



Carrefours de l'innovation INRAE  
Agriculture / Alimentation / Environnement



# Projet PESTILYMPH

## Lymphomes Non Hodgkiniens et Pesticides

Séverine TUAL

INSERM 1086 ANTICIPE, Centre de Lutte Contre le cancer François Baclesse, Caen



EPICENE / Cancers et expositions environnementales



Carrefour de l'Innovation INRAE – Ecophyto Recherche & Innovation | 06 février 2025 à l'Oniris Nantes

# En Bref

3



## Cohorte AGRICAN

181 842 participants, 11 départements,  
inclusion en 2005-2007,  
1 654 cas d'hémopathies  
diagnostiquées en 10 ans de suivi



## Matrice cultures-exposition PESTIMAT

Estimation de l'exposition individuelle  
professionnelle à 500 pesticides depuis 1950

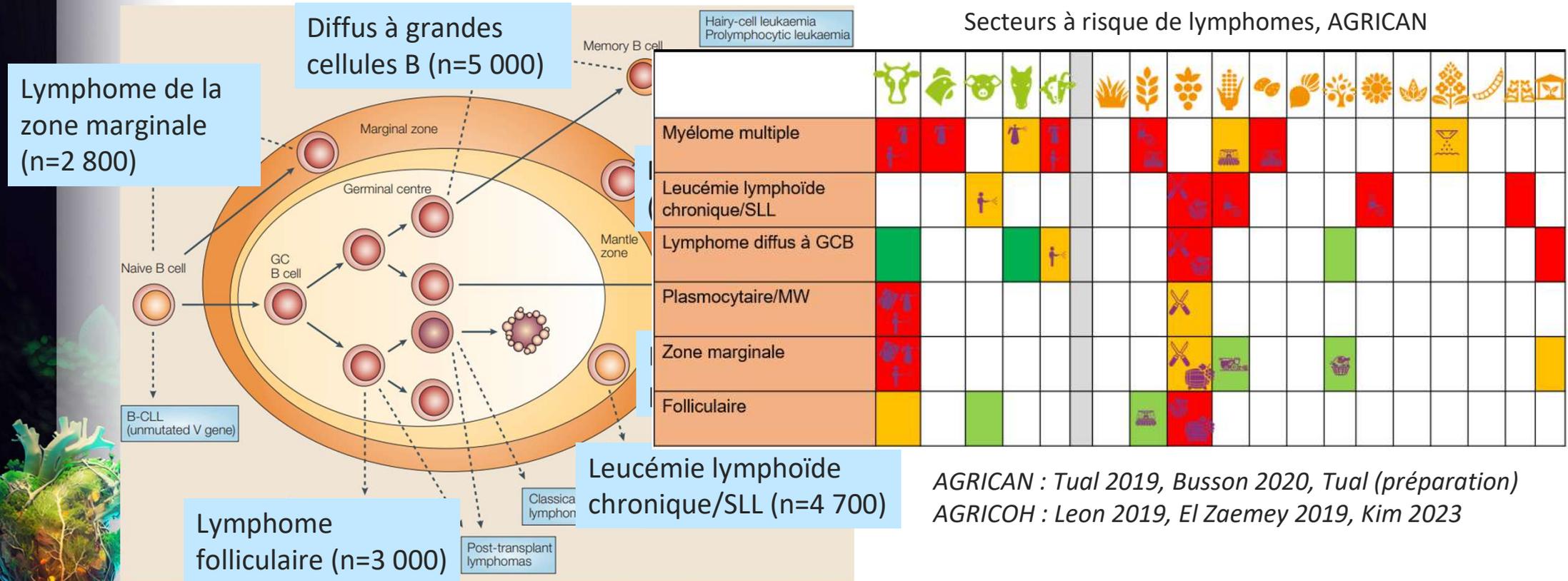


18 phénoxy-herbicides  
17 insecticides pyréthrinoïdes (culture+élevage)

Elévations de risque de **myélome multiple** associées à la plupart de ces molécules pour des utilisations sur **cultures**, mais aussi pour quelques pyréthrinoïdes pour des **utilisations en élevage** (anti-parasitaires externes, désinfection des bâtiments)

# 01. Contexte, objectifs et caractère novateur du projet par rapport aux enjeux Ecophyto

- LNH - niveau de preuve fort avec l'exposition professionnelle aux pesticides (Expertises collectives INSERM, 2013&2021)
- LNH : une multitude d'entités aux étiologies différentes, y compris en milieu agricole



AGRICAN : Tual 2019, Busson 2020, Tual (préparation)  
 AGRICOH : Leon 2019, El Zaemey 2019, Kim 2023

D'après Kuppers et al., Nature Review Cancer, 2005  
 Ecophyto Recherche & Innovation | 06 février 2025 à l'Oniris Nantes

# 01. Contexte, objectifs et caractère novateur du projet par rapport aux enjeux Ecophyto

5

→ 2 familles chimiques ciblées : insecticides pyréthrinoïdes (17 pesticides) et phénoxy herbicides (18 pesticides)

Des molécules toujours en cours d'utilisation (50% des pesticides toujours homologués en 2024)

Utilisation possible par la population générale : usage domestique (animaux, logement)

Utilisation sur culture mais aussi sur animaux (effet de cette exposition rarement étudié)

Plusieurs molécules classées cancérogènes probables ou possibles (CIRC, US-EPA, ECHA) (7 molécules)  
*2,4-D, MCPP-p & Alphaméthrine, cyperméthrine, zéta-cyperméthrine, bifenthrine, perméthrine*

Future monographie du Centre International de Recherche sur le Cancer prévue pour 2025-2029 pour les pyréthrinoïdes : 3 molécules (cyperméthrine, perméthrine, cyfluthrine) (nouvelles données chez l'homme, l'animal et mécanistiques)



# 01. Contexte, objectifs et caractère novateur du projet par rapport aux enjeux Ecophyto

6

→ Que dit la littérature épidémiologique chez l'homme?

## • Phénoxy herbicides

- Elévation de risque de LNH dans 2 méta-analyses sur 4 (≈15 études mais à la puissance statistique limitée)
- 5 molécules étudiées (2,4-D, MCPA, MCPP, dicamba, 2,4,5-T)
- Myélome multiple : élévations de risque (North American Pooled Project-NAPP, INTERLYMPH), x80% (les plus longuement exposés) (*Presutti et al. 2016; De Roos et al. 2022*)
- Peu d'études par sous-types autre que le MM

## • Insecticides pyréthrinoïdes

- Peu d'études (6 études cas-témoins) + 2 consortium + NAPP + l'Agricultural Health Study)
- Peu de molécules étudiées (perméthrine, pyrèthre, deltaméthrine et esfenvalérate)
- Elévations de risque :
  - MM associée à la perméthrine dans l'AHS (et de MGUS) (*Alavanja et al. 2014*)
  - SLL/CLL associée à la deltaméthrine dans consortium AGRICOH (*Leon et al. 2019*)
  - LNH et LF associée au pyrèthre (NAPP) (*Kachuri et al. 2020*)

→ **Objectif** : Estimer le rôle de l'exposition professionnelle à ces 2 familles chimiques sur le risque d'hémopathies malignes lymphoïdes (HML ou LNH) et de ses 3 principales entités (MM, Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome à petits lymphocytes, Lymphome diffus à grandes cellules B)



# 02. Consortiums et partenaires du projet

## Coordination



ANTICIPE  
INSERM 1086  
Université de Caen

Personnes impliquées dans ce projet :

- Responsable projet : S. Tual
- Responsable thème : P. Lebailly
- 1 gestionnaire de base de données : S. Perrier
- Stagiaire de Master 2 : O. Lmouataz

Coordination de la cohorte AGRICAN  
Co-coordination de la matrice PESTIMAT

Disciplines : épidémiologie, expologie, biostatistique, agronomie

## Partenaire



EPICENE / Cancers  
et expositions  
environnementales

INSERM université  
de BORDEAUX

EPICENE  
Centre de recherche  
INSERM 1219  
Université de Bordeaux

Personnes impliquées dans ce projet :

- Directrice : I. Baldi
- 1 ingénieur agronome : M. Bureau

Coordination de la matrice PESTIMAT  
Co-coordination de la cohorte AGRICAN

Disciplines : épidémiologie, expologie, biostatistique, agronomie, ergonomie



# 03. Hypothèse(s) et méthodologie(s) mises en place

1



**Cohorte AGRICAN** : 181 842 affiliés à la MSA, 11 départements français, inclusion en 2005-2007



<b>HML</b>	<b>N=1654</b>
MM	N=373
SLL/CLL	N=378
LDGCB	N=262

Registres de cancers, suivi jusqu'en 2017

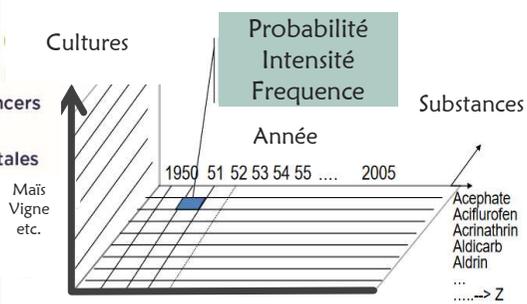
Anticipé



Questionnaire d'inclusion: données sociodémographiques, habitudes de vie, expositions professionnelles  
 ⇒ Utilisation de pesticides sur 13 cultures (date de début et de fin)  
 ⇒ Utilisation d'insecticides sur 5 types d'animaux (année de début et de fin)

2

EPICENE / Cancers et expositions environnementales



PESTIMAT

<https://sites.bph.u-bordeaux.fr/PESTIMAT>

**Matrice PESTIMAT :**

⇒ Construction de tables à partir de 6 sources (homologation, recommandation, usage) pour estimer 3 paramètres pour chaque molécule par culture par année de 1950 à 2010

- 1) la probabilité d'exposition (% de personnes exposées)
- 2) la fréquence d'exposition (nombre d'applications par an)
- 3) l'intensité de l'exposition (dose à l'hectare)

3

A chaque membre de la cohorte sera associé un score d'exposition à ces 2 familles chimiques de pesticides (P\*F\*I), en fonction des années d'utilisation de pesticides (sur chaque culture ou élevage) renseignées dans le questionnaire

Anticipé

L'effet du score sur le risque d'HML (et de ses 3 principales entités) sera estimé par une modélisation tenant compte de l'âge (Cox) chez les hommes de la population d'étude (N=86 718, 1059 cas d'HML)

# 04. Principaux résultats finaux : herbicides phénoxy

	% exposé	1950-1959	1960-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	2020-2024
* 2,4-D	32	█	█	█	█	█	█	█	█
MCPA	28	█	█	█	█	█	█	█	█
Dicamba	28	▨	█	█	█	█	█	█	█
2,4,5 T	28	█	█	█	█	█	▨	▨	▨
Clopyralid	27	▨	▨	▨	█	█	█	█	█
Dichlorprop (& -p)	27	▨	█	█	█	█	█	█	█
* MCPP (& -p)	27	▨	█	█	█	█	█	█	█
Picloram	27	▨	▨	█	█	█	█	█	█
Fluroxypyr	25	▨	▨	▨	▨	█	█	█	█
MCPB	22	▨	█	█	█	█	█	█	█
2,3,6 TBA	18	▨	▨	▨	█	▨	▨	▨	▨
Dalapon	16	▨	█	█	█	█	█	▨	▨
Fenoprop	16	▨	▨	▨	█	█	▨	▨	▨
Triclopyr	14	▨	▨	▨	▨	█	█	█	█
Benazoline	14	▨	▨	▨	█	▨	▨	▨	▨
TCA	8	▨	█	█	█	█	█	▨	▨
Quinmerac	7	▨	▨	▨	▨	▨	█	█	█
Dichlorbutyric acid	1	▨	█	▨	▨	▨	▨	▨	▨

\* Cancérogène possible (US-EPA ou CIRC)



											
2,4-D		■	■	■							■
MCPA		■									■
Dicamba		■	■								■
2,4,5 T		■	■								■
Clopyralid		■	■	■	■			■			■
Dichlorprop (& -p)		■									■
MCPP (& -p)		■									■
Picloram		■			■						■
Fluroxypyr		■	■	■							■
MCPB		■						■			
2,3,6 TBA		■									
Dalapon	■				■						
Fenoprop			■								
Triclopyr											■
Benazoline											
TCA					■			■			
Quinmerac					■		■	■			
Dichlorbutyric acid					■						

Utilisation sur un nombre restreint de cultures, surtout sur blé/orge et prairies

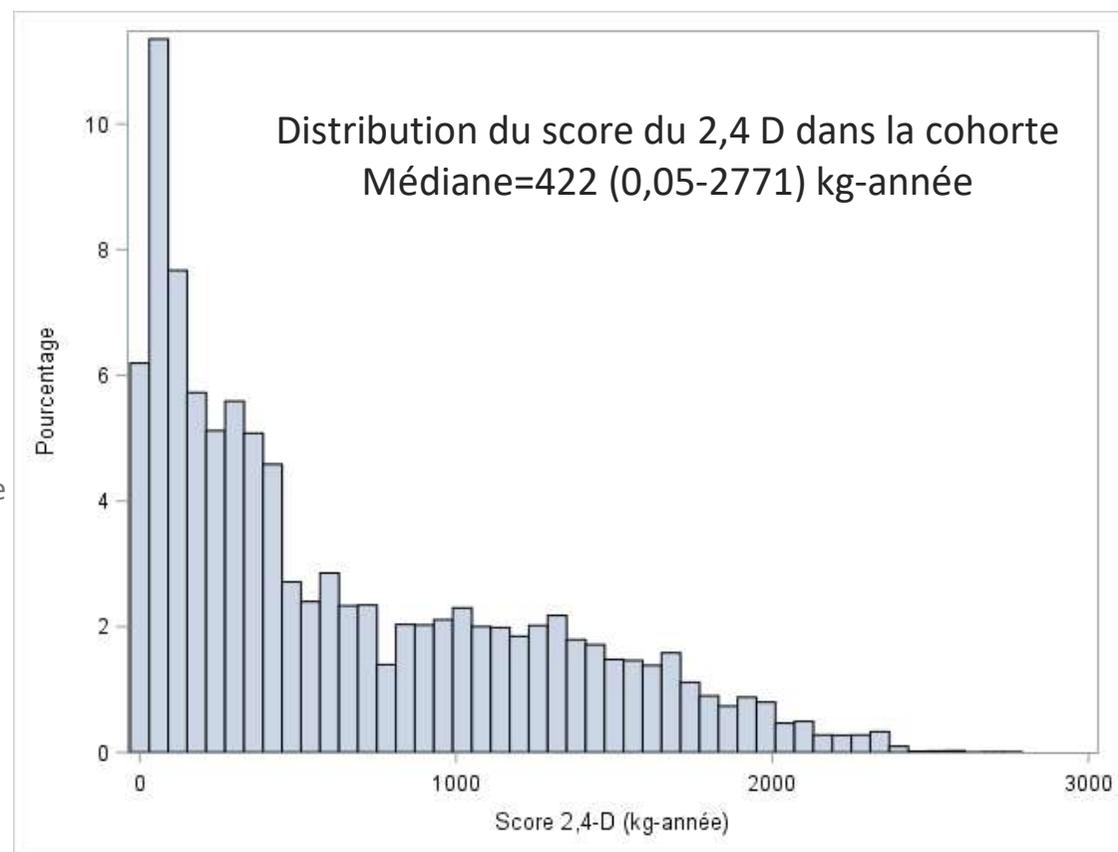
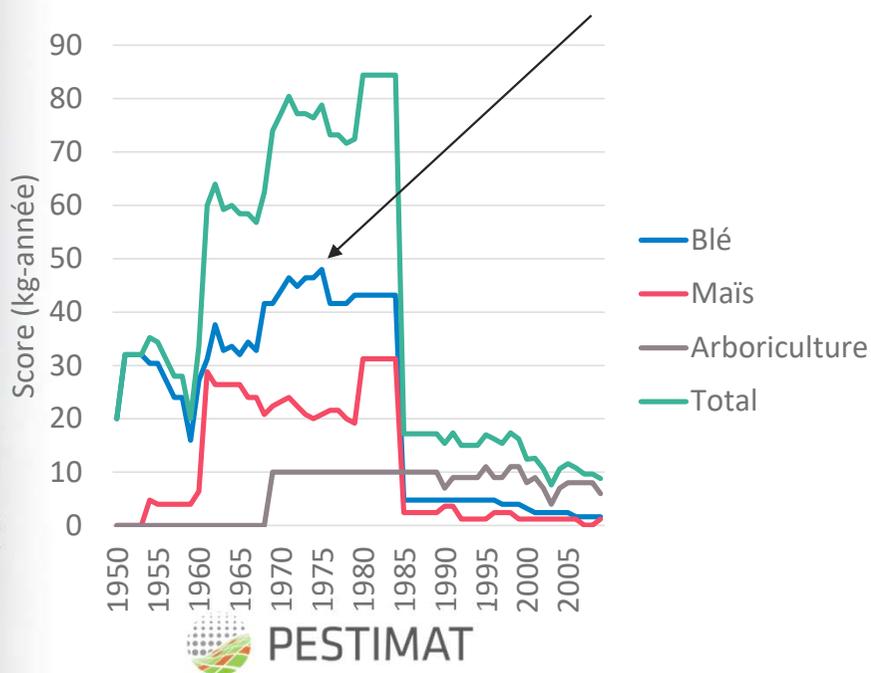
# 04. Principaux résultats finaux : herbicides phénoxy

## Exemple de score pour le 2,4-D

BLE ORGE		1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009			
2,4D	P	40	43	41	52	52	55	58	56	58	58	60	52	52	52	54	54	54	54	54	54	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
2,4D	F	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2,4D	I	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

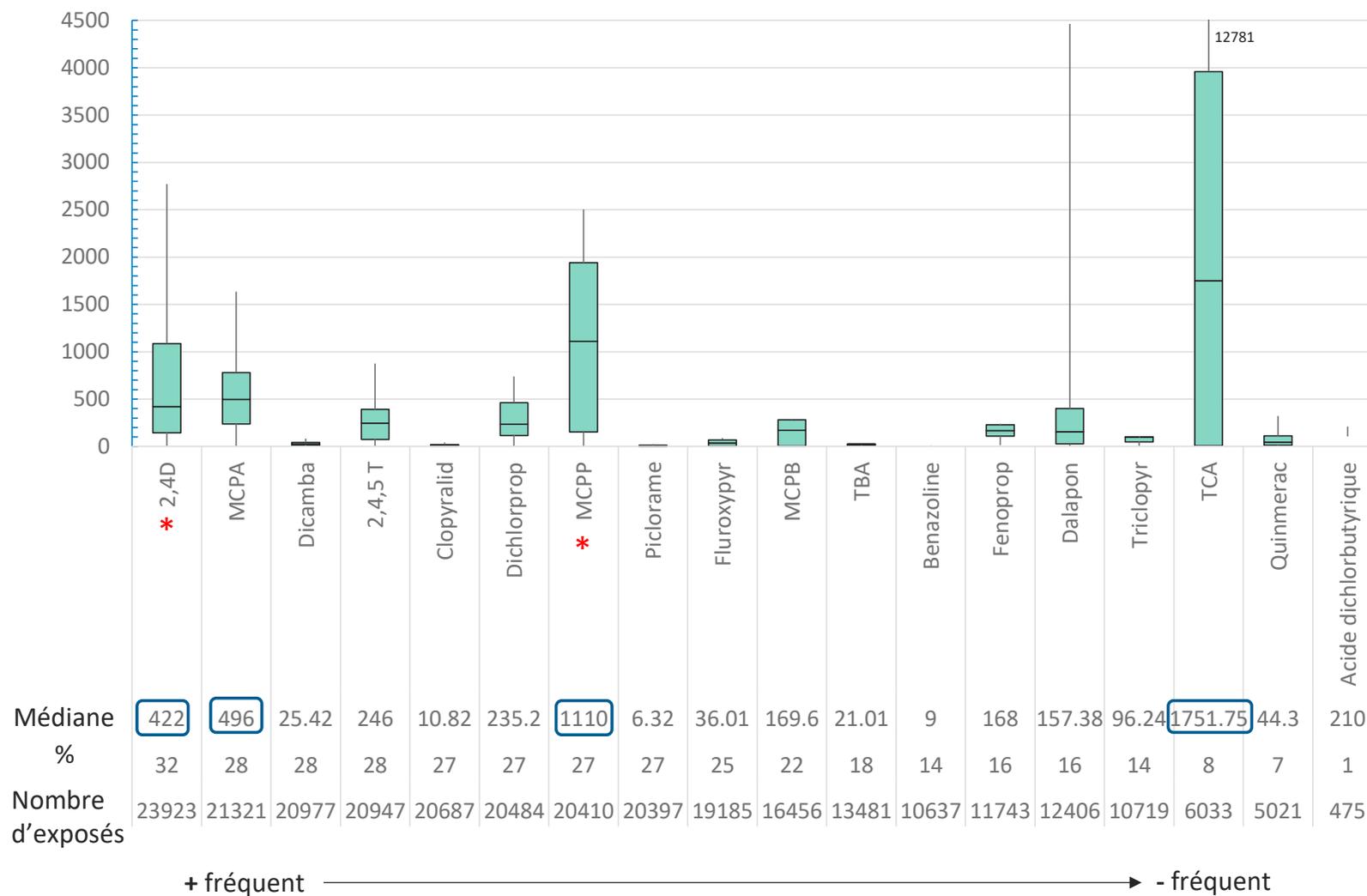
Proba : de 2 à 60%  
 Fréquence : 1  
 Intensité : 0,8 à 1 kg/ha

$$P * F * I = 60 * 1 * 0,8$$



# 04. Principaux résultats finaux

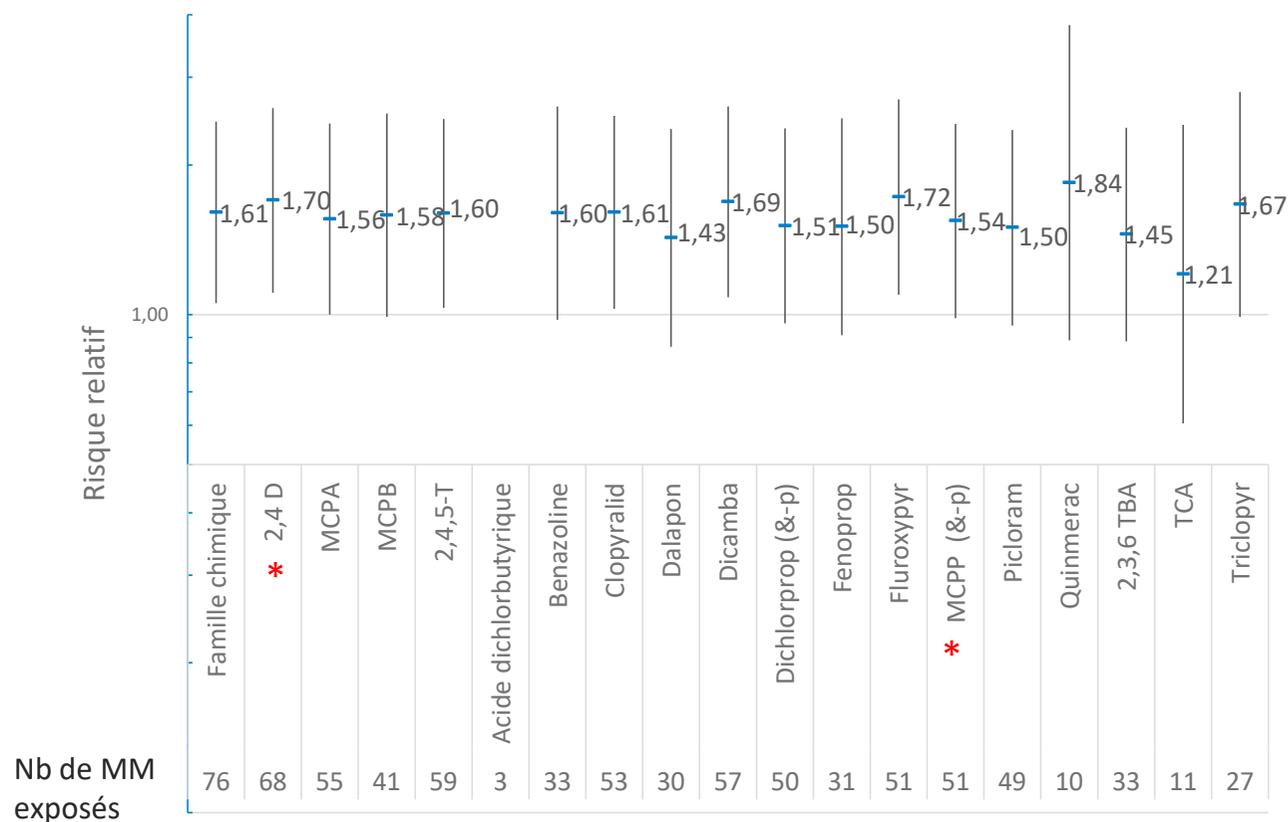
Comparaison des scores selon les molécules phénoxy dans la cohorte



# 04. Principaux résultats finaux

## Associations entre phénoxyherbicides et myélome multiple

Associations positives pour toutes les molécules avec un seul des 3 sous-types : myélome multiple (40-85%)



\* Cancérigène possible (CIRC ou US-EPA)



# 04. Principaux résultats finaux

Associations entre phénoxyherbicides et myélome multiple

Score (kg-années)

Durée (nombre d'années)

	Dose-réponse	Risque relatif				p-tendance		Dose-réponse	p-tendance
		Score faible -> Elevé							
PHENOXY		1.59	2.07	1.68	1.26	0.84		0.17*	
Dalapon		1.75	1.08	1.57		0.21		0.25	
TCA	oui	0.83			1.92	0.16*		0.38	
Quinmerac	oui	1.67		2.06		0.21		0.33	
Fenoprop	oui	0.92		1.82		0.03**	oui	0.09*	
Triclopyr	oui	1.20		2.09		0.04**		0.15*	
Clopyralid		1.73	1.66	1.57	1.28	0.33		0.28	
Dicamba		1.63	2.26	1.56	0.89	0.55		0.32	
Fluroxypyr**		2.15	2.02	0.72	1.71	0.91		0.93	
2.4 D		1.71	1.62	2.12	1.48	0.21		0.06*	
MCPA		1.72	1.19	1.82	1.48	0.14*	oui	0.07*	
MCPB		1.74	1.44	1.83	1.45	0.11*		0.14*	
2.4.5 T		2.11	0.82	1.74	1.66	0.13*		0.10*	
Dichlorprop (-p)	oui	1.10	1.44	1.75	1.55	0.09*	oui	0.03**	
MCPB (-p)		1.75	1.10	1.63		0.23		0.05**	
Piclorame	oui	1.12	1.29	1.81		0.03**		0.06*	
2.3.6 TBA	oui	1.01		1.67		0.05*	oui	0.02**	
* 0.05 < p < 0.20									
** p < 0.05									



# 04. Principaux résultats finaux : insecticides pyréthrinoïdes

	% exposé	1950-1959	1960-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	2020-2024
Deltamethrine	32								
Cypermethrine *	32								
Fenvalerate	31								
Alphamethrine *	31								
Lambda cyhalothrine	31								
Cyfluthrine	29								
Bifenthrine *	29								
Fluvalinate (ou tau-)	28								
Permethrine *	28								
Esfenvalerate	28								
Beta-cyfluthine	27								
Tralomethrin	26								
Zeta cypermethrine *	16								
Fenpropathrine	11								
Acrinathrine	10								
Pyrethrine	4								
Halfenprox	2								

\* Cancérogène probable/possible (US-EPA ou ECHA)

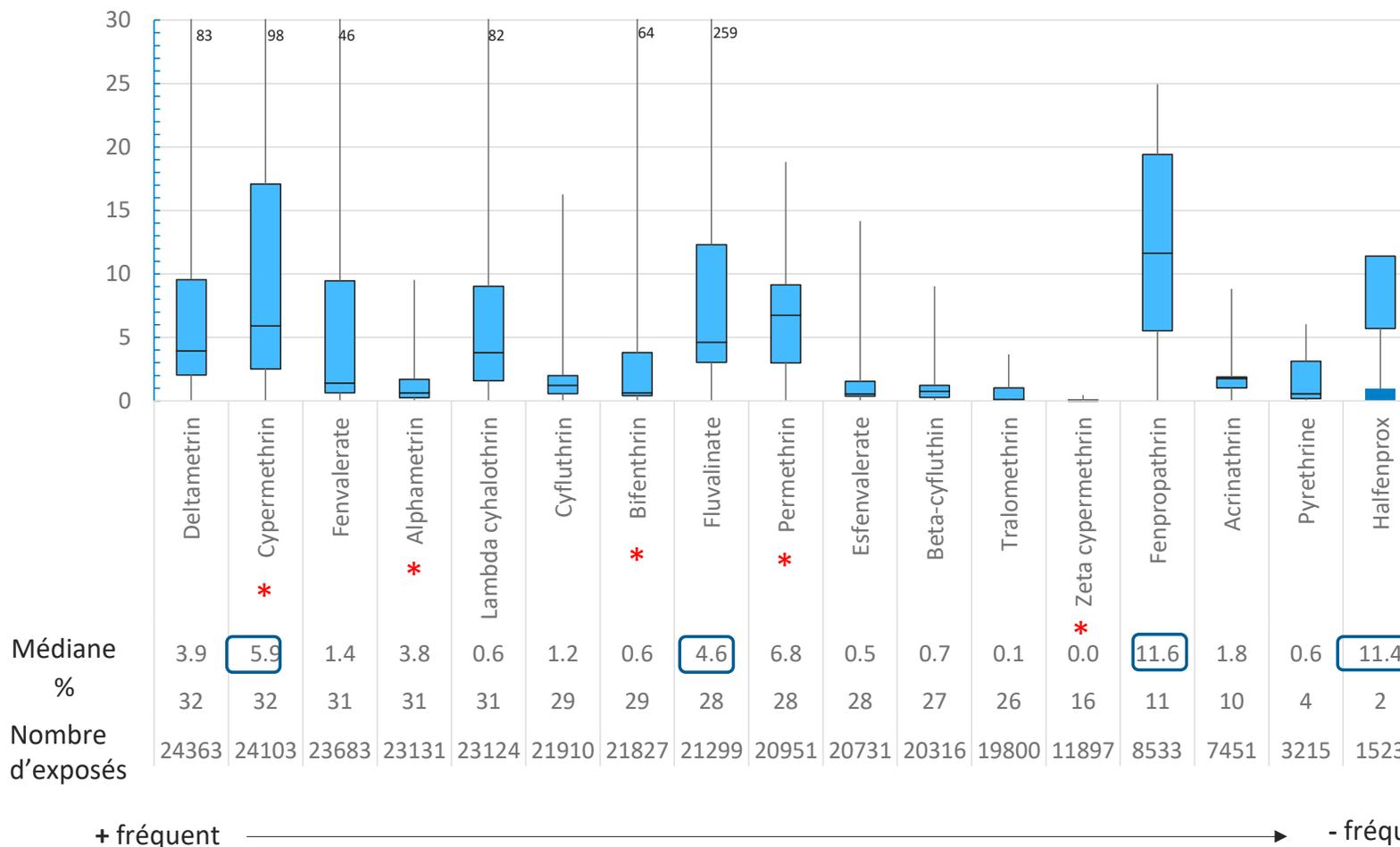


											
Deltamethrine	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Cypermethrine	■	■	■	■	■	■		■			
Fenvalerate	■	■	■	■	■	■		■			
Alphamethrine	■	■	■	■	■	■		■			
Lambda cyhalothrine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Cyfluthrine	■	■	■	■	■	■		■	■		
Bifenthrine	■	■	■	■	■			■	■		
Fluvalinate (ou tau-)	■	■		■	■	■	■	■	■		
Permethrine	■	■	■	■							
Esfenvalerate	■	■		■	■	■		■	■		
Beta-cyfluthine	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Tralomethrin	■	■	■		■				■		
Zeta cypermethrine		■	■		■				■		
Fenpropathrine	■			■							
Acrinathrine	■			■							
Pyrethrine	■			■	■	■					
Halfenprox				■							

Utilisation sur un grand nombre de cultures

# 04. Principaux résultats finaux

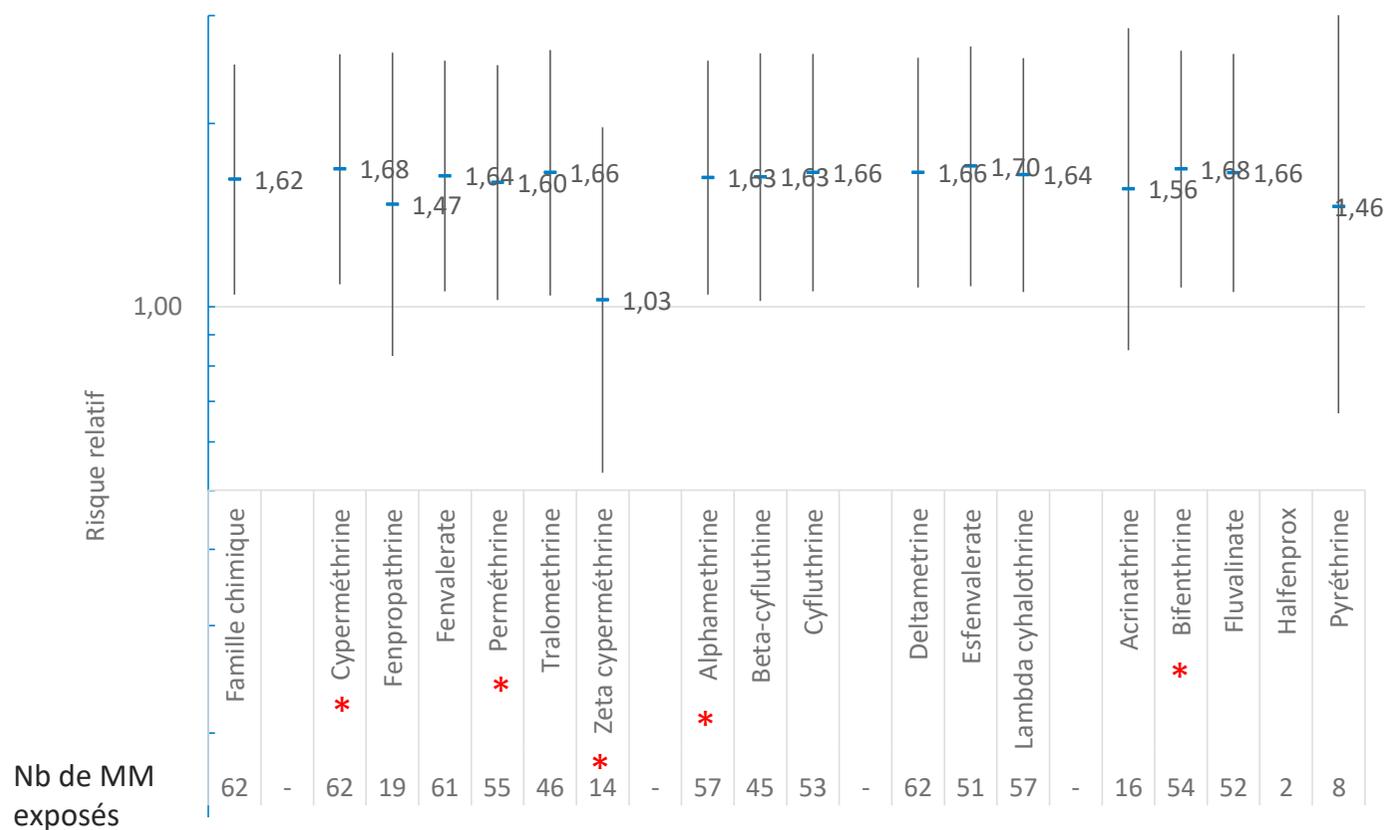
Comparaison des scores selon les molécules pyréthrinoïdes dans la cohorte



# 04. Principaux résultats finaux

## Associations entre insecticides pyréthrinoïdes et myélome multiple

- Associations positives pour quasiment toutes les molécules avec un seul des 3 sous-types : myélome multiple (45-70%)



\* Cancérigène probable ou possible (CIRC ou US-EPA)



## 04. Principaux résultats finaux

### Associations entre insecticides pyréthrinoides et myélome multiple

Aucune relation monotonique nette avec la durée ni le score

Des doubléments de risque observés pour les scores faibles ou intermédiaires

#### Score (kg-années)

#### Durée (nombre d'années)

	Dose-réponse	Risque relatif				p-tendance		Dose-réponse	p-tendance
		Score faible -> Elevé							
PYRETHRINOIDES		1.94	1.55	1.56	1.37	0.53	non	0.10*	
Cyperméthrine		1.92	1.64	1.67	1.38	0.63		0.43	
Fenpropathrine		1.59	2.01	1.03	1.18	0.65			
Fenvalerate		1.65	1.97	1.57	1.41	0.61	non	0.06*	
Perméthrine 	suggestion	1.68	1.63	1.78	1.29	0.10*		0.18	
Tralométhrine		2.09	1.20	1.78	1.32	0.91		0.36	
Zeta cyperméthrine		0.99		1.09		0.85		0.94	
Alphaméthrine		1.81	1.89	1.30	1.14	0.9		0.29	
Beta-cyfluthine		2.10	1.70	1.20	0.88	0.55		0.50	
Cyfluthrine		2.18	1.83	1.02	1.15	0.79		0.37	
Deltaméthrine		2.31	1.60	1.29	1.45	0.64		0.37	
Esfenvalerate		2.18	1.61	1.14	1.61	0.41		0.27	
Lambda cyhalothrine		1.76	1.95	1.38	1.47	0.58		0.41	
Acrinathrine		2.12		0.86		0.68		0.69	
Bifenthrine		2.19	1.47	1.83	1.08	0.72		0.61	
Fluvalinate		2.21	1.61	1.11	1.52	0.56		0.33	
* 0.05<p<0.20									
** p<0.05									

# 04. Principaux résultats finaux

## Associations entre insecticides pyréthroïdes en élevage et myélome multiple

Des élévations de risque pour toutes les molécules (antiparasitaires, désinfection) mais corrélation forte!

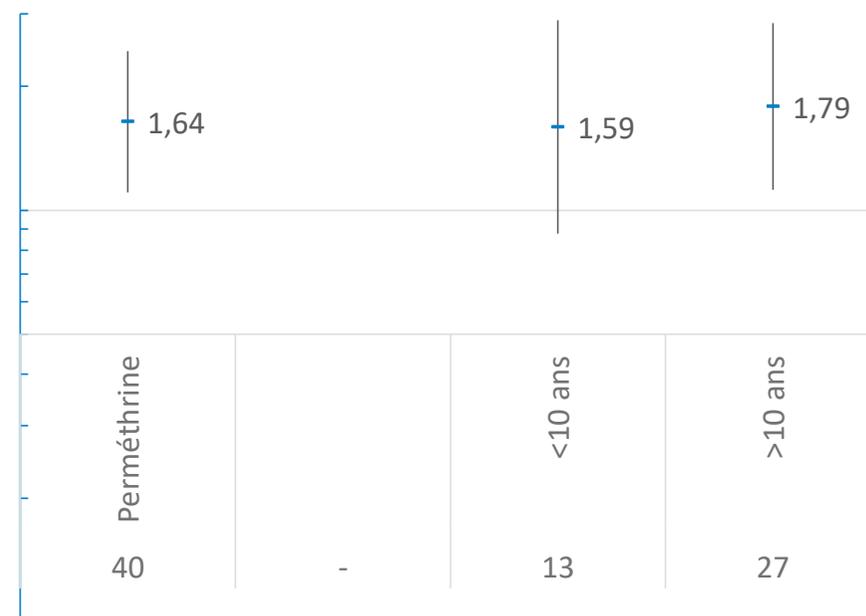
Une relation monotonique avec la durée pour la perméthrine (antiparasitaire)

PAS DE SCORE disponible

### Insecticides sur animaux

### Désinfection locaux

	Oui/non			Oui/non		
	n	HR	IC95%	n	HR	IC95%
<b>PYRETHRINOIDES</b>	<b>41</b>	<b>1.62</b>	<b>1.10 2.40</b>	<b>36</b>	<b>1.65</b>	<b>1.10 2.48</b>
Alphamethrine				24	1.71	1.06 2.76
Cyfluthrine	21	1.58	0.95 2.61	26	1.63	1.03 2.57
Cypermethrine	35	1.71	1.13 2.58	35	1.67	1.11 2.51
Deltamethrine	37	1.87	1.25 2.81	36	1.65	1.10 2.48
Fenvalerate	38	1.70	1.13 2.53	32	1.57	1.03 2.40
Lambda cyhalothrine	35	1.84	1.22 2.79	24	1.72	1.07 2.78
<b>Perméthrine</b>	<b>40</b>	<b>1.64</b>	<b>1.11 2.44</b>	<b>36</b>	<b>1.64</b>	<b>1.09 2.46</b>
Pyrethrine	36	1.63	1.08 2.44			



### Exposition à la perméthrine et myélome multiple (élevage et/ou culture?)

Nb de MM exposés

Eleavage	Culture	n	HR	IC 95%	p
Non	Non	15	ref		
Non	Oui	28	1.69	0.90 3.17	0.10
Oui	Non	13	2.53	1.20 5.32	0.01
Oui	Oui	27	2.32	1.23 4.39	0.01

Une élévation de risque pour l'exposition en élevage indépendamment de l'exposition sur culture



# 04. Discussion

→ Elévations de risque pour le myélome multiple

→ Mécanismes d'action identifiés

Phénoxyherbicides (=> 2,4 D)

Stress oxydant (fort)  
Effet immunosuppresseur (modéré)  
Génotoxicité (faible)

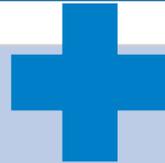
*(Monographie CIRC 2015)*

Pyréthroïdes (=> perméthrine)

*A doses élevées :*  
Stress oxydant, génotoxicité,  
perturbation de l'hématopoïèse et  
du système immunitaire...

*(Expertise collective INSERM, 2013)*

→ Forces et limites



- Taille de la cohorte & entités cliniques
- Appel mémoire limité (matrice)
- Exhaustivité des molécules de la famille
- ... - Gradient d'exposition avec score



- Multi-exposition aux pesticides



# 05. Transfert & valorisation de ces résultats

22

## TRANSFERT

- ▶ Résultats à intégrer par les agences nationales d'évaluation des risques (ANSES, EFSA) et par le Centre International de Recherche sur le Cancer (monographie sur les pyréthriinoïdes prévue avant 2029)

## PUBLICATIONS ET COLLOQUES SCIENTIFIQUES :

- ▶ Publication prévue : Exposure to pyrethroid insecticides and risks of lymphoid malignancies in the French Agriculture and Cancer cohort (AGRICAN)
- ▶ Publication prévue : Exposure to phenoxy herbicides and risks of lymphoid malignancies in the French Agriculture and Cancer cohort (AGRICAN)
- ▶ Publication prévue dans Innovations agronomiques

## ARTICLES DE VALORISATION/VULGARISATION :

- ▶ Parution des résultats de PESTILYMPH prévue en 2025 dans le bulletin d'information de la cohorte AGRICAN (et sur <https://www.agrican.fr/>)

## PRESENTATION A DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DECISION :

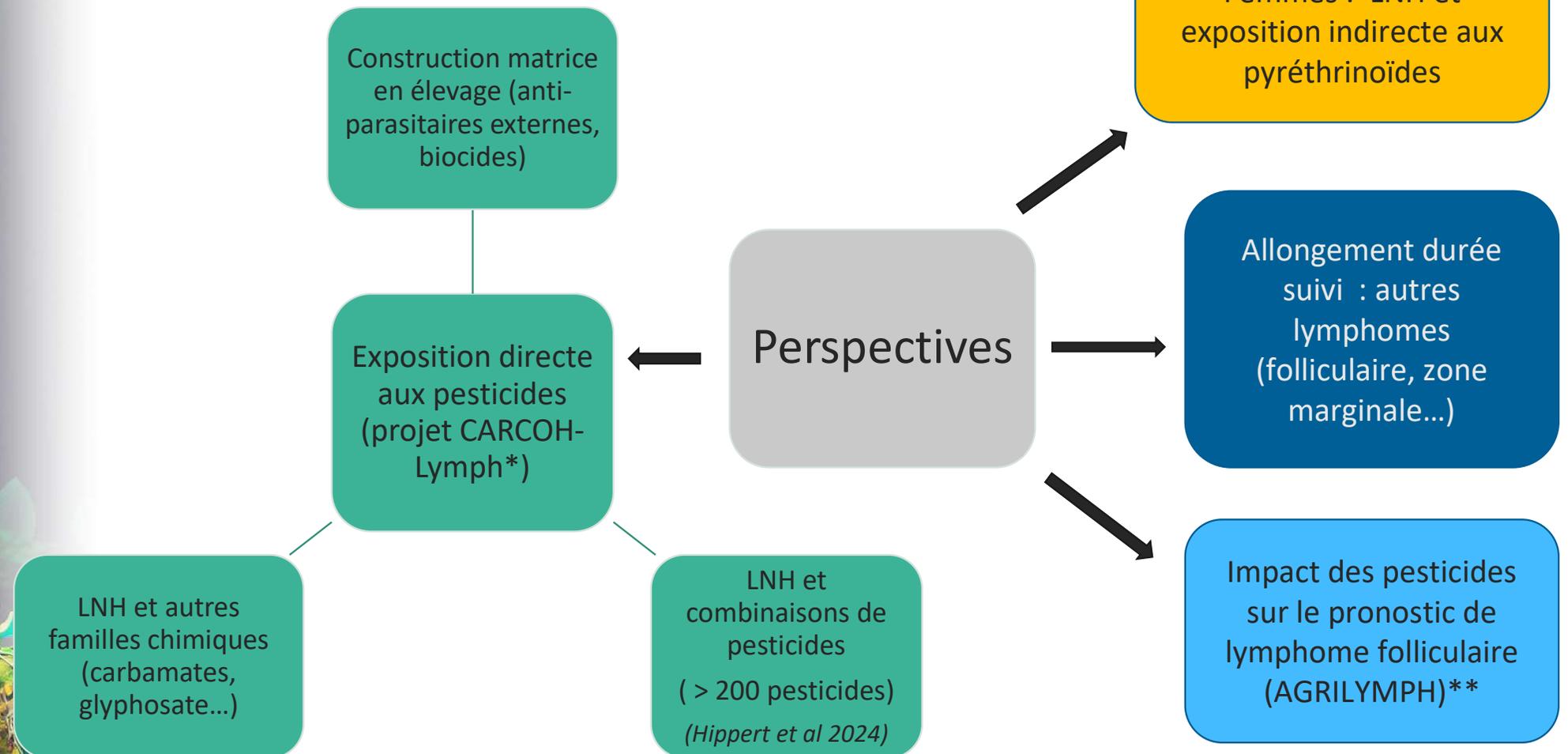
- ▶ Présentation des premiers résultats effectué en 2022 au Comité scientifique d'AGRICAN
- ▶ Présentation des résultats prévue en juillet 2025 au Conseil scientifique international d'AGRICAN

## AUTRES VALORISATIONS :

- ▶ Mise à disposition des données d'exposition sur [www.pestimat.fr](http://www.pestimat.fr) (réalisée en 2022 pour les insecticides pyréthriinoïdes, prévue en 2025 pour les phénoxy herbicides)



# 06. Perspectives issues du projet



\* Thèse de Shiméa Agossou (parcours doctoral national en santé travail) & financement ANSES PNR EST 2024

\*\* Attente réponse ANSES PNR EST 2025

# Remerciements

## Equipe ANTICIPE



**Equipe EPICENE** : Isabelle Baldi, Mathilde Bureau, Lucie de Graaf, Cécilia Comélli

**Financeurs d'AGRICAN** : Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Ligue Contre le Cancer, MSA, ANSES, OFB INSERM, ITMO Cancer d'Aviesan, Ecophyto, Conseil Général du Calvados, MASA

**Collaborations d'AGRICAN** : MSA, Registres des cancers FRANCIM

**Participants de la cohorte**

Carrefour de l'Innovation INRAE – Ecophyto Recherche & Innovation | 06 février 2025 à l'Oniris Nantes

