



ELEnSa

Projet Moerman

Association entre l'exposition environnementale aux pesticides agricoles et l'incidence de certains cancers : Analyses spatiales et régressions écologiques

**Rapport
n° 2021-02333**

Novembre 2021

M. Genin
Maître de Conférences,
Praticien Hospitalier,
Université de Lille

S. Habran
Attachée,
Cellule Environnement et Santé,
Direction des Risques Chroniques, ISSeP

Table des matières

1.	Matériel et méthodes.....	3
1.1	Zone géographique couverte par le registre belge des cancers.....	3
1.2	Cas incidents de cancer	3
1.3	Indices de l'exposition environnementale aux pesticides agricoles	4
1.4	Indice de défaveur sociale	5
1.5	Analyses spatiales.....	5
2.	Résultats	8
2.1	Indice de défaveur sociale WDep.....	8
2.2	Incidence des cancers.....	11
1.1.1	Mélanomes de la peau	11
1.1.2	Cancers de la peau non-mélanome	12
1.1.3	Cancers de la prostate	13
1.1.4	Tumeurs du système nerveux central	14
1.1.5	Cancers hématologiques	15
2.3	Régressions écologiques.....	16
3.	Discussion et conclusion.....	17
4.	Références	18

Contexte

Le présent rapport reprend les résultats des analyses spatiales et régressions écologiques dans le cadre de la recherche des associations potentielles entre la disparité géographique de l'incidence de certains cancers et l'estimation de l'exposition environnementale aux pesticides agricoles.

Il fait suite aux livrables suivants :

- la synthèse bibliographique sur les cancers potentiellement en lien avec l'exposition aux pesticides ;
- la recherche des données sur les facteurs confondants ;
- l'acquisition des données relatives aux pesticides et aux parcelles agricoles ;
- la caractérisation de l'exposition aux pesticides agricoles ;
- l'acquisition des données socio-économiques pour la construction de l'indice de défaveur sociale ;
- l'élaboration de la Convention de Recherche entre la Fondation Registre du Cancer (FRC)-ISSeP pour l'accès aux données cancers.

1. Matériel et méthodes

1.1 Zone géographique couverte par le registre belge des cancers

La Fondation Registre du Cancer, responsable du registre belge des cancers, collecte des informations sur tous les nouveaux cas de cancer recensés en Belgique. Ces informations lui permettent de dresser la carte de la nature et de l'ampleur du cancer en Belgique. Dans le cadre de l'étude ELEnSa, l'ISSeP a accès aux données d'incidence de cancers agrégées par commune pour les années 2015, 2016, 2017 et 2018 (voir Convention de Recherche).

Le registre belge des cancers couvre donc l'entièreté du territoire belge dont la Wallonie d'une superficie totale de 16 901 km². En considérant la géographie en vigueur en 2018, le territoire wallon est découpé en 262 communes, de superficie variable, allant de 6.9 km² pour la commune de Saint-Nicolas (Province de Liège) à 215.3 km² pour la commune de Tournai (province de Hainaut), la superficie moyenne étant de 64.5 km².

1.2 Cas incidents de cancer

Les cancers potentiellement associés à une exposition aux pesticides ont été sélectionnés sur base d'une revue de la littérature et sont listés au sein du Tableau 1.

Tableau 1. Cancers sélectionnés susceptibles d'être en lien avec une exposition aux pesticides.

ICD10	Label
C43	Mélanomes de la peau
C44	Autres tumeurs malignes de la peau (excluant les carcinomes basocellulaires)
C61	Tumeur maligne de la prostate
C62	Tumeur maligne du testicule
C70	Tumeur maligne des méninges
C71	Tumeur maligne de l'encéphale
C72	Tumeur maligne de la moelle épinière, des nerfs crâniens et d'autres parties du système nerveux central
C81	Lymphomes Hodgkiniens
C82	Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien
C83	Lymphome diffus non hodgkinien
C84	Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T
C85	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés
C86	Autres lymphomes
C90	Myélomes multiples
C91	Leucémies lymphoïdes (aigues et chroniques)
C92	Leucémies myéloïdes (aigues et chroniques)
C93	Leucémies monocytaires
C94	Autres leucémies (cellules spécifiées)
C95	Autres leucémies (cellules non-spécifiées)

Une première analyse des effectifs a été réalisée en calculant le nombre de cas incidents de cancer ainsi que le nombre moyen de cas incidents par commune pendant la période de 2015 à 2018 (Tableau 2). Dans la suite des analyses, certains cancers ont dû être écartés et d'autres regroupés afin d'assurer des effectifs moyens suffisants par commune pour les analyses statistiques. Ainsi, les cancers du testicule ont dû

malheureusement être écartés de l'analyse suite à un effectif insuffisant (avec 538 cas incidents entre 2015 et 2018, soit en moyenne 2.05 cas par commune). Par ailleurs, les cancers C70 à C72 ont été regroupés et analysés en tant que « cancers du système nerveux central (SNC) » et les cancers C81 à C95 ont été regroupés et analysés en tant que « cancers hématologiques ».

Tableau 2. Nombre de cas incidents et nombre de cas moyen par commune, par type de cancers, 2015-2018.

ICD10	Type de cancers	Effectif	Effectif moyen par commune
C43	Mélanomes de la peau	3922	14.97
C44	Cancers de la peau non-mélanome *	7818	29.84
C61	Cancers de la prostate	10556	40.29
C62	Cancers du testicule	538	2.05
C70	Méningiomes	34	0.13
C71	Gliomes	997	3.81
C72	Autres tumeurs primitives	44	0.17
C81	Lymphomes Hodgkiniens	485	1.85
C82-86	Lymphomes non-Hodgkiniens	2520	9.62
C90	Myélomes multiples	1208	4.61
C91-95	Leucémies	2681	10.23

* excluant les carcinomes basocellulaires

1.3 Indices de l'exposition environnementale aux pesticides agricoles

L'exposition environnementale aux pesticides agricoles est estimée sur base

- 1) des parcellaires agricoles annuels qui reprennent la localisation des différents types de cultures,
- 2) de l'estimation des quantités de substances actives (SA) de produits phytopharmaceutiques (PPP) qui y sont appliqués annuellement.

Les différentes étapes de la cartographie de l'utilisation de pesticides agricoles sur les cultures en Wallonie entre 2015 et 2017 sont décrites dans Habran et al. (1). Des indices ont ensuite été construits pour caractériser et approcher l'exposition de la population qui vit à proximité des cultures (voir livrables D1 et D2). Ces indices proxy, nommés SF100 et SF1000, traduisent l'intensité de la pression phytosanitaire au sein des zones habitées en fonction de la proximité des parcelles agricoles (dans un rayon de 100 ou 1000 m pour le SF100 ou SF1000, respectivement), de leur superficie et de la charge totale en SA estimée sur les parcelles. Ces indices sont rapportés par commune et sont normalisés entre 0 et 1 (Figure 1).

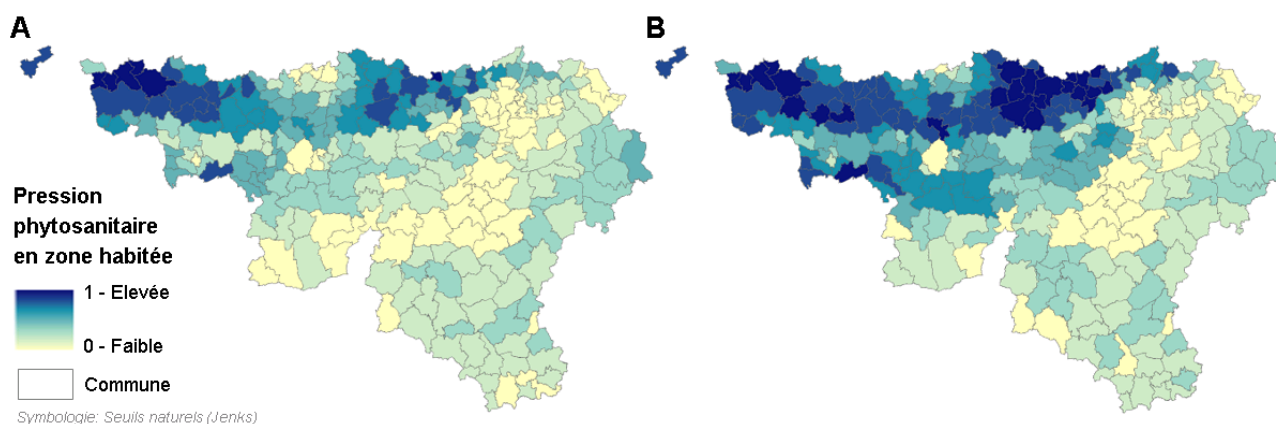


Figure 1. Indices de l'exposition environnementale aux pesticides agricoles sur base d'un modèle à 100 m (A : SF100) ou d'un modèle à 1000 m (B : SF1000).

1.4 Indice de défaveur sociale

Dans cette section est proposé un nouvel indice de défaveur sociale intitulé WDep. Cet indice est une adaptation au territoire de la Wallonie de l'indice FDep proposé par Rey *et al.* (2). Cet indice composite est constitué des variables suivantes :

1. Le revenu médian annuel par ménage (€) mesuré à l'échelle de la commune (source WalStat (SPF économie – Statbel))
2. Le pourcentage de la population de 15 ans et plus, titulaire du CESS (Certificat d'Enseignement Secondaire Supérieur) (source STATBEL - CENSUS, année 2011)
3. Le pourcentage d'ouvriers dans la population active par commune (source ONSS – STATWORK (2013-2019))
4. Le taux de chômage annuel parmi la population des 15-64 ans par commune. (Source : IWEPS)

La construction de l'indice WDep se base sur la méthodologie proposée par Rey *et al.* (2). Les 4 variables précitées ont été intégrées dans une analyse en composantes principales (ACP) normée et pondérée par les populations annuelles des communes. Plus spécifiquement, la première composante principale de l'ACP (expliquant le maximum d'inertie du nuage de points) a été conservée pour constituer l'indice WDep. Ce choix s'est basé sur l'analyse conjointe du i) pourcentage d'inertie totale expliquée par chacune des composantes principales, ii) d'un graphique d'éboulis des valeurs propres et, iii) du nombre de valeurs propres supérieures à 1. L'indice WDep a été calculé annuellement, de 2015 à 2017.

La corrélation entre l'indice WDep et d'autres indicateurs de défaveur sociale suivants :

1. CP1_AJ2D : la nouvelle version de l'indice de discrimination positive de la Communauté française ;
2. TAUX : l'indice synthétique de pauvreté : Indice synthétique développé pour analyser la pauvreté rurale et urbaine en Belgique ;

a été évaluée par un coefficient de corrélation de Spearman et son test de significativité. Il est important de souligner que les indicateurs précédents étaient calculés à l'échelle du secteur statistique. Aussi, ces indicateurs ont été agrégés à l'échelle de la commune en calculant une moyenne pondérée par les populations des secteurs statistiques (Source : StatBel).

1.5 Analyses spatiales

Rapports standardisés d'incidence. La distribution spatiale de chaque type de cancers a été évaluée par le calcul de rapports standardisés d'incidence (*Standardized Incidence Ratio* (SIR)) par commune. Pour une commune i , $1 \leq i \leq 262$, le SIR est défini par le rapport entre le nombre de cas incidents observés de cancers au sein de la commune i , o_i , et le nombre de cas attendus au sein de la commune i , e_i :

$$SIR_i = \frac{o_i}{e_i}.$$

Le nombre de cas attendus e_i est issu d'une méthode de standardisation indirecte prenant en compte l'âge et le sexe (facteurs de confusion connus de l'incidence des cancers étudiés dans la présente étude). Le calcul des effectifs théoriques repose sur les données de population communale annuelle stratifiées par sexe (Homme/Femme) et par classe d'âge quinquennales. Ainsi, le nombre de cas attendus au sein d'une commune i a été calculé selon la formule suivante :

$$e_i = \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K \lambda_{jk} pop_{ijk},$$

où j correspond aux modalités du sexe (Homme, Femme, $J = 2$), k correspond aux modalités des classes d'âge quinquennales ($K = 16$), λ_{ij} est le taux d'incidence de cancer pour la strate j du sexe et la strate k de l'âge sur l'ensemble du territoire d'analyse, et pop_{ijk} correspond à la population de la commune i , pour les strates j et k du sexe et de l'âge.

Évaluation de l'hétérogénéité spatiale des SIRs. L'hétérogénéité spatiale des SIRs a été évaluée par le test de Potthoff-Whittinghill (3). Dans ce contexte, le nombre de cas incidents de cancers observés dans chacune des communes, o_i , est considéré comme distribué selon une loi de Poisson de paramètre $e_i\theta_i$ où θ_i est le rapport standardisé d'incidence de la commune i . Le test de Potthoff-Whittinghill teste l'hypothèse nulle selon laquelle les SIR sont tous égaux à une constante inconnue (absence d'hétérogénéité spatiale), contre une hypothèse alternative qui stipule que les SIR ne sont pas égaux (présence d'hétérogénéité spatiale). Une procédure de bootstrap paramétrique avec 999 répliques a été utilisée pour estimer la statistique de test et évaluer sa significativité statistique.

Évaluation de l'autocorrélation spatiale des SIRs. La présence d'autocorrélation spatiale au sein des SIRs a été évaluée par l'utilisation conjointe de l'indice de Moran (4) et du test de sa significativité statistique (5). L'indice de Moran a pour expression :

$$I = \frac{n}{\sum_i \sum_j w_{ij}} \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} (SIR_i - \overline{SIR})(SIR_j - \overline{SIR})}{\sum_i (SIR_i - \overline{SIR})^2},$$

où n correspond au nombre total de communes en Wallonie ($n = 262$), w_{ij} est un poids spatial (ici $w_{ij} = 1$ si la commune i et la commune j partagent une frontière commune (adjacence), et $w_{ij} = 0$ sinon), SIR_i correspond au rapport standardisé d'incidence brut au sein de la commune i et \overline{SIR} est la moyenne des SIRs sur l'ensemble du territoire d'étude. L'indice de Moran prend ses valeurs dans l'intervalle $[-1 ; 1]$ et des valeurs positives indiquent la présence d'autocorrélation spatiale au sein des SIR, d'autant plus forte que la valeur de l'indice de Moran se rapproche de la valeur 1. Le test de significativité de l'indice de Moran teste l'hypothèse nulle selon laquelle les SIRs sont indépendants et identiquement distribués (absence d'autocorrélation spatiale) contre une hypothèse alternative qui stipule que les communes géographiquement proches ont tendance à montrer des valeurs de SIRs similaires (présence d'autocorrélation spatiale). Une procédure de bootstrap paramétrique avec 999 répliques a été utilisée pour estimer la statistique de test (Indice de Moran) et tester sa significativité statistique.

Lissage des SIRs et régressions écologiques. Le calcul des SIRs bruts présentent des inconvénients majeurs (6,7). En effet, les SIRs bruts sont extrêmement sensibles à la taille de population à risque. Aussi, au sein d'unités spatiales faiblement peuplées, les SIRs peuvent présenter des valeurs extrêmes qui sont uniquement liées à un artefact statistique. De surcroît, les SIRs bruts sont calculés sous l'hypothèse d'indépendance des unités spatiales et, par voie de conséquence, ne prennent pas en compte le phénomène d'autocorrélation spatiale. Pour pallier ces inconvénients, les SIRs ont été lissés au moyen du modèle hiérarchique bayésien proposé par Besag et al. (8). Au premier niveau de ce modèle, le nombre de cas incidents observé de cancers au sein d'une commune i , O_i , est considéré comme étant distribué selon une loi de Poisson de paramètre $\theta_i e_i$, où θ_i correspond au risque relatif associé à l'unité spatiale i et e_i est le nombre de cas incidents attendu dans la commune i , calculé selon la méthode de standardisation indirecte précisée *supra*. Au second niveau, le logarithme de θ_i est modélisé de la manière suivante :

$$\log(\theta_i) = \beta_0 + u_i + v_i,$$

où β_0 est l'intercept correspondant au risque relatif moyen sur l'ensemble de la zone géographique étudiée, u_i est un effet aléatoire qui vient capter la variabilité extra-poissonienne des SIRs qui n'est pas spatialement structurée et, v_i est un effet aléatoire qui capte la variabilité extra-poissonienne des SIR qui est spatialement structurée, prenant ainsi en compte le phénomène d'autocorrélation spatiale. La distribution de u_i est modélisée selon une loi normale $N(0, \sigma_u^2)$ et celle de v_i par un modèle conditionnel autorégressif (CAR) :

$$V_i | V_j = v_j, i \neq j, \sim N\left(\frac{\sum_{j \neq i} w_{ij} v_j}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}, \frac{\sigma_v^2}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}\right),$$

Où w_{ij} est un poids spatial (ici $w_{ij} = 1$ si la commune i et la commune j partagent une frontière commune (adjacence), et $w_{ij} = 0$ sinon).

Au troisième niveau, l'inverse des variances des effets aléatoires u_i et v_i (précisions) ont pour distribution *a priori* non informatives :

$$\frac{1}{\sigma_u^2} \sim \Gamma(0.0005, 0.0005), \frac{1}{\sigma_v^2} \sim \Gamma(0.0005, 0.0005)$$

selon les recommandations de Bernardineli et al. (9).

Les paramètres du modèle ont été estimés par une stratégie de type INLA (Integrated Nested Laplace Approximation) (10). Aussi, pour chaque commune i , le modèle a conduit à l'estimation de la distribution *a posteriori* de chaque θ_i . La moyenne de cette distribution a été utilisée pour définir le SIR lissé associé à la commune, et les 2.5 et 97.5 percentiles de cette distribution ont été utilisés pour définir l'intervalle de crédibilité au niveau de confiance de 95% associé au SIR lissés. La répartition spatiale de ces SIRs a été représentée sous forme de cartes choroplèthes.

Afin d'ajuster les analyses sur l'effet de confusion de la défaveur sociale des communes sur l'incidence des cancers, l'indice WDep a été intégré comme une covariable au sein du deuxième niveau du modèle :

$$\log(\theta_i) = \beta_0 + u_i + v_i + \beta_1 WDep,$$

où β_1 correspond à l'effet (en échelle logarithmique) de la défaveur sociale sur l'incidence des cancers. Ainsi, les SIR lissés estimés par le modèle sont ajustés sur l'effet de la défaveur sociale. Une distribution *a priori* vague sur β_1 a été considérée : $\beta_1 \sim N(0, 10000)$.

La relation entre l'incidence des cancers et les p variables écologiques (indicateurs d'exposition aux pesticides agricoles), avec ajustement sur la défaveur sociale, a été évaluée en ajoutant les variables écologiques au sein du deuxième niveau du modèle :

$$\log(\theta_i) = \beta_0 + u_i + v_i + \beta_1 WDep + \sum_p \beta_p X_p,$$

où β_p correspond à l'effet de la p ème covariable écologique X_p . Les tailles d'effet ont été exprimées en échelle naturelle et, ainsi, l'exponentiel des coefficients β_p a été calculé pour fournir une estimation du risque relatif associé à chacune des covariables X_p . A chaque risque relatif estimé a été associé son intervalle de crédibilité à 95% (95 % BCI – *Bayesian credible interval*) pour juger de la significativité statistique de la liaison. Les résultats ont été présentés sous forme de graphiques forest plots.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (v 3.6.1). Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0.05.

2. Résultats

2.1 Indice de défaveur sociale WDep

Les résultats de l'analyse en composantes principales sur les 4 variables constituant le WDep sont présentés au sein du Tableau 3, de la Figure 2 et de la Figure 3. Environ 80% de l'inertie totale était expliquée par la première composante de l'ACP. Ainsi, l'indice WDep a été construit en utilisant uniquement la première composante principale. Les valeurs élevées de cette dernière sont caractérisées par un pourcentage élevé de population ayant obtenu le CESS et des revenus médians importants. A l'inverse, les valeurs faibles de la première composante sont associées à des valeurs élevées de taux de chômage chez les 15-64 ans et des valeurs élevées du pourcentage d'ouvrier dans la population. Dans l'objectif de création d'un indicateur de défaveur sociale, l'opposé de la première composante principale a été considéré pour la définition du WDep. Ainsi les valeurs élevées du WDep définissent des communes fortement défavorisées et, inversement, les valeurs faibles correspondent à des communes socialement avantagées.

La distribution spatiale de l'indice WDep sur le territoire de la Wallonie est présentée en Figure 4, Figure 5 et Figure 6 pour les années 2015, 2016 et 2017 respectivement.

En 2015, l'indice WDep variait de -4.34 à 3.85 avec une moyenne de -0.68 (± 1.58). En 2016, il variait de -4.25 à 3.75 avec une moyenne de -0.73 (± 1.58) et en 2017, il variait de -4.39 à 3.64 avec une moyenne égale à -0.72 (± 1.57). La distribution spatiale du WDep est hétérogène sur le territoire de la Wallonie et reste particulièrement stable selon les années.

Tableau 3. Valeurs propres et part d'inertie expliquées des composantes principales issues de l'Analyse en Composantes Principales sur les 4 variables constituant le WDep.

Composante	Valeur propre	Part d'inertie expliquée	Part d'inertie expliquée cumulée
1	3.2006748	80.016869	80.01687
2	0.6626574	16.566435	96.5833
3	0.0880662	2.201655	98.78496
4	0.0486016	1.21504	100

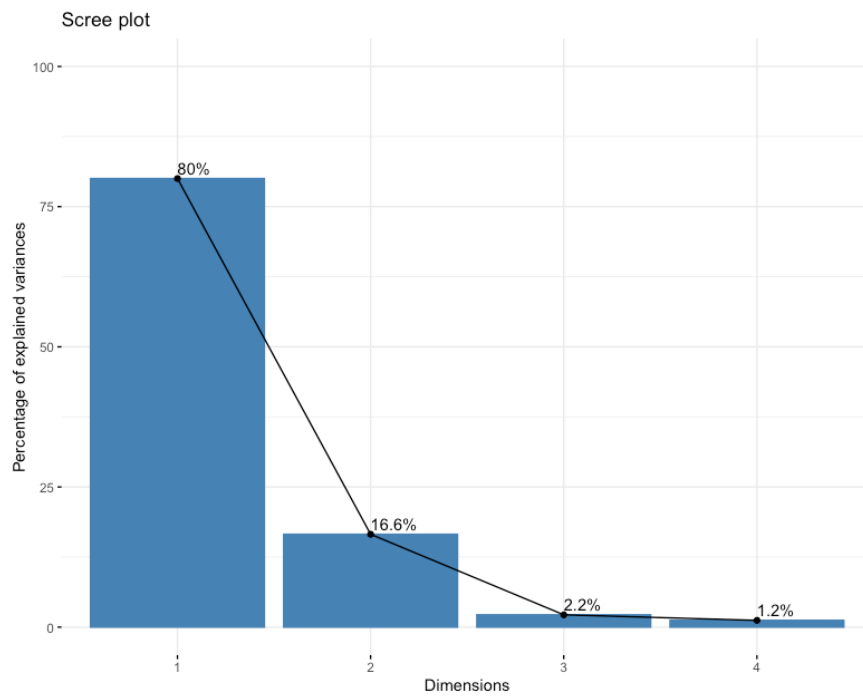


Figure 2. Part d'inertie totale expliquée par les composantes principales.

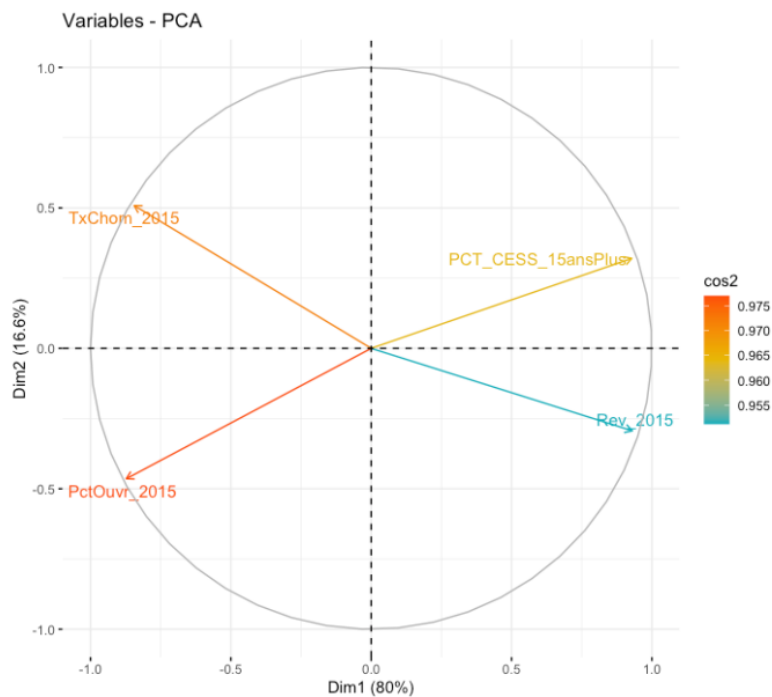


Figure 3. Cercle des corrélations issu de l'ACP.

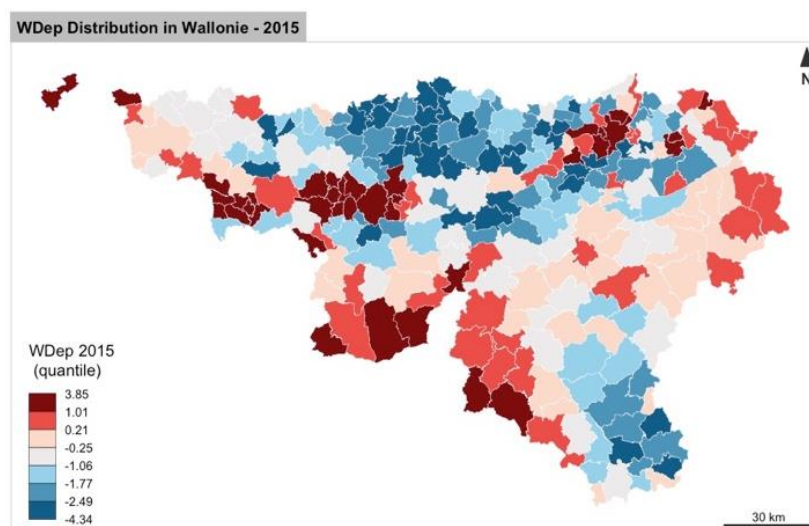


Figure 4. Distribution spatiale de l'indice WDep (catégorisé en septiles) par communes sur territoire de la Wallonie, 2015.

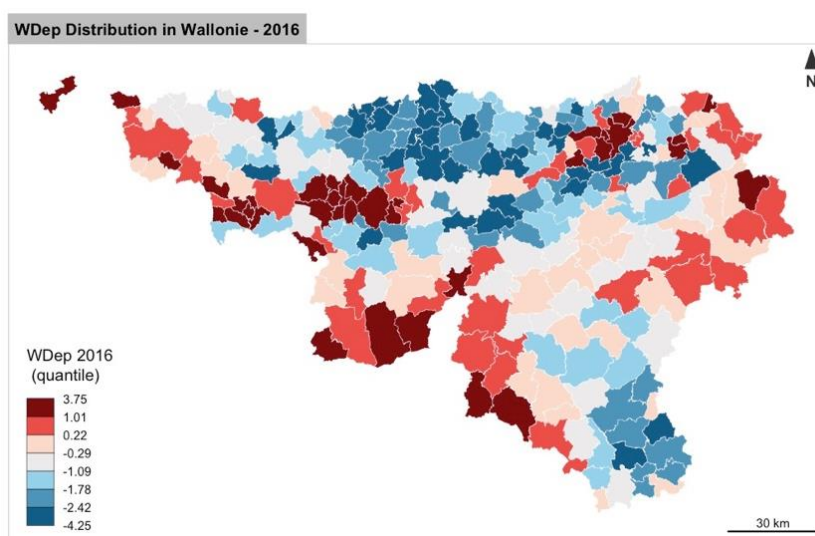


Figure 5. Distribution spatiale de l'indice WDep (catégorisé en septiles) par communes sur territoire de la Wallonie, 2016.

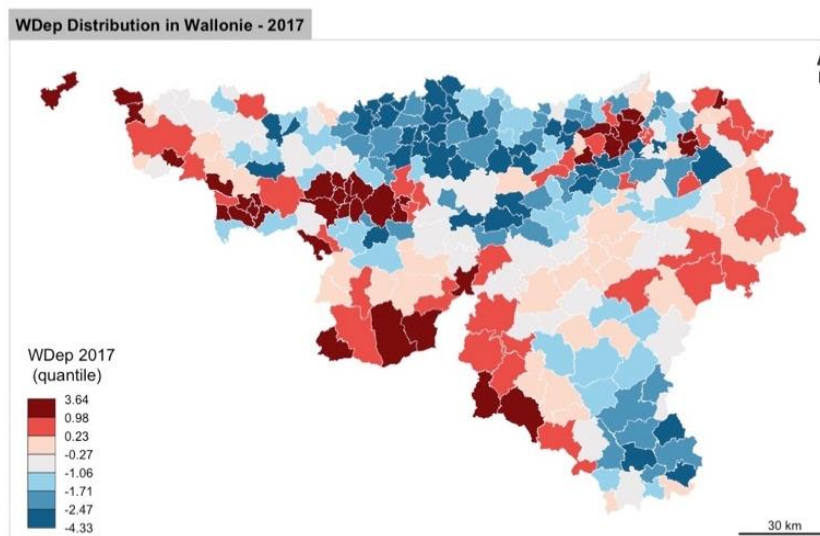


Figure 6. Distribution spatiale de l'indice WDep (catégorisé en septiles) par communes sur territoire de la Wallonie, 2017.

En 2015, l'indice WDep présentait une corrélation négative forte statistiquement significative ($r=-0.98$, $p<0.001$) avec l'indice de discrimination positive de la Communauté française. Cette corrélation était retrouvée pour les années 2016 ($r=-0.98$, $p<0.001$) et 2017 ($r=-0.98$, $p<0.001$).

Une corrélation positive forte a également été retrouvée entre l'indice WDep et l'indice synthétique de pauvreté (2015 : $r=0.63$, $p<0.001$; 2016 : $r=0.63$, $p<0.001$; 2017 : $r=0.63$, $p<0.001$).

2.2 Incidence des cancers

1.1.1 MELANOMES DE LA PEAU

Les SIR lissés de mélanomes de la peau ajustés sur l'âge, le sexe et la défaveur sociale (WDep) ont été calculés pour chaque année de la période de 2015 à 2018, et ensuite sur l'ensemble de la période. La Figure 7 présente la distribution spatiale des SIR lissés de mélanomes de la peau sur la période de 2015 à 2018.

En 2015, l'hétérogénéité spatiale de l'incidence était non significative ($p=0.09$) et l'autocorrélation spatiale également (I de Moran : 0.01, $p=0.82$). Les SIR variaient de 0.6 à 1.71. Les mêmes résultats étaient retrouvés pour l'année 2016 ($p=0.08$, I de Moran : 0.03, $p=0.43$). Les SIR variaient de 0.6 à 2.14. En 2017, nous avons observé une hétérogénéité spatiale proche de la significativité ($p=0.05$) et une autocorrélation spatiale faible mais significative (I de Moran : 0.09, $p=0.018$). Les SIR variaient de 0.55 à 1.8. En 2018, l'incidence des mélanomes de la peau était marquée par une hétérogénéité spatiale significative ($p=0.01$) et la présence d'autocorrélation spatiale (I de Moran : 0.15, $p<0.001$). Les SIR variaient de 0.51 à 1.96.

Sur l'ensemble de la période de 2015 à 2018, les SIR variaient de 0.53 à 2.07. La distribution spatiale de l'incidence des mélanomes de la peau présentait une hétérogénéité spatiale significative ($p<0.001$) et une autocorrélation spatiale significative (I de Moran : 0.2865, $p<0.001$).

Le facteur de risque bien connu pour le mélanome est l'exposition au soleil. Les agriculteurs de par le fait que leur activité professionnelle se déroule principalement à l'extérieur sont inévitablement exposés au soleil de manière régulière. Ce facteur de risque doit donc être pris en compte dans l'interprétation de ces résultats.

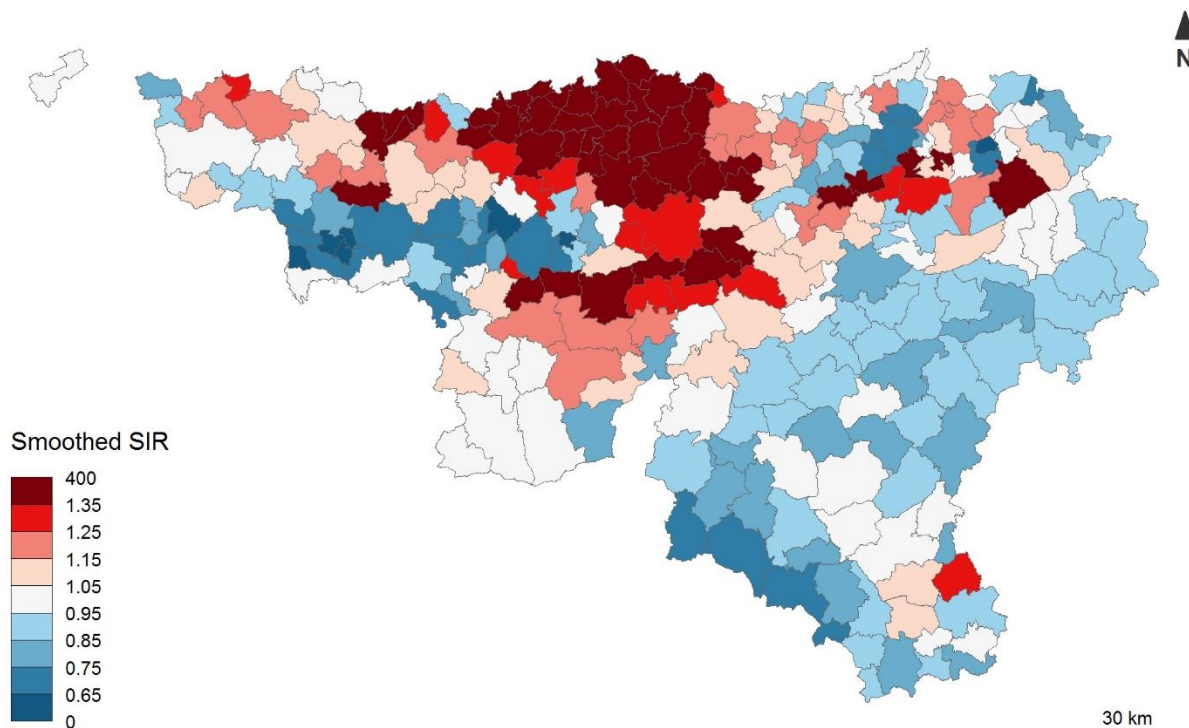


Figure 7. Répartition spatiale des SIR lissés de mélanomes de la peau ajustés sur l'âge, le sexe et le WDep, Wallonie, 2015-2018.

1.1.2 CANCERS DE LA PEAU NON-MELANOME

Les SIR lissés de cancers de la peau non-mélanome ajustés sur l'âge, le sexe et la défaveur sociale (WDep) ont été calculés pour chaque année de la période de 2015 à 2018, et ensuite sur l'ensemble de la période. La Figure 8 présente la distribution spatiale des SIR lissés de cancers de la peau non-mélanome sur la période de 2015 à 2018.

De manière annuelle, sur la période de 2015 à 2018, l'hétérogénéité spatiale de l'incidence des cancers de la peau non-mélanome était significative ($p=0.01$ pour chacune des années) et l'autocorrélation spatiale était globalement significative (2015, I de Moran : 0.11, $p<0.01$; 2016, I de Moran : 0.07, $p=0.06$; 2017 : I de Moran : 0.15, $p<0.001$; 2018 : I de Moran : 0.21, $p<0.001$). Les SIR variaient de 0.65 à 2.16, de 0.6 à 2.37, de 0.57 à 2.4 et de 0.56 à 2.58 pour les années de 2015 à 2018, respectivement.

Sur l'ensemble de la période de 2015 à 2018, les SIR variaient de 0.57 à 2.37. La distribution spatiale de l'incidence des cancers de la peau non-mélanome présentait une hétérogénéité spatiale significative ($p<0.001$) et une autocorrélation spatiale significative (I de Moran : 0.3803, $p<0.001$).

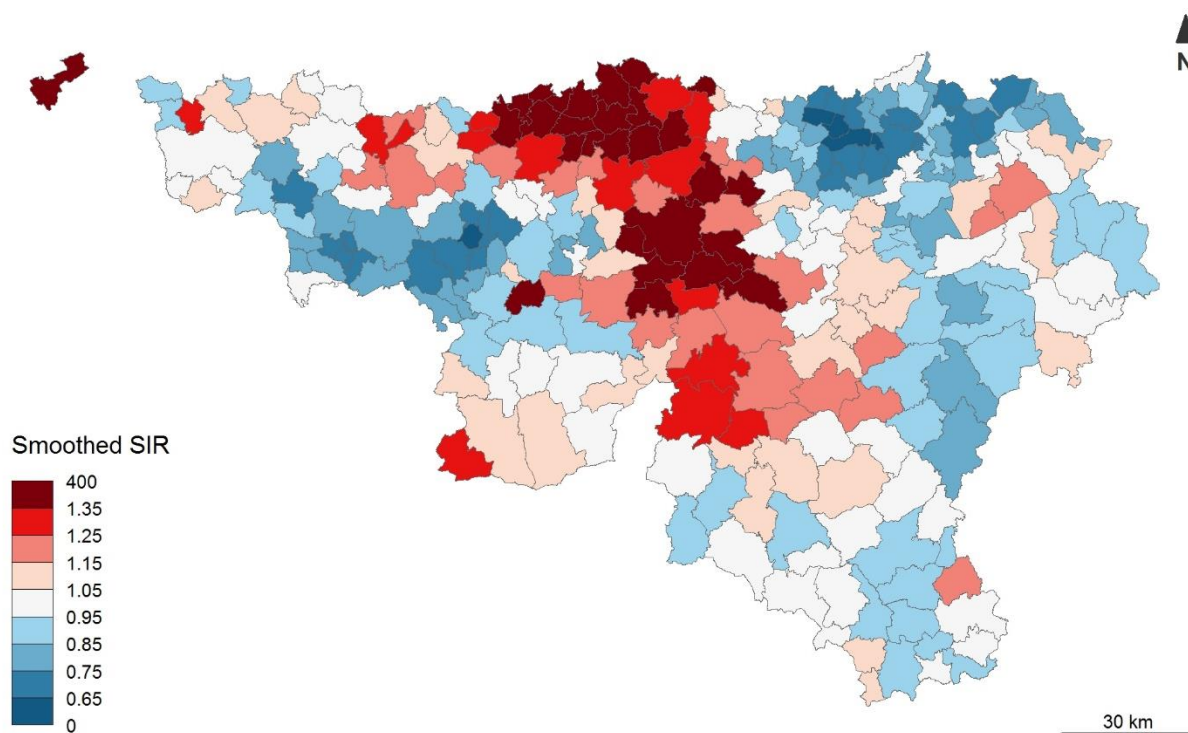


Figure 8. Répartition spatiale des SIR lissés de cancers de la peau non-mélanome ajustés sur l'âge, le sexe et le WDep, Wallonie, 2015-2018.

1.1.3 CANCERS DE LA PROSTATE

Les SIR lissés de cancers de la prostate ajustés sur l'âge, le sexe et la défaveur sociale (WDep) ont été calculés pour chaque année de la période de 2015 à 2018, et ensuite sur l'ensemble de la période. La Figure 9 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** présente la distribution spatiale des SIR lissés de cancers de la prostate sur la période de 2015 à 2018.

En 2015, nous avons observé une hétérogénéité spatiale non significative de l'incidence des cancers de la prostate (Test de Potthoff-Withinghill, $p=0.21$) et une absence d'autocorrélation spatiale (Indice de Moran : 0.06, $p=0.11$). Les SIR variaient de 0.72 à 1.32. En 2016, l'hétérogénéité spatiale était non significative ($p=0.23$) mais nous avons observé une légère autocorrélation spatiale significative (Indice de Moran = 0.08, $p=0.03$). Les SIR variaient de 0.7 à 1.42. En 2017, l'hétérogénéité spatiale était non-significative ($p=0.23$) ainsi que l'autocorrélation spatiale (I de Moran : 0.07, $p=0.06$). Les SIR variaient de 0.81 à 1.44. Le même type de résultats sur l'hétérogénéité spatiale ($p=0.31$) et l'autocorrélation spatiale (I de Moran : 0.07, $p=0.05$) étaient retrouvés en 2018. Les SIR variaient de 0.85 à 1.15.

Sur l'ensemble de la période de 2015 à 2018, les SIR variaient de 0.75 à 1.47. La distribution spatiale de l'incidence des cancers de la prostate présentait une hétérogénéité spatiale non significative ($p=0.3176$) et une autocorrélation spatiale également non significative (I de Moran : 0.0528, $p=0.1429$).

Lors l'analyse de la variation de l'incidence du cancer de la prostate, il ne peut être exclu un éventuel impact de l'activité de dépistage par le test PSA sur l'incidence de ce cancer. L'adhérence aux recommandations d'utilisation du test PSA varie très certainement selon les régions et le type d'hôpital (i.e. universitaire et non-universitaire).

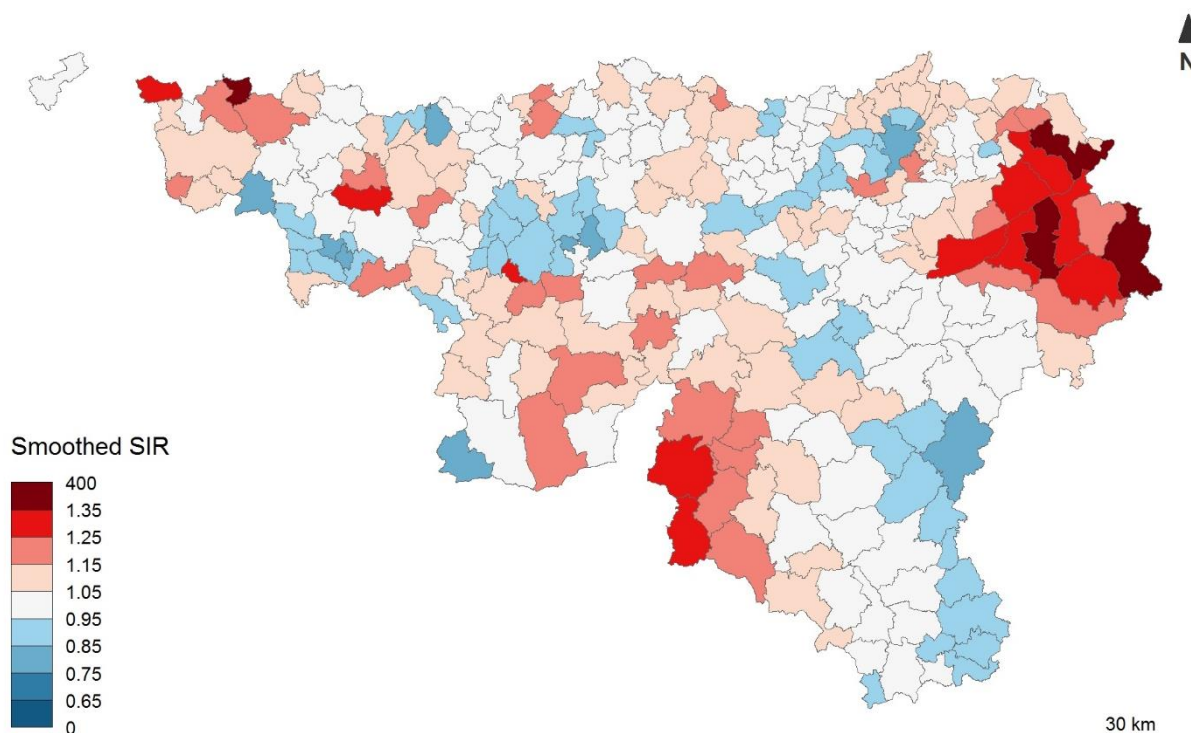


Figure 9. Répartition spatiale des SIR lissés de cancers de la prostate ajustés sur l'âge, le sexe et le WDep, Wallonie, 2015-2018.

1.1.4 TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les SIR lissés de tumeurs du système nerveux central (SNC) ajustés sur l'âge, le sexe et la défaveur sociale (WDep) ont été calculés pour chaque année de la période de 2015 à 2018, et ensuite sur l'ensemble de la période. La Figure 10 présente la distribution spatiale des SIR lissés de tumeurs du SNC sur la période de 2015 à 2018.

En 2015, nous avons observé une hétérogénéité spatiale non significative de l'incidence des tumeurs du SNC (Test de Potthoff-Withinghill, $p=0.2752$) et une absence d'autocorrélation spatiale (Indice de Moran : 0.00, $p=0.1727$). Les SIR variaient de 0.96 à 2.51. Des résultats identiques ont été observés pour les années 2016 (P-W : $p=0.5574$, I de Moran : 0.00, $p=0.9834$, SIR min/max= 0.97/2.42), 2017 (P-W : $p=0.5522$, I de Moran : 0.00, $p=0.3398$, SIR min/max= 0.98/2.52) et 2018 (P-W : $p=0.1173$, I de Moran : 0.00, $p=0.4443$, SIR min/max= 0.88/1.80).

Sur l'ensemble de la période de 2015 à 2018, les SIR variaient de 0.93 à 2.05. La distribution spatiale des tumeurs du SNC présentait une hétérogénéité spatiale non-significative ($p=0.3317$) et une autocorrélation spatiale non-significative (I : 0.002, $p=0.4163$).

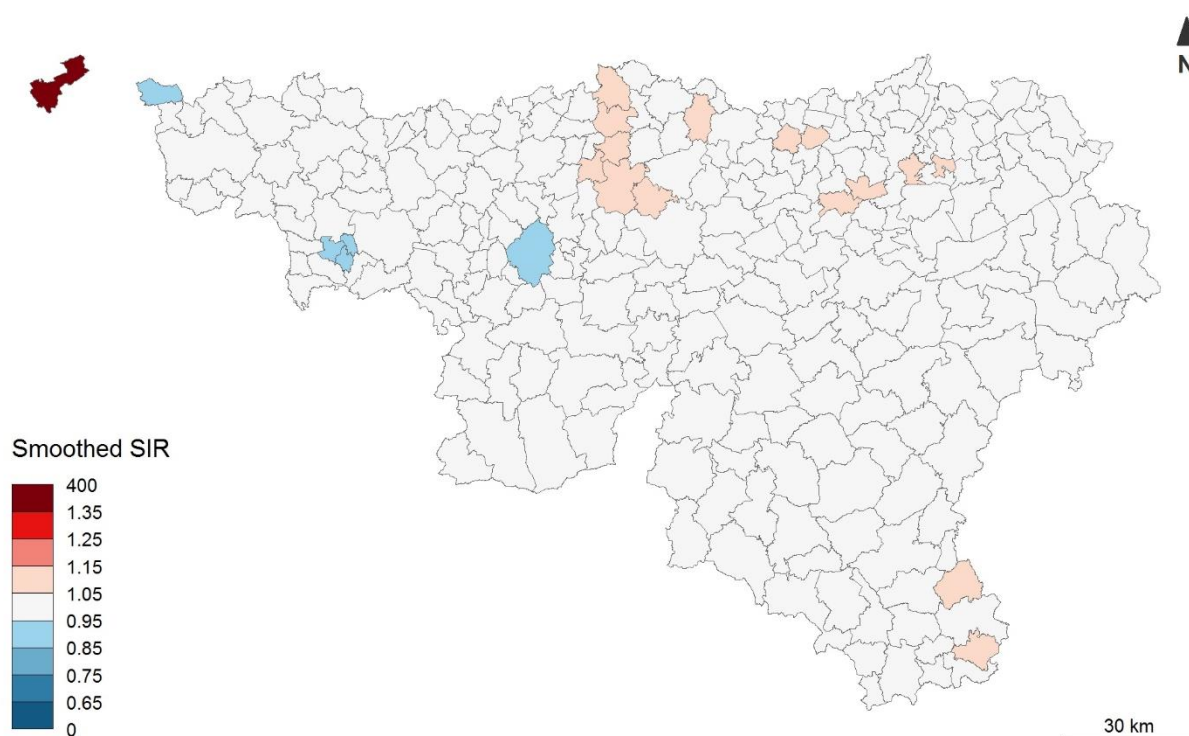


Figure 10. Répartition spatiale des SIR lissés de tumeurs du SNC ajustés sur l'âge, le sexe et le WDep, Wallonie, 2015-2018.

1.1.5 CANCERS HEMATOLOGIQUES

Les SIR lissés de cancers hématologiques ajustés sur l'âge, le sexe et la défaveur sociale (WDep) ont été calculés pour chaque année de la période de 2015 à 2018, et ensuite sur l'ensemble de la période. La Figure 11 présente la distribution spatiale des SIR lissés de cancers hématologiques sur la période de 2015 à 2018.

En 2015, nous avons observé une hétérogénéité spatiale non significative de l'incidence des cancers hématologiques (Test de Potthoff-Withingill, $p=0.5963$) et une absence d'autocorrélation spatiale (Indice de Moran : 0.06, $p=0.0931$). Les SIR variaient de 0.97 à 1.02. Des résultats similaires ont été observés pour les années 2016 (P-W : $p=0.5298$, I de Moran : 0.00, $p=0.7968$, SIR min/max= 0.5/1.09), 2017 (P-W : $p=0.4775$, I de Moran : 0.00, $p=0.1985$, SIR min/max= 0.58/1.05) et 2018 (P-W : $p=0.3586$, I de Moran : 0.00, $p=0.1934$, SIR min/max= 0.97/1.12).

Sur l'ensemble de la période de 2015 à 2018, les SIR variaient de 0.76 à 1.13. La distribution spatiale des cancers hématologiques présentait une hétérogénéité spatiale non-significative ($p=0.4031$) et une autocorrélation spatiale non-significative (I : 0.0358, $p=0.5247$).

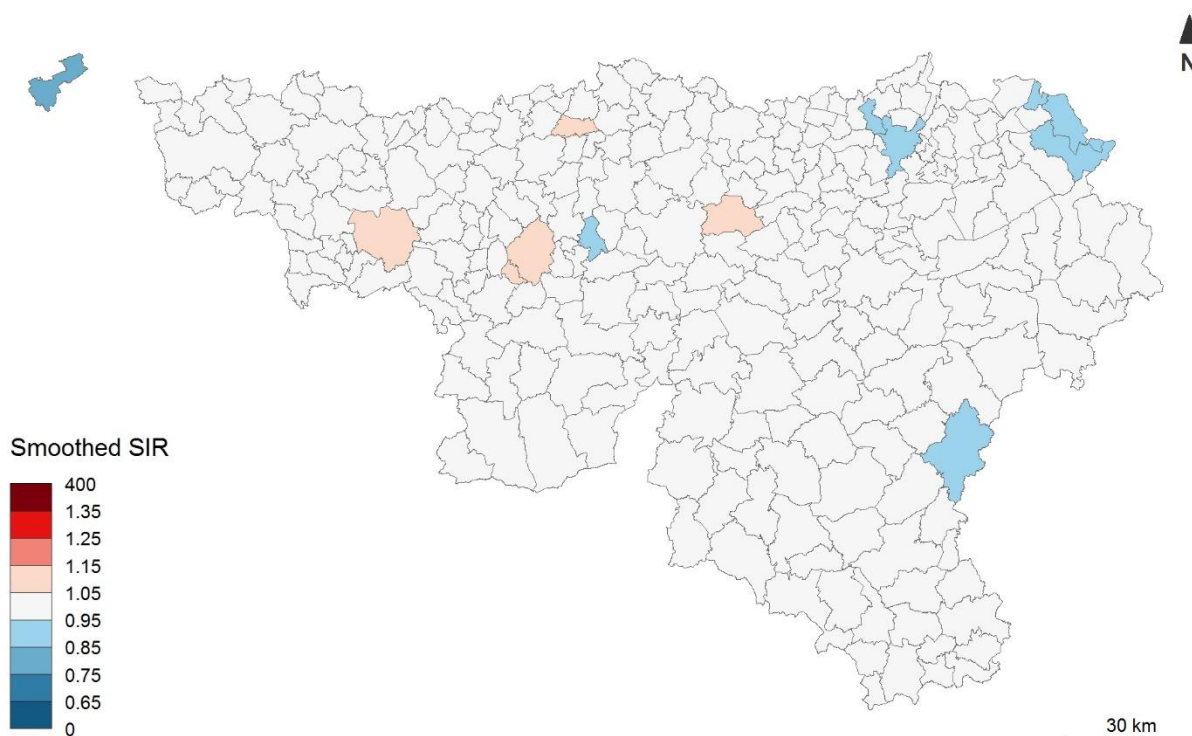


Figure 11. Répartition spatiale des SIR lissés de cancers hématologiques ajustés sur l'âge, le sexe et le WDep, Wallonie, 2015-2018.

2.3 Régressions écologiques

Dans cette section, des régressions écologiques sont présentées. Ces dernières visaient à étudier le lien entre l'incidence des cancers et l'exposition environnementale aux pesticides agricoles (caractérisée par les indices SF100 et SF1000). Ces modèles de régression écologique ont été appliqués pour différents types de cancers, sur l'ensemble de la période de 2015 à 2018 (incidence cumulée).

Parmi les cancers étudiés, uniquement les mélanomes de la peau et les cancers de la peau non-mélanome ont présenté une distribution spatiale hétérogène. Aussi, uniquement ces derniers ont été considérés pour réaliser les régressions écologiques qui visaient à évaluer le lien entre les variations spatiales d'incidence des cancers et l'exposition aux pesticides agricoles (caractérisée par les indices SF100 et SF1000), après ajustement sur la défaveur sociale des communes (WDep). À des fins exploratoires, la régression écologique a été testée également sur le cancer de la prostate bien que celui-ci présentait une distribution spatiale hétérogène non significative. Les résultats des régressions écologiques sont présentés au sein de la Figure 12.

Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée, quel que soit le type de cancer et le type d'exposition environnementale aux pesticides agricoles.

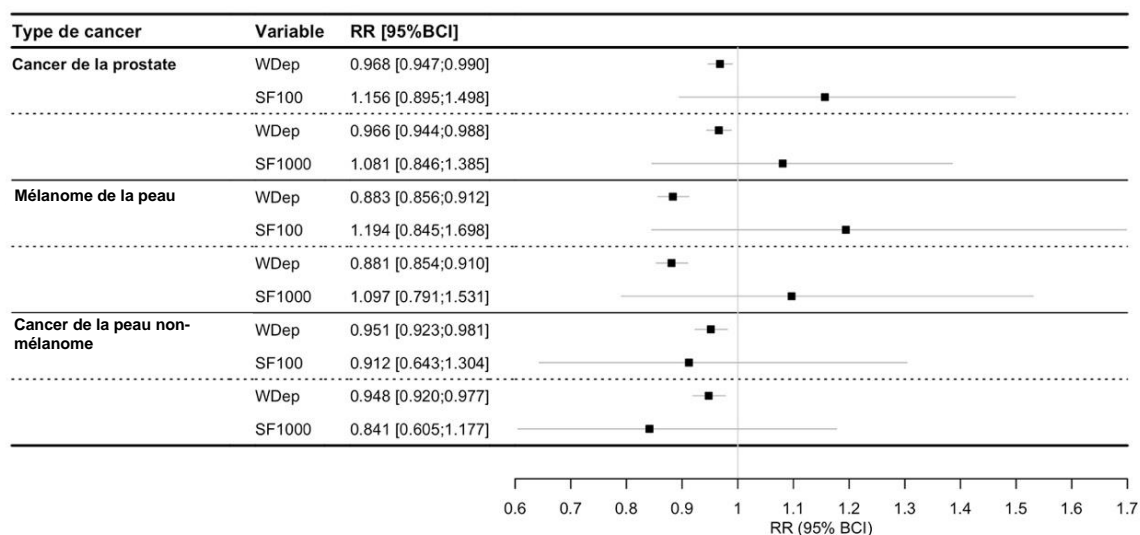


Figure 12. Forest plot des régressions écologiques entre l'incidence des cancers et l'exposition aux pesticides agricoles (SF100 et SF1000) après ajustement sur la défaveur social (WDep). 95%BCI : 95 % *Bayesian credible interval*.

3. Discussion et conclusion

Cette première étude exploratoire n'a pas révélé d'association spatiale entre certains cancers et une potentielle exposition environnementale aux pesticides agricoles en Wallonie. Si des liens sont de plus en plus mis en avant dans la littérature (11,12,13), il faut garder à l'esprit que, par nature, une étude exploratoire de type écologique ne peut pas conduire à des conclusions aussi solides qu'une étude conçue pour être capable de valider ou d'infirmer un résultat préalablement obtenu dans un cadre exploratoire (14).

La plupart des cancers présentent de multiples facteurs de risque (Rapport ISSeP n° 2020-01665), qu'il est difficile de prendre en compte dans leur globalité. La mise en évidence d'une possible association spatiale avec un facteur de risque est dès lors plus compliquée. Le choix de travailler malgré tout sur les données cancer a prévalu car il s'agit de données de très bonne qualité, obtenues grâce à un registre sanitaire exhaustif sur l'ensemble de la Wallonie et disponible sur plusieurs années. Cela permettait, dans un premier temps, de mettre en place une méthodologie suffisamment robuste. Les facteurs de confusion pour lesquels des données spatiales existaient ont été pris en compte dans l'analyse. Ainsi, les rapports d'incidence de cancer ont été standardisés sur l'âge, le sexe et le niveau socio-économique.

Suite à la première phase de cartographie des maladies, il est apparu que finalement peu de variation spatiale de l'incidence ressortait pour certains cancers après standardisation et lissage bayésien, tout particulièrement pour les tumeurs du SNC et les cancers hématologiques. Pour ces cartes, dites « plates », la répartition spatiale montre peu voire pas de zone de sur-incidence ou de sous-incidence. Dès lors, en l'absence d'hétérogénéité spatiale (d'un point de vue statistique), il n'apparaît pas pertinent de poursuivre et d'évaluer une potentielle association spatiale au travers d'une régression écologique. Ceci souligne l'importance de la cartographie des maladies en amont d'une étude. D'autres techniques spécifiques, telles que la détection de clusters, permettraient éventuellement d'identifier certaines zones de sur-incidence ou de sous-incidence.

Par ailleurs, les indicateurs « pesticides » construits dans cette étude constituent des proxys pour approcher l'exposition potentielle de la population (ou pression phytosanitaire). A défaut de mesure de l'exposition réelle dans la population, ils constituent malgré tout des indices déjà beaucoup plus aboutis que bon nombre de proxy de l'exposition (*pesticide exposure surrogates* ou *metrics*) généralement utilisés dans les études épidémiologiques et de santé publique identifiées dans la littérature (15,16,17,18,19,20,21,22). Certains de ces travaux utilisent parfois de relativement simple indicateurs, tels que la proximité à une parcelle agricole ou la superficie de parcelles cultivées aux alentours de la résidence. Nos indices SF100 et SF1000 restent néanmoins perfectibles à plusieurs niveaux. D'une part, une certaine incertitude inhérente aux données actuellement disponibles est à prendre en considération (1). Certaines substances comme le glyphosate, principalement utilisé en interculture, en bord de champs, etc., sont par exemple largement sous-estimées dans l'indicateur. D'autre part, à ce stade, toutes les substances actives ont été considérées sur un même pied sans sélection préalable ou pondération selon des critères de toxicité, de persistance, de volatilisation, etc. Seule la quantité (poids/masse kg) prévalait, or elle n'est pas directement liée au risque pour la santé.

Enfin, comme dans beaucoup d'études de ce type, la période couverte par les indicateurs « pesticides » ne permet pas de prendre en compte la période de latence qu'il peut y avoir pour la plupart des cancers. On peut supposer néanmoins une répartition spatiale de la pression phytosanitaire en Wallonie relativement constante dans le temps.

En conclusion, à ce stade aucune association spatiale entre les cancers (mélanomes de la peau, cancers de la peau non-mélanome, de la prostate, du SNC et hématologiques) et une potentielle exposition environnementale aux pesticides agricoles n'a pu être mise en évidence en Wallonie. Les indicateurs « pesticides » mériteraient cependant d'être affinés pour mieux prendre en compte le risque pour la santé humaine via une sélection de certaines substances actives (ex. : groupe fonctionnel tel que les insecticides, substances spécifiques présumées en lien avec certaines pathologies, etc.) ou encore via une pondération selon certains critères. Une meilleure estimation et prise en compte du glyphosate semble aussi pertinente.

Il serait également intéressant d'investiguer la présence d'éventuelles zones isolées de sur-incidence ou de sous-incidence via les techniques de détection de clusters. De même, pouvoir tracer l'historique de l'exposition de la population à plus long terme serait utile pour ce type d'étude épidémiologique. L'association de l'exposition aux pesticides avec d'autres pathologies suspectées (trouble de la périnatalité, troubles du comportement, maladies neurodégénératives) pourrait aussi être investiguée au regard de la méthodologie et des recommandations mentionnées dans ce rapport.

4. Références

1. Habran S, Philippart C, Jacquemin P, Remy S. Mapping agricultural use of pesticides to enable research and environmental health actions in Belgium. *Environmental Pollution*. 2022;301(15):119018.
2. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;9:33.
3. Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity: I. The binomial and multinomial distributions. *Biometrika*. 1966;53(1–2):167–82.
4. Moran PAP. The Interpretation of Statistical Maps. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1948;10(2):243–51.
5. Cliff AD, Ord JK, Cliff AD. *Spatial processes: models & applications*. London: Pion; 1981. 266 p.
6. Elliott P, Wakefield J, Best NG, Briggs DJ. *Spatial Epidemiology – Methods and Applications*. Oxford Medical Publications. Oxford Medical Publications; 2000.
7. Wakefield J. Disease mapping and spatial regression with count data. *Biostatistics*. 2007;8(2):158–83.
8. Besag J, York J, Mollie A. Bayesian Image-Restoration, with 2 Applications in Spatial Statistics. *Ann Inst Stat Math*. 1991;43(1):1–20.
9. Bernardinelli L, Clayton D, Montomoli C. Bayesian estimates of disease maps: how important are priors? *Stat Med*. 1995;14(21–22):2411–31.
10. Blangiardo M, Cameletti M, Baio G, Rue H. Spatial and spatio-temporal models with R-INLA. *Spat Spatio-Temporal Epidemiol*. 2013;4:33–49.
11. Tago D, Andersson H, Treich N. Pesticides and health: a review of evidence on health effects, valuation of risks, and benefit-cost analysis. *Adv. Health Econ. Health Serv. Res*. 2014;24:203–295.
12. Inserm. Pesticides et effets sur la santé : nouvelles données. Collection Expertise Collective; 2021.
13. POST. Pesticides and Health. Parliamentary Office of Science and Technology, UK Parliament; 2021; POSTbrief 43.
14. Maignant G. De l'apport des techniques spatiales à la compréhension des liens entre environnements et maladies. *Bulletin de veille scientifique, ANSES*; 2018 Sept;34:e72e.
15. VoPham T, Wilson JP, Ruddell D, et al. Linking pesticides and human health: a geographic information system (GIS) and Landsat remote sensing method to estimate agricultural pesticide exposure. *Appl. Geogr*. 2015;62:171–181

16. Wan N. Pesticides exposure modeling based on GIS and remote sensing land use data. *Appl. Geogr.* 2015;56:99-106
17. Bukalasa JS, Brunekreef B, Brouwer M, et al. Proximity to agricultural fields as proxy for environmental exposure to pesticides among children: the PIAMA birth cohort. *Sci. Total Environ.* 2017;595:515-520.
18. Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, et al. Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population. *Environ. Res.* 2017;159:321-330.
19. Brouwer M, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Assessment of residential environmental exposure to pesticides from agricultural fields in The Netherlands. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2018;28:173-181.
20. Coste A, Goujon S, Faure L, et al. Agricultural crop density in the municipalities of France and incidence of childhood leukemia: an ecological study. *Environ. Res.* 2020;187:109517
21. K. Larsen K, P. Black P, E. Rydz E, et al. Using geographic information systems to estimate potential pesticide exposure at the population level in Canada. *Environ. Res.* 2020;191:110100.
22. Ongono JS, Michelon C, Béranger R, et al. Association between residential proximity to agricultural crops and adaptive behaviors in children with autism spectrum disorder from the French ELENA cohort. *J. Psychiatr. Res.* 2022;145:197-204.