

# Place des pesticides dans l'épidémiologie de l'adénocarcinome du pancréas

Dr. Mathias Brugel

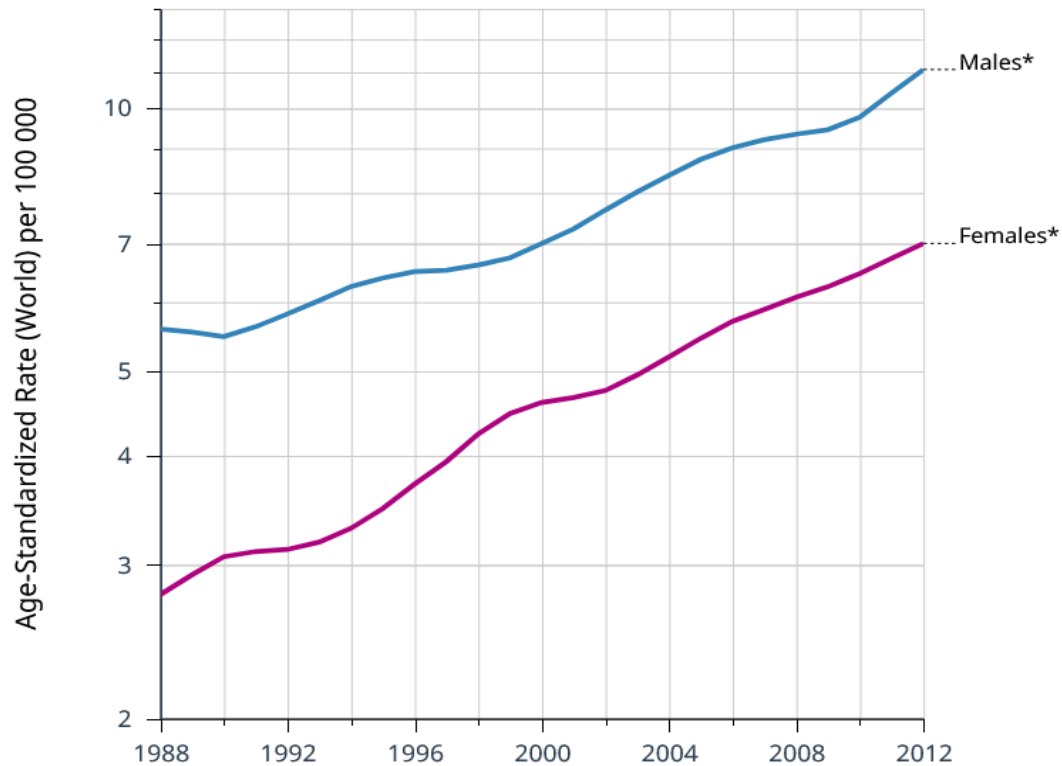
Service de gastroentérologie et oncologie digestive  
Centre Hospitalier de la Côte Basque



Imperial College  
London

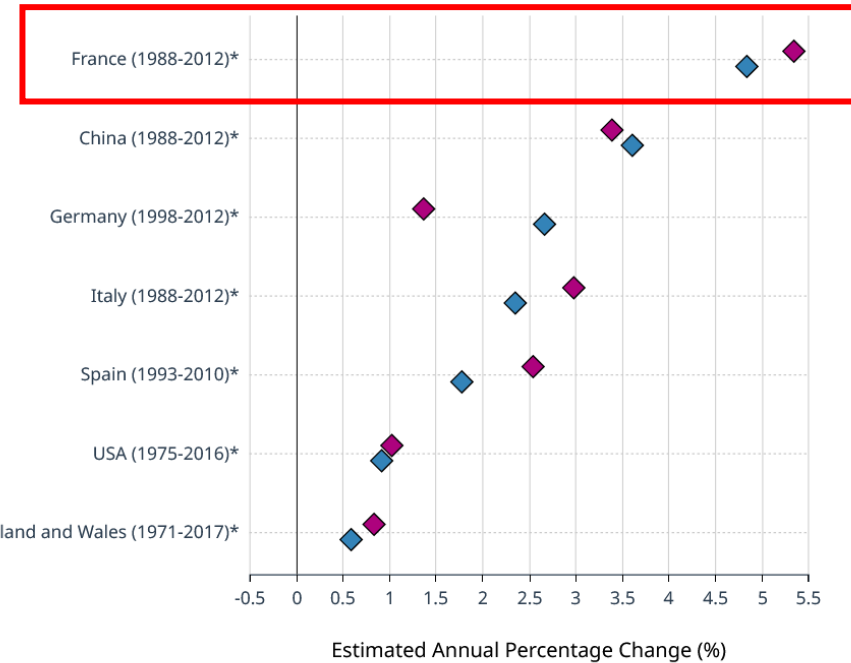


# Contexte: l'adénocarcinome du pancréas



Global Cancer Observatory, WHO

◆ Males  
◆ Females



\* Subnational data

Cancer Over time | IARC - All Rights Reserved 2023 - Data version: 1.0

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

**Existe-t-il un facteur de risque environnemental expliquant cette épidémiologie ?**

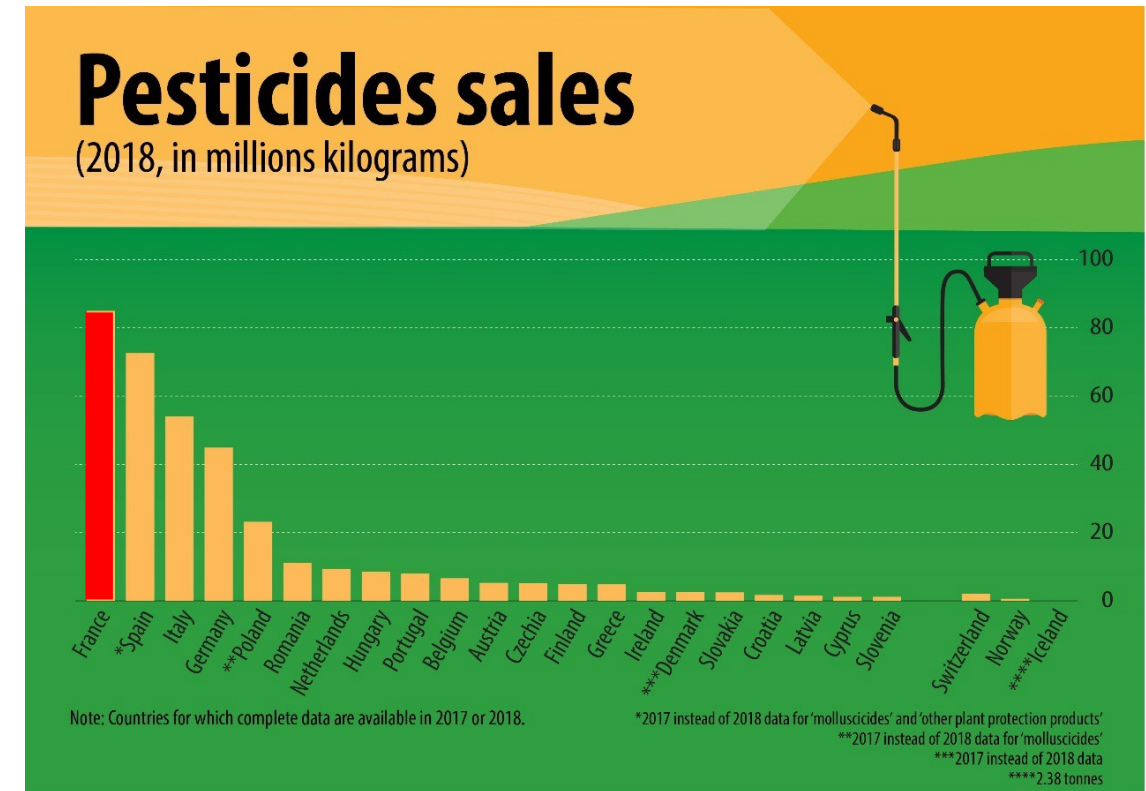
Reference: Klein, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021; EU report on pancreatic cancer, 2018; GBD 2017 Pancreatic Cancer, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019; Rahib et al, Cancer Res, 2014; Ferlay et al, Acta Oncol, 2016; Bouvier et al., Int J Epidemiol, 2017;

# Contexte: les pesticides

- Substances chimiques (≈300) employé contre les parasites animaux et végétaux

## Pourquoi les pesticides?

- Utilisation massive (Eurostat, Brugel et al., 2022)
- Contamination ubiquitaire (Grau et al, 2022)
- Mécanismes d'oncogenèse connus (Mostafalou et al., 2017)
- Une question de société



ec.europa.eu/eurostat

**Existe-t-il une association entre AP et pesticides ?**



# Etat de la littérature

## NIVEAU DE PREUVE

### Cas-témoins, principalement substance-spécifiques

~ 20 à 10000 ind.  
par études

**OR significatifs  
entre 1,2 et 8,7 suivant la  
substance**  
(see references)

### Grandes cohortes d'agriculteurs

France, Australia, USA, Norway  
Togawa et al. (2021, Environ Int)

= 2,800,000 personne-année

**Diminution du SIR de PA**

♂ **0.72 [0.65;0.79] /**  
♀ **0.84 [0.71;0.99]**

### Grandes cohortes cas-contrôle

Porta et al (2022, Int J Epidemiol)  
Plasma concentration

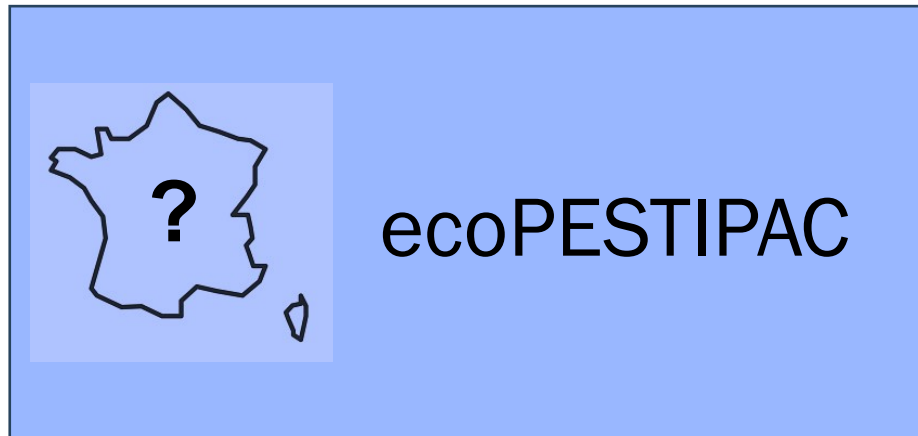
= EPIC cohort (~500 cases)

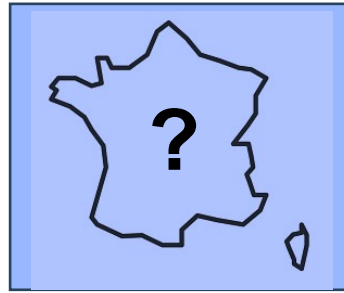
**Principalement NS**  
**Augmentation OR pour le  
trans-nonachlor**  
**OR = 2.14 [1.01-4.53]**



# Etat de la littérature

- Résultats contradictoires avec des niveaux de preuve hétérogènes
- Risque élevé de résultats biaisés (Brugel et al, 2022; Gasull et al.)
- Le risque d'AP dans le temps et l'espace n'a pas été évalué





# ecoPESTIPAC

**Pesticides and risk of pancreatic adenocarcinoma in France: a national ecological regression between 2011 and 2021**



**Imperial College  
London**



# ecoPESTIPAC: une régression écologique

- Unités spatiales  $i$  = médico-administratives (5529/5532 unités)
- Années  $t$  (de 2011 à 2021)

## ➤ Maladie: AP

- Medico-administrative database (PMSI)
- Nombre de nouveaux cas d'AP  $i,t$
- *Standardised Incidence Ratio age/sex*

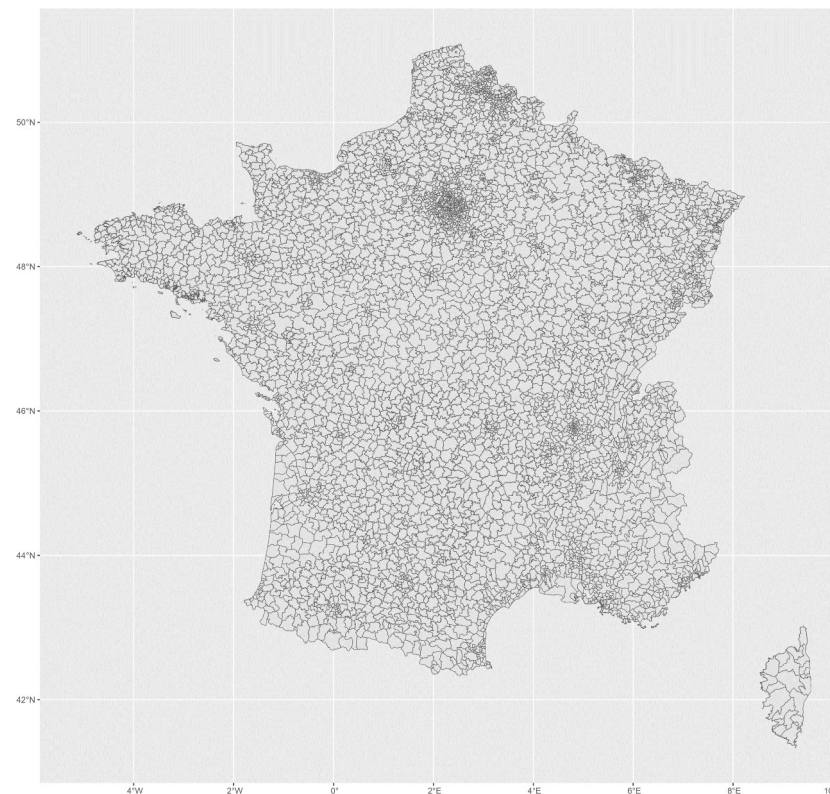
## ➤ Exposition: utilisation des pesticides

- *Ratio quantité/surface*
- *Quantité cumulée*
- *5 plus vendus + 5 plus dangereux selon l'OMS*

## ➤ Covariables: facteurs de confusions

- Tabagisme (admission pour BPCO, K poumons/ORL)  $i,t$
- Pauvreté SE  $i,t$
- Désertification médicale  $i,t$

## ➤ Modèle de Poisson hiérarchique spatiotemporel Bayésien



# Objectifs

1

**Cartographier le risque d'AP en France** entre 2011 et 2021 (*disease-mapping approach*)  
→ pour identifier des zones à haut risque

2

Déterminer s'il existe une **association entre AP et exposition aux pesticides** modélisée par quantité de pesticide/surface agricole  
→ pour identifier des substances à haut risque



# Resultats

1

3 zones de sur-incidence:

1- Région parisienne

2- Région centre

3- Bassin méditerranéen

Zone de sous incidence

1- Facade ouest

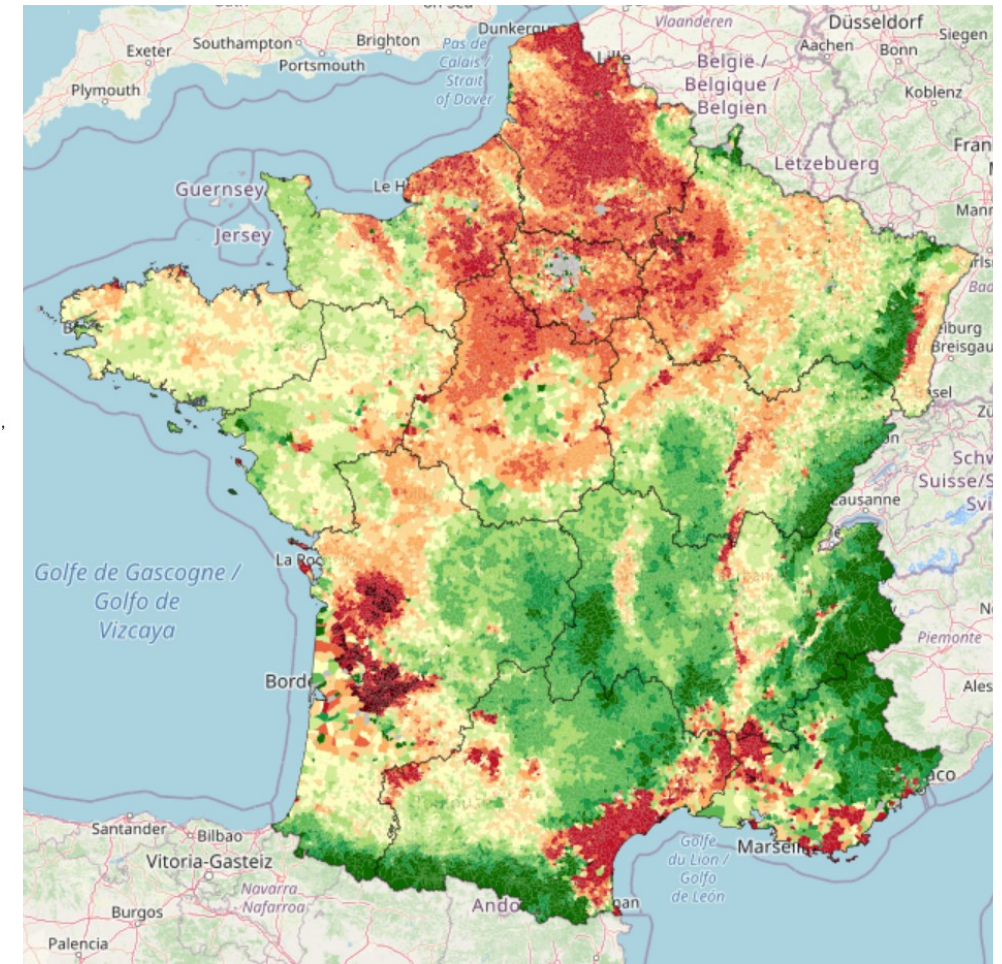
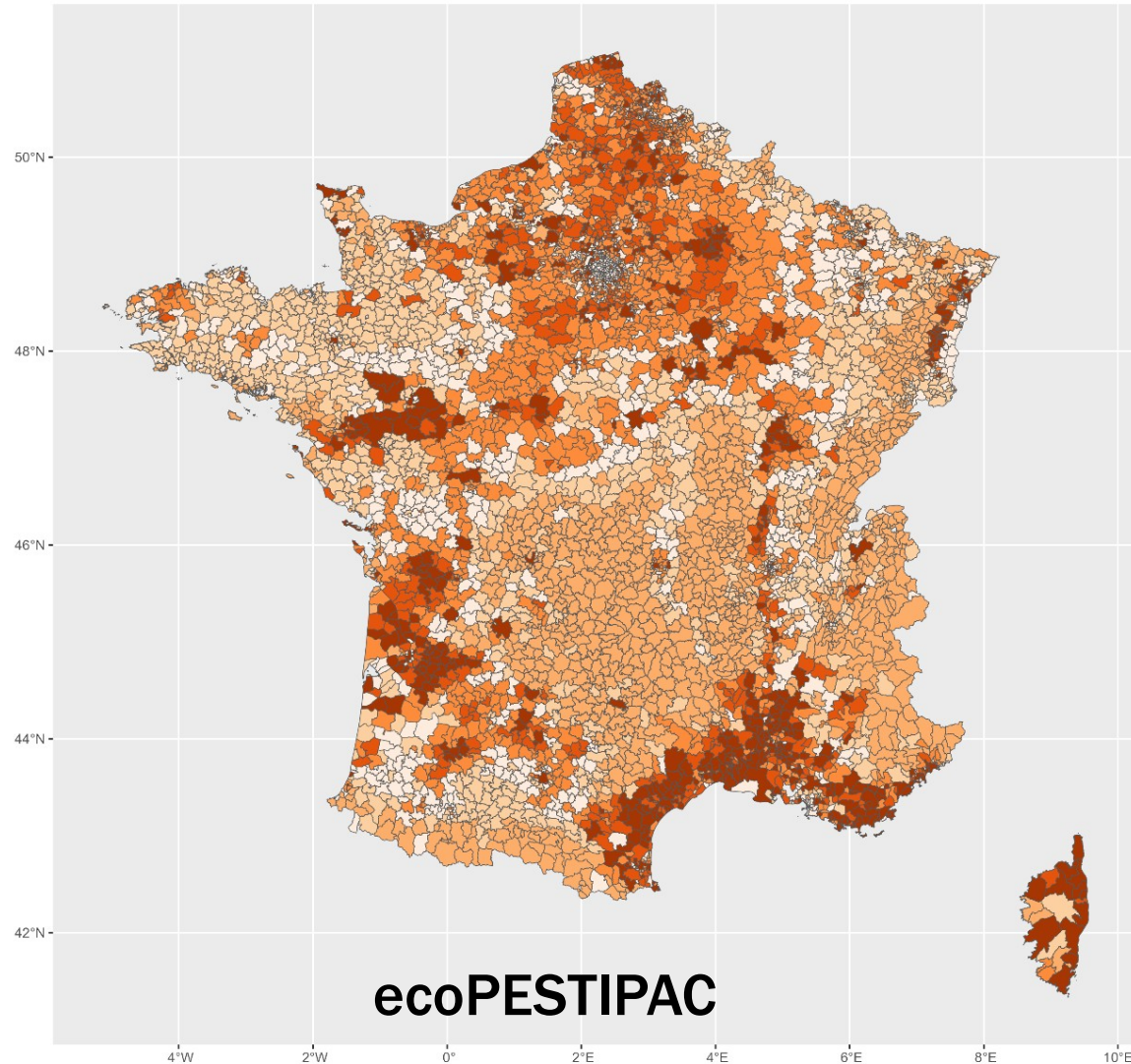
Zone de surrisque → Nouvelles hypothèses ?

Limites du modèle (codage PMSI, pas de mouvement de population sur 10 ans...)

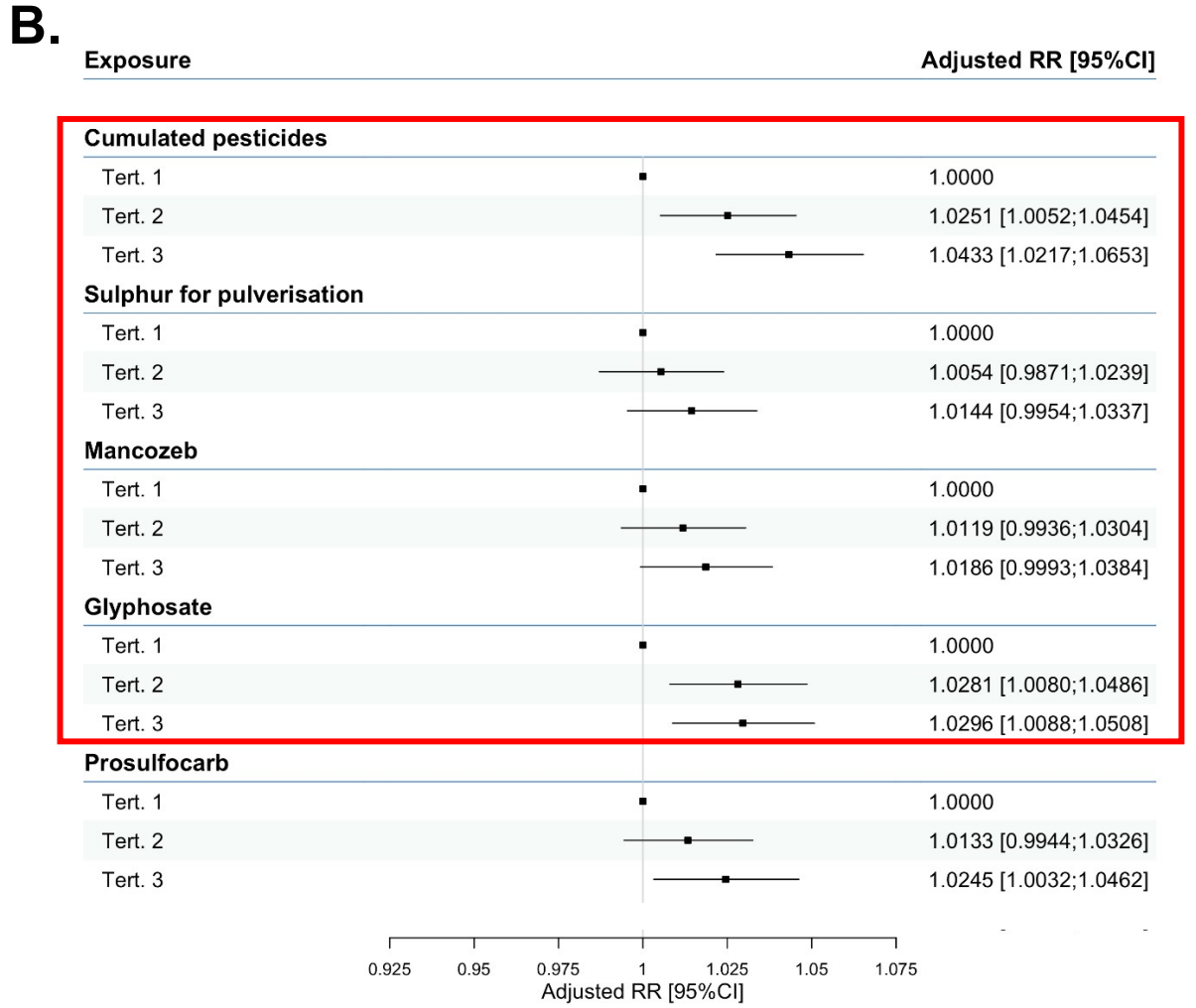
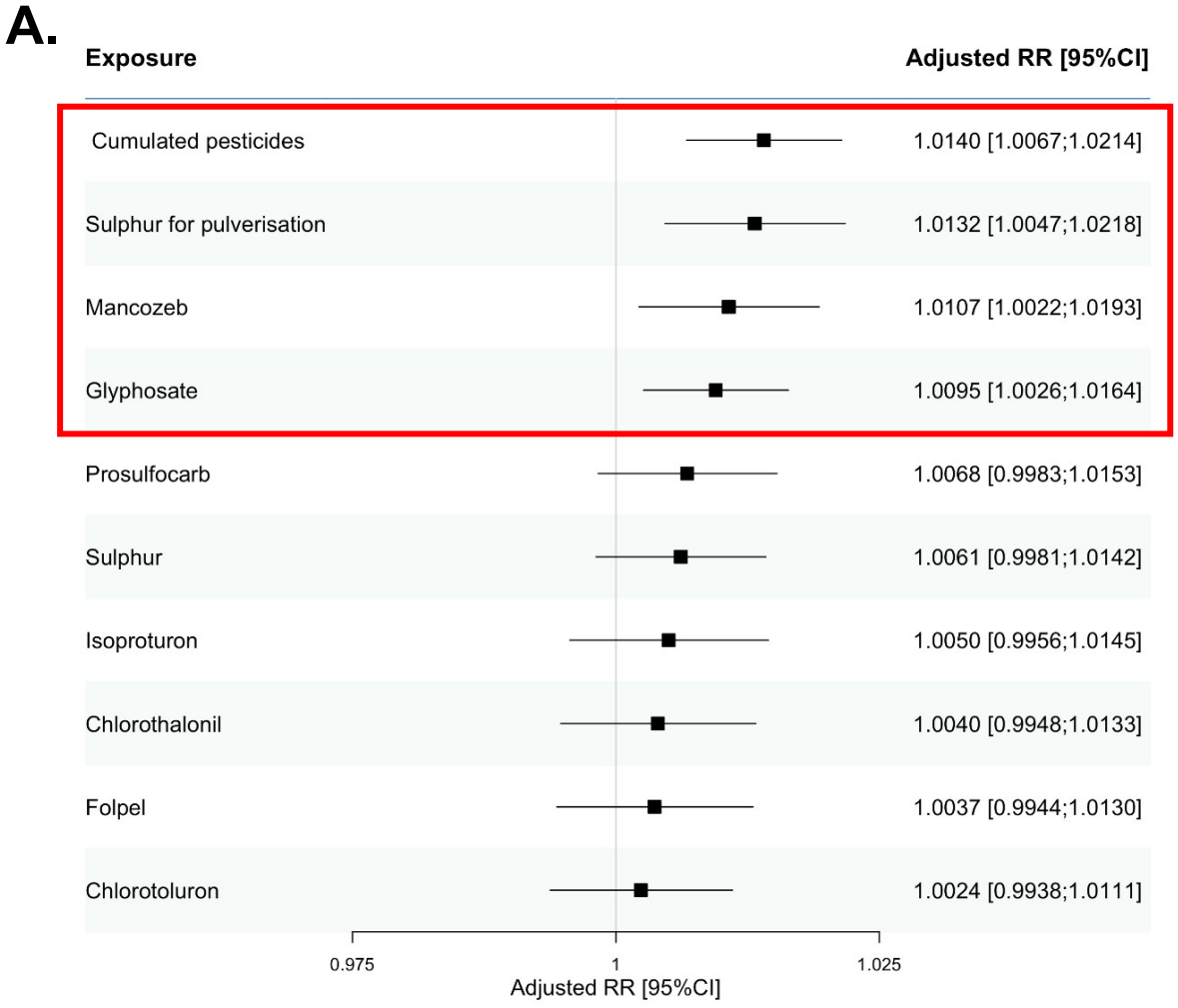
Carte de l'incidence standardisée selon l'âge et le sexe, lissée de l'AP en France entre 2011 et 2021 (modèle de Poisson hiérarchique Bayésien spatiotemporel).

# Modélisation de l'exposition aux pesticides

Cumulated pesticide quantity per surface - Standardized log median cumulated quantity of substance bought per surface - 2011-2021



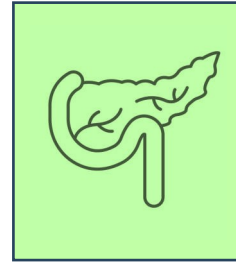
Indicateur indépendant (SolAgro)



2

L'augmentation d'utilisation des **quantités cumulées**, du **souffre en pulv.**, du **mancozeb**, et du **glyphosate** est associée à un risqué augmenté d'AP.

→ Mécanisme d'oncogenèse de chaque molécule ?

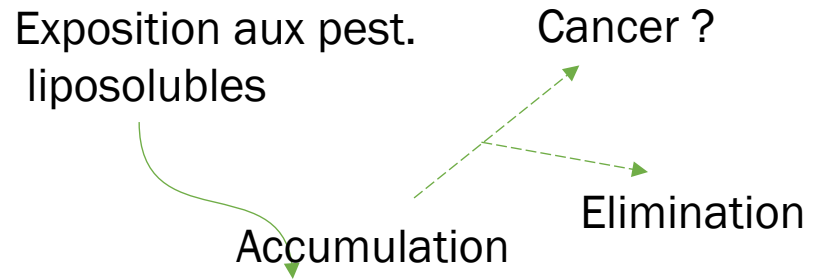


# PESTIPAC

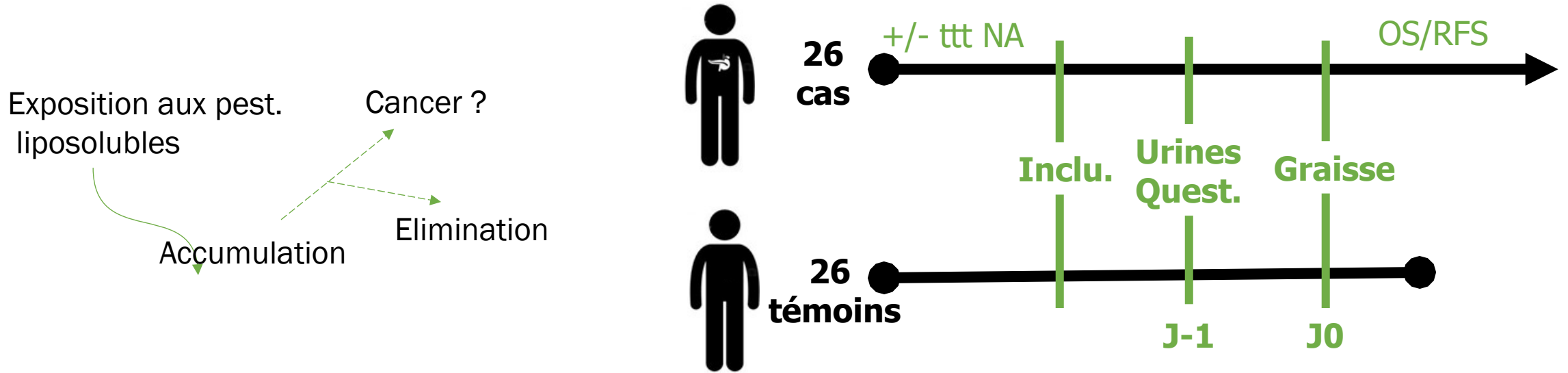
**Association between pancreatic adenocarcinoma risk and concentration of organochlorine pesticides in adipose tissue and urine:  
a targeted-screening analysis case-control study**



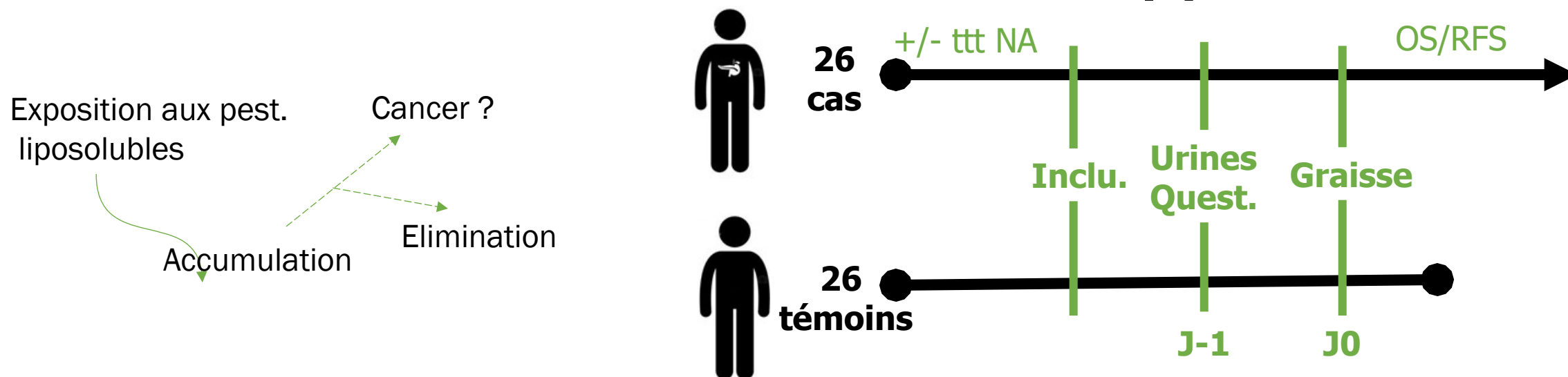
# PESTIPAC: une étude cas témoin appariée



# PESTIPAC: une étude cas témoin appariée



# PESTIPAC: une étude cas témoin appariée



➤ Appariement sur **l'IMC** stratifié et **l'âge** +/- 5 ans

➤ Screening de 345 molécules; dosage des molécules détectées

➤ Régression logistique multivariée, ajustement par FPR

➔ Etudier l'association entre pesticides accumulés dans la graisse et le risque d'AP

➔ Etudier l'association entre pesticides retrouvés dans les urines et le risque d'AP, et l'impact sur la survie des AP

# Résultats

- 9 pesticides dans > 50% des prélèvements
- Au moins 1 pesticide détecté/inclusion
- En médiane, 3 pesticides/personne
- Dichlorodiphényldichloroéthylène,  $\beta$ -Hexachlorocyclohexane, Cis-Heptachlor-exo-epoxide, Hexachlorobenzene, et Trans-nonachlor détectés dans **tous** les prélèvements

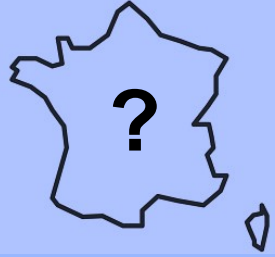
Characteristic	Levels	Cases (N=26)	Controls (N=26)
Total N (%)		26 (50.0)	26 (50.0)
Age	Median (IQR)	70.5 (64.0 to 73.5)	68.0 (62.5 to 73.0)
Gender	Woman	11 (42.3)	12 (46.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Median (IQR)	25.8 (24.7 to 28.0)	26.2 (24.2 to 29.4)
Diabetes	0	16 (61.5)	21 (80.8)
	1	10 (38.5)	5 (19.2)
Waist circumference (cm)	Median (IQR)	103.5 (91.5 to 106.8)	102.5 (99.2 to 111.5)
Tobacco consumption	0	13 (50.0)	7 (26.9)
	1	13 (50.0)	19 (73.1)
Ever worked in agriculture	0	19 (73.1)	17 (65.4)
	1	6 (23.1)	9 (34.6)
	ND	1 (3.8)	0 (0.0)
Ever used pesticides	0	22 (84.6)	21 (80.8)
	1	3 (11.5)	5 (19.2)
	ND	1 (3.8)	0 (0)
If used, ever protected	0	1 (3.8)	3 (11.5)
	1	2 (7.7)	2 (7.7)
	(Missing)	23 (88.5)	21 (80.8)
Proximity with crops during childhood	0	21 (80.8)	21 (80.8)
	1	4 (15.4)	5 (19.2)
	ND	1 (3.8)	0 (0)



# Résultats

Pesticide	Coefficient	95% CI	P-value	Adjusted P-value
Fat samples				
4,4 DDE	1.019	[1.005;1.034]	<b>0.009</b>	<b>0.033</b>
2,4 DDT	2.81	[1.119;7.056]	<b>0.028</b>	0.059
Dieldrin	1.062	[0.937;1.205]	0.344	0.379
Fipronil Sulfone	0.975	[0.92;1.032]	0.379	0.379
HCH alpha	1.17	[0.825;1.66]	0.379	0.379
HCH bêta	1.031	[0.996;1.067]	0.085	0.117
Heptachlor	1.181	[0.986;1.415]	0.071	0.112
Hexachlorobenzene	1.188	[1.015;1.39]	<b>0.032</b>	0.059
Mirex	2.853	[1.213;6.713]	<b>0.016</b>	<b>0.044</b>
Trans-nonachlor	1.325	[1.108;1.586]	<b>0.002</b>	<b>0.011</b>
Cis-nonachlor	15.433	[2.733;87.136]	<b>0.002</b>	<b>0.011</b>
Urine samples				
Phenyl 2 Phenol	1.176	[0.713;1.938]	0.526	0.65
PCP	3.801	[0.012;1203.902]	0.65	0.65

# Conclusion



ecoPESTIPAC



PESTIPAC

- **Population générale**
- Hétérogénéité spatiale
- Association avec les zones consommatrices
- Des molécules potentiellement dangereuses sur le marché



- Exposition ubiquitaire
- Une méthode d'exposition long terme
- Une association avec des pesticides déjà connus, interdites, pour leur oncogénèse

- Un modèle qui reste à parfaire
- Un niveau de preuve faible
- **Des mécanismes propres inconnus**



- **Peu** de patients
- **Des mécanismes propres inconnus**



# Perspectives

## Collaborer pour mieux comprendre

- Travail transversal
- Différentes approches nécessaires
- Multiples compétences (épidémio., biostatist., environnementaliste, oncologue, chirurgien...)

## Mieux mesurer

- Meilleurs indicateurs d'exposition en population générale (Mesures, indicateurs et open data (BNVD, SP France, Imperial College/U. Lille)
- Meilleures mesures de la quantité de pesticides (U. Limoges, U. de Reims Champagne Ardenne, CHU de Reims) et s'appuyer sur des cohortes existantes (Pancréas CGE)

## Elargir les hypothèses

- Cancers du patient jeune (Imperial College, U. Lille)
- Etudes dans des zones géographiques spécifiques (Antilles, Pays basque)
- D'autres contaminations... ?

# Merci à tous les patients et collaborateurs



Université  
de Lille

Pr. Michael Genin  
Dr. Victoria Gauthier  
Florent Occelli

Imperial College  
London

Pr. Marta Blangiardo  
Garyfallos Kostantinoudis



Pr. Souleiman El Balkhi  
Arnaud Gardere

Pr. Olivier Bouché  
Dr. Claire Carlier  
Dr. Marine Perrier  
Marion Vazel  
L'équipe de chirurgie digestive  
Le CHU de Reims