
Modélisation statistique du lien entre l'exposition indirecte aux produits phytosanitaires agricoles et le risque de survenue d'une hémopathie maligne (HM) en France : proposition d'une méthode spatialisée

Caleb Carloss AGUIDA^(1,2), Hong-Phuong DANG⁽³⁾,
Alain MONNEREAU^(1,2), Blandine VACQUIER⁽²⁾, Sébastien ORAZIO^(1,2)

⁽¹⁾ Registre des Hémopathies Malignes de la Gironde, Institut Bergonié, 33000, Bordeaux, France

⁽²⁾ Epicene team, University of Bordeaux, Iserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, 33000, Bordeaux, France

⁽³⁾ Ensai, CREST - UMR 9194

s.orazio@bordeaux.unicancer.fr

Mots-clés. (6 maximum) : modèle bayésien, modèle spatialisé, pesticide, hémopathie maligne (HM), maladie rare.

Domaines. Autre, Santé-environnement

Résumé

La France est le premier pays agricole Européen en terme de Surface Agricole Utile. Elle est également l'un des premiers consommateurs de pesticides agricoles en Europe [1]. Il est aujourd'hui établi que les pesticides épandus se propagent bien au-delà de la zone sur laquelle ils sont appliqués, du fait de phénomènes de dérive de pulvérisation et de volatilisation [1]. Les populations riveraines des zones agricoles sont donc largement exposées. Les derniers résultats d'études épidémiologiques ainsi que l'expertise collective de l'Inserm sur ce sujet [2] en 2021 ont montré des impacts forts de ces pesticides sur la santé des travailleurs agricoles, notamment certains cancers tels que les hémopathies malignes (lymphomes non-hodgkiniens en particulier).

Cependant, il existe peu d'études épidémiologiques sur l'impact sanitaire des pesticides lié au voisinage d'activités agricoles recourant à l'épandage de ces produits en population générale (effets sur les riverains de parcelles agricoles). Le dernier plan cancer préconise donc de développer des travaux sur les effets de santé en lien avec l'exposition aux pesticides au regard du niveau de preuve scientifique actuel. Dans le cadre du projet GEO-K-PHYTO financé par le plan ECOPHYTO II+, nous souhaitons étudier le lien entre la survenue d'HM et une exposition indirecte des riverains aux pesticides agricoles *via* une nouvelle approche qui nous permet de répondre aux quatre enjeux suivants :

- proposer un indicateur d'exposition indirecte des riverains proche de la réalité (représentatif de l'exposition individuelle) ;
- prendre en compte le faible taux d'incidence des hémopathies malignes (faible probabilité de survenue de l'évènement par unité géographique) ;
- prendre en compte la spatialisation des indicateurs (hétérogénéité/corrélation spatiale) ;
- proposer une estimation flexible des effets (visualisation de sa dynamique).

Dans ce cadre, nous proposons une étude de type écologique avec comme unité d'agrégation géographique la commune. Les données sanitaires utilisées sont issues du réseau national des registres des cancers FRANCIM assurant ainsi l'exhaustivité et la qualité de l'information. Les données sont collectées dans huit départements français sur la période du 01/01/2006 au 31/12/2017. L'indicateur d'exposition indirecte des riverains a été construit en collaboration avec l'IGN et est basé sur la surface agricole utile (SAU) de chaque commune. Concernant les effets sanitaire étudiés, nous nous sommes focalisés sur les hémopathies malignes et avons utilisé une mesure d'association classiquement utilisé en épidémiologie : le rapport standardisé d'incidence (ou Standardized Incidence Ratio (SIR)).

Afin d'estimer l'effet de l'exposition indirecte des riverains sur le SIR, nous proposons d'utiliser le modèle bayésien spatialisé BYM [3] avec une vraisemblance de type Zero Inflated Poisson. Le modèle BYM est un modèle linéaire généralisé mixtes (GLMM) prenant en compte l'autocorrélation spatiale sous forme d'une somme de deux effets aléatoires (l'un non structuré (hétérogène) et l'autre structuré spatialement (dépendant)). Le Zero Inflated Poisson est utilisé pour représenter l'excès de zéros afin de prendre en compte les communes sans cas en raison de la faible fréquence des maladies étudiées. Il est spécifié comme un mélange d'une distribution de masse ponctuelle en zéro et d'une distribution de Poisson. Les effets aléatoires non structurés sont supposés suivre une loi Normale centrée. Les effets spatialement structurés sont modélisés par la distribution intrinsèque Normale autorégressive conditionnelle (ICAR). Le modèle est ajusté dans un cadre bayésien en utilisant la simulation MCMC, via une combinaison de l'échantillonnage de Gibbs et de la marche aléatoire.

Au total 2546 communes sont incluses dans l'étude. Dix-sept sous-types d'hémopathies malignes sont analysées pour un total de 40 659 cas. La Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire est le sous type le plus fréquent avec 5363 cas observés. Le nouvel indicateur d'exposition indirecte des riverains proposé a permis d'améliorer l'hétérogénéité de la distribution des valeurs de la variable d'exposition. Les modèles utilisés ont démontré de bonnes qualités statistiques des estimateurs tout en offrant la possibilité de prendre en compte les effets spatiaux. En effet, le diagnostic de la convergence des chaînes montre qu'elles atteignent une convergence satisfaisante. Les risque relatifs ajustés sur les facteurs de confusions potentiels sont représentés graphiquement et sont simples d'interprétations par les épidémiologistes.

En conclusion, la méthodologie proposée semble adéquate lorsque l'on cherche à estimer le risque de survenue d'une maladie relativement rare (par rapport au nombre de personne-année) en fonction de l'exposition indirecte des riverains aux pesticides. Néanmoins, on peut aussi utiliser dans le cadre du BYM une vraisemblance de type Binomial au lieu de type Poisson car le nombre maximal de cas de chaque unité géographique est conditionné à l'effectif de la commune. Cela nous permet de réduire l'espace des variables donc le temps de convergence. Cette approche pourrait nous permettre de s'affranchir du calcul des attendus et aussi de considérer directement l'âge et le sexe comme des covariables du modèle.

Références

- [1] Camille Roingeard, Alain Monnereau, Stéphanie Goujon, Sébastien Orazio, Ghislaine Bouvier, and Blandine Vacquier. Passive environmental residential exposure to agricultural pesticides and hematological malignancies in the general population : a systematic review. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(32) :43190–43216, June 2021.
- [2] Inserm. Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles donnée. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2021.
- [3] Julian Besag, Jeremy York, and Annie Mollié. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 43(1) :1–20, 1991.