRECAN et une collaboration avec l'Agricultural Health Study des USA ;
- rédiger le protocole, le questionnaire d'inclusion et le tester. De novembre 2005 à fin 2007, le questionnaire d'inclusion a été envoyé à 2 reprises et a permis l'inclusion de plus de 180.000 personnes ce qui fait de cette cohorte agricole la plus importante au niveau international. De plus, elle fait partie intégrante du regroupement de cohortes.

Les 180 000 personnes sur les 567 165 affiliées à la Mutualité Sociale Agricole des MSA participantes ont répondu à un questionnaire.

Cette cohorte sera suivie au cours du temps quant :

- aux causes de décès (RNIPP-CépiDC) ;
- à la survenue des différentes localisations de cancers (croisement avec les données des registres des départements considérés) ;
- à l'évolution des expositions aux facteurs de risque suspectés par enquête quinquennale.

Au total, en date de septembre 2009, les données sont disponibles pour près de 45 000 questionnaires issus des 11 départements de l'étude. Le suivi formel de la cohorte a débuté en 2009 par le croisement avec les fichiers des MSA de chaque département afin d'identifier le statut vital, les changements d'état civil et de résidence et la persistance de l'affiliation agricole. Pour exemple, dans le département de la Manche entre les premières inclusions (fin 2005) et la fin d'année 2008, 1 538 décès sont survenus (6 % des membres de la cohorte pour ce département), moins de 1 % des personnes incluses dans la cohorte ont quitté, depuis l'inclusion, ce département et près de 5 % avaient changé d'adresse tout en restant dans la même commune ou le même département. Ce croisement avec les fichiers des caisses MSA sera maintenant réalisé annuellement. Le premier croisement avec le RNIPP puis le CépiDC est en cours et apportera les informations sur les causes de décès sur la période entre l'inclusion (fin 2005-fin 2007 selon les personnes) et la fin de l'année 2008 pour un total estimé d'environ 12 000 décès. Le premier croisement avec les registres de morbidité devrait être mené en fin 2010, 2 000 cancers incidents sont attendus chaque année.