

Cancer digestif & produits phytosanitaires : quel lien ?

Pesticides et cancers – Comprendre et Agir
Montpellier – 2 et 3 avril 2026


Dr Mathias Brugel
Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne
ULR 2694 - METRICS, Université de Lille

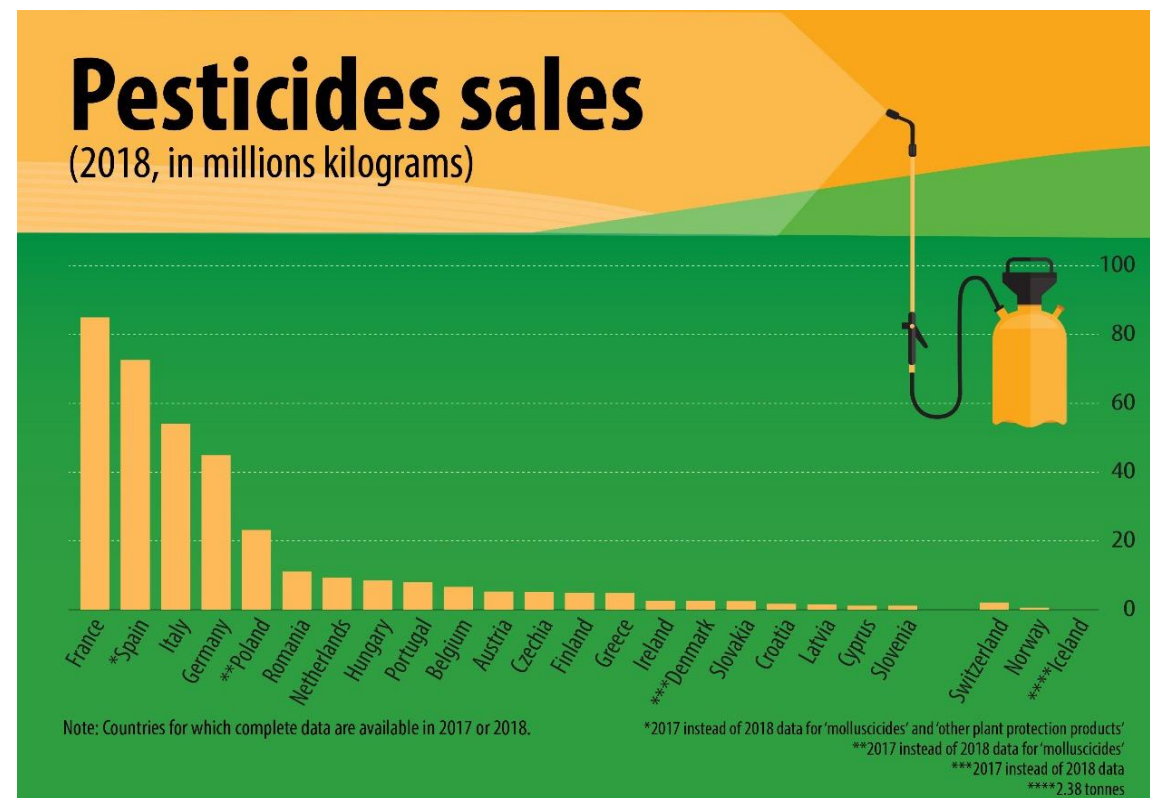


Université
de Lille



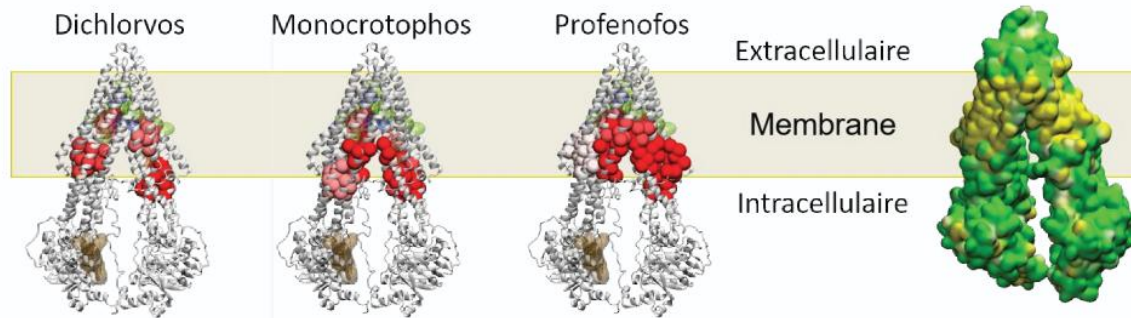
L'épidémiologie environnementale

- 296 substances actives autorisées contre les parasites animaux et végétaux 
<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/start/screen/active-substances>
 (FAO, Eurostat, Brugel et al., 2022)
- Une population générale exposée
 Volet biosurveillance d'ESTEBAN
 (74% AMPA, 40% 2,4D, 17% glyphosate)
- Des mécanismes génotoxiques connus



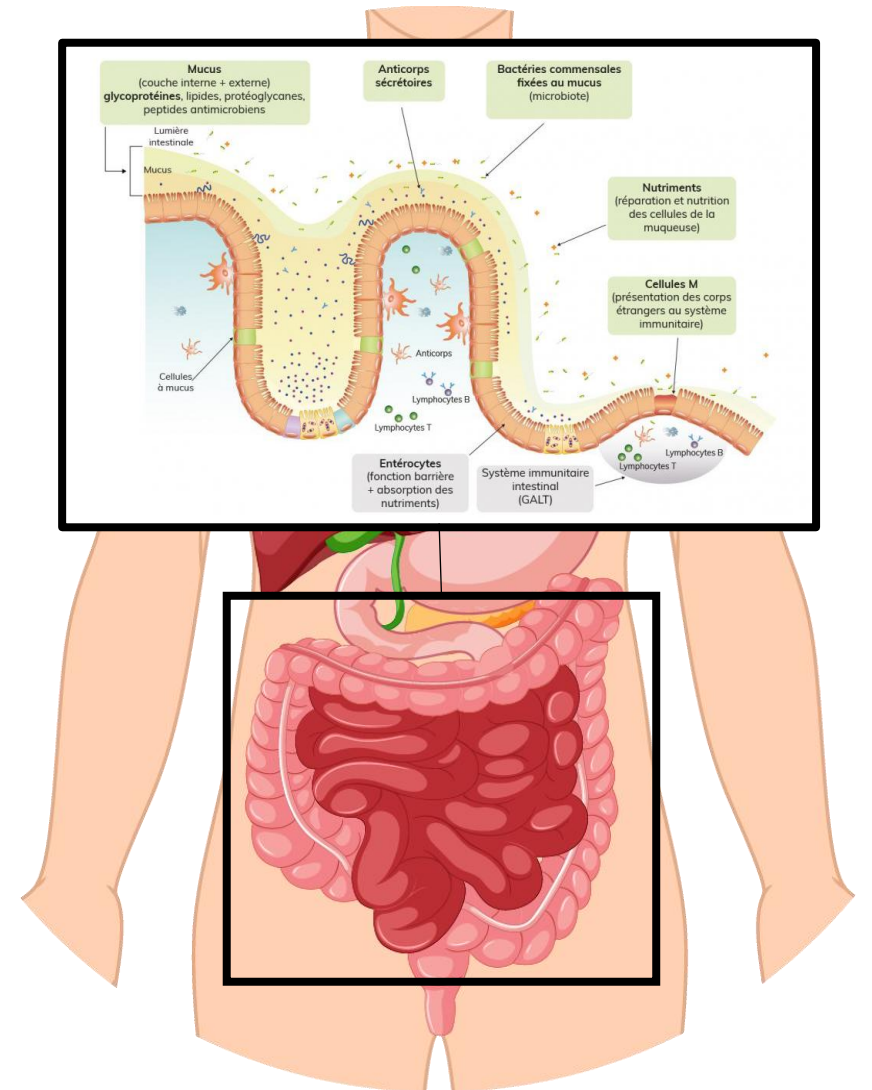
La physiopathologie

- Une interface avec le monde extérieur
 - Transport passif/actif



Chedik et al, not published

- Connexion sanguine directe avec le foie



La physiopathologie

- Le microbiote intestinal
 - 100 000 000 000 de micro-organismes
(versus 10 000 000 000 de cellules)
 - Interaction hôte/microbiote (Hold, Dig Dis., 2016)
 - Perturbé par les produits phytosanitaires
(Chen et al, Nature Com, 2025)

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-59747-6>

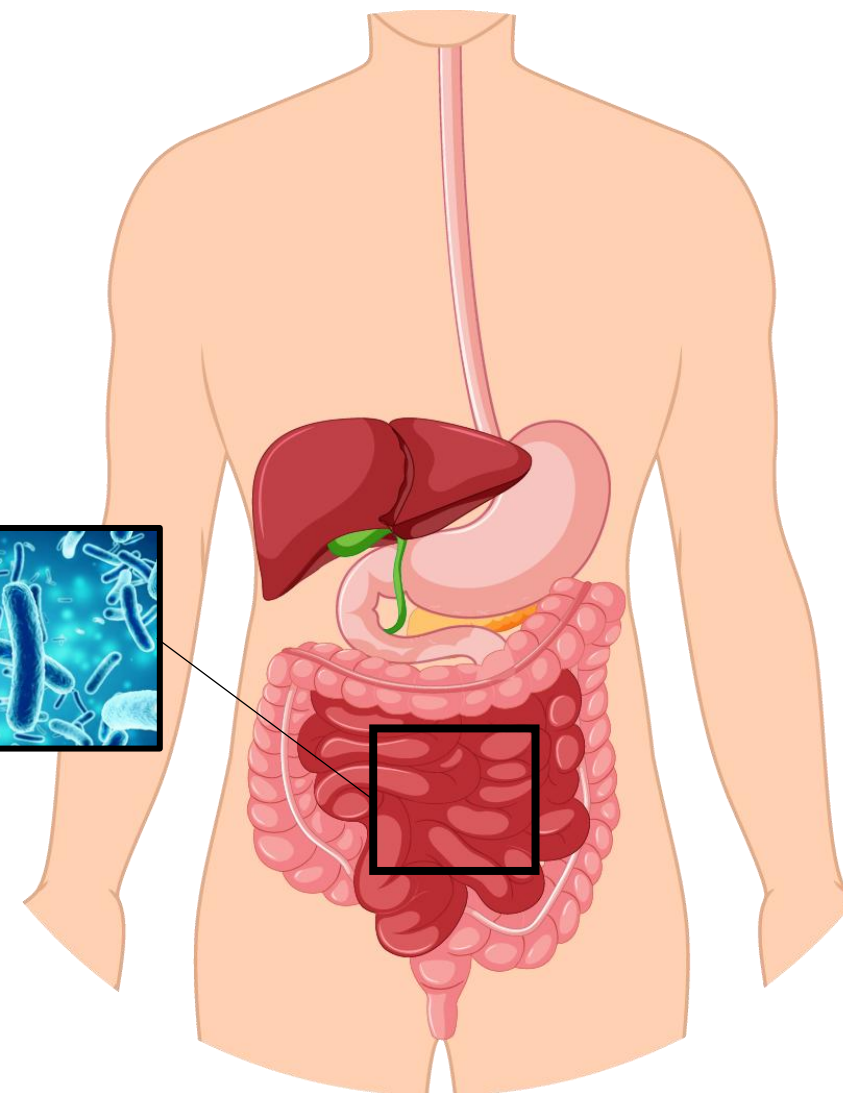
Mapping pesticide-induced metabolic alterations in human gut bacteria

Received: 24 October 2024

Accepted: 30 April 2025

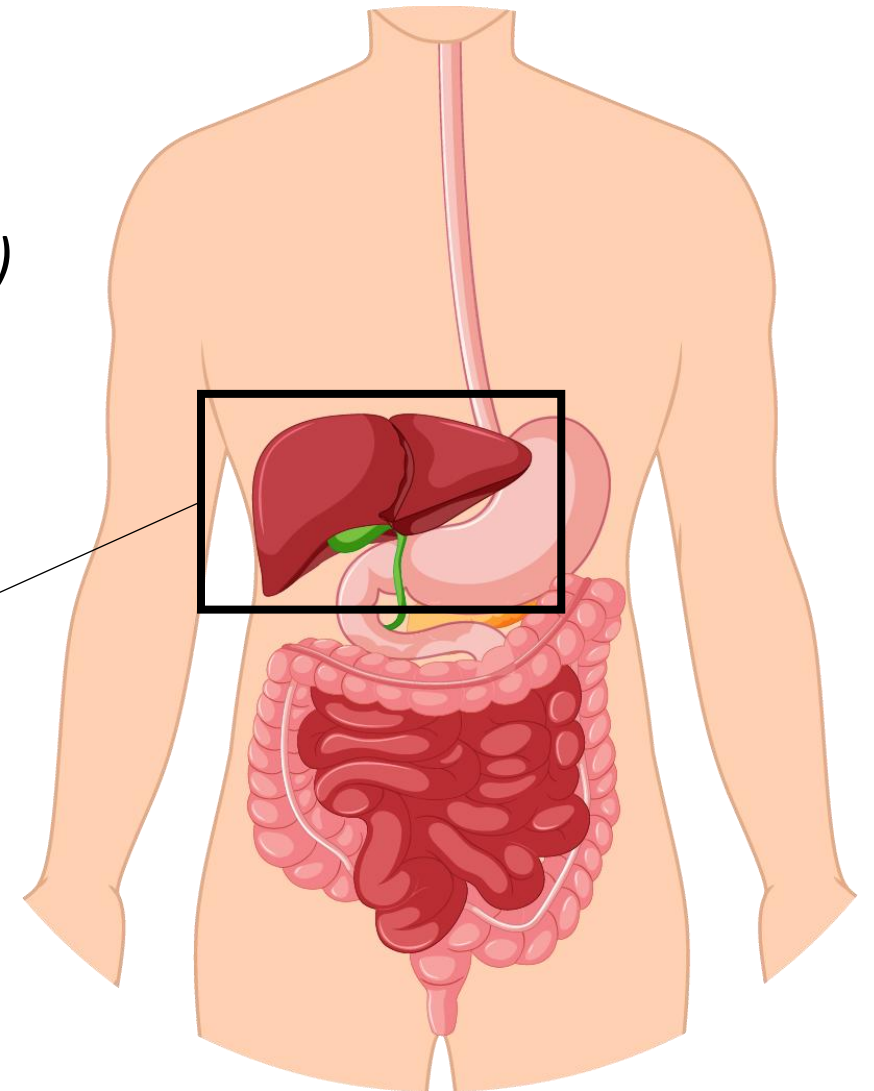
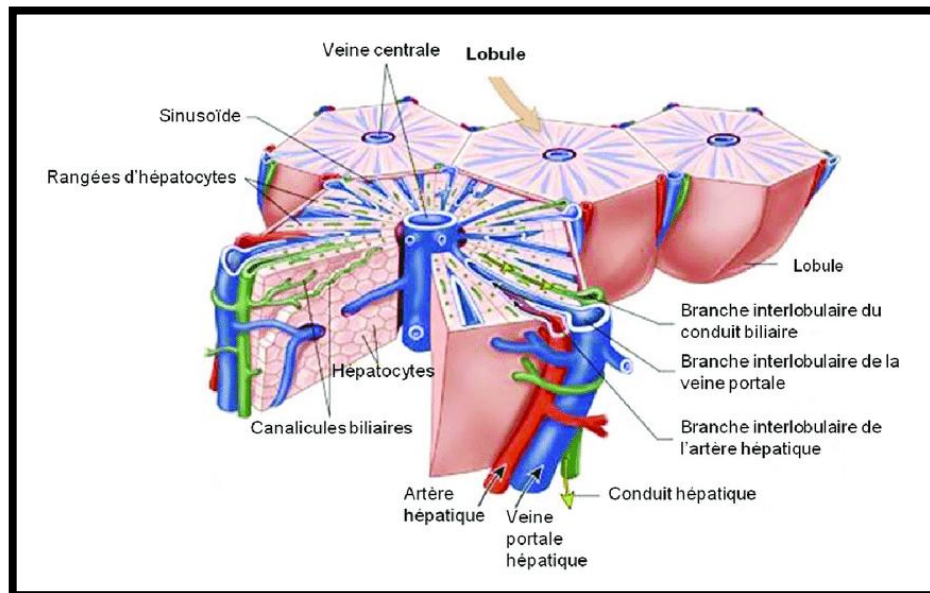
Published online: 10 May 2025

Li Chen^{1,2}, Hong Yan^{3,4}, Shanshan Di⁵, Chao Guo¹, Huan Zhang^{1,2}, Shiqi Zhang¹, Andrew Gold¹, Yu Wang⁶, Ming Hu¹, Dayong Wu⁷, Caroline H. Johnson³, Xinquan Wang⁵ & Jiangjiang Zhu^{1,2} ✉



La physiopathologie

- Une capacité à stocker et éliminer
 - Foie (*cytochrome, glucuronidation, sulfatation...*)
 - Selles



L'épidémiologie

Organe / Âge	↓				
	40 ans	50 ans	60 ans	70 ans	80 ans
Œsophage	● ↓ Forte diminution				
Estomac	● ↓ Forte diminution				
Foie	-1,3% ●	+0,3% ●	+1,3% ●	+1,1% ●	+2,2% ●
Pancréas	+1,8% ●	+1,3% ●	+1,9% ●	+2,5% ●	+3,2% ●
Colorectal	Stabilité =				
Organe / Âge	40 ans	50 ans	60 ans	70 ans	80 ans
Œsophage	-2,1% ●	-1,2% ●	+1,8% ●	+1,7% ●	+0,2% ●
Estomac	● ↓ Forte diminution				
Foie	-1,3% ●	>+3% ●	>+3% ●	>+3% ●	>+3% ●
Pancréas	>+3% ●	>+3% ●	>+3% ●	>+3% ●	>+3% ●
Colorectal	+1,1% ●	+0,3% ●	+0,1% ●	-0,1% ●	-0,7% ●

Les grandes cohortes

- AGRICOH (*vs pop. générale*)

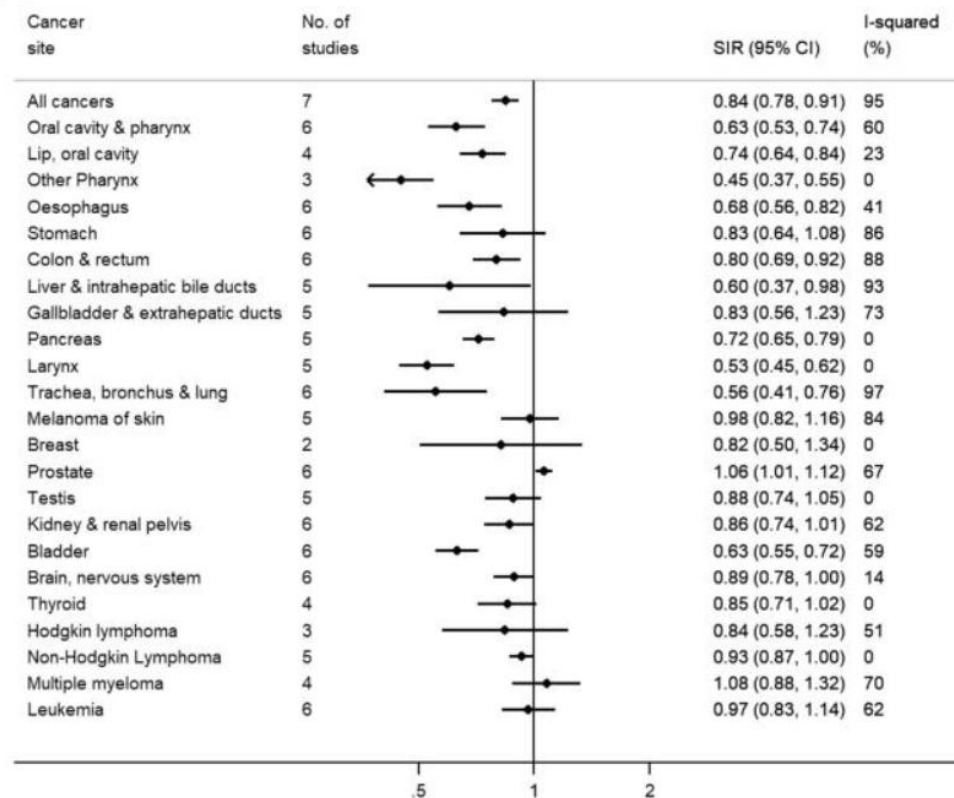
- Oesophage NS
- Estomac NS
- Colorectal NS
- Foie et voies biliaires NS
- Pancréas NS

- AGRICAN (*vs non exposés*)

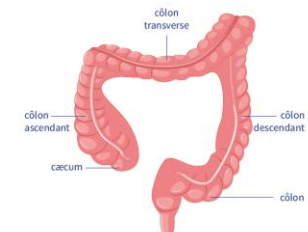
- 2241 cas de cancer du côlon, sur 180 000 suivis
- Absence d'association "globale" avec l'utilisation de pesticides
- Sur risque de cancer du côlon (RR entre 1,1 et 1,3) pour les sous-groupes de culture du blé/orge (gauche), fruit (gauche), tournesol (droit)

Talibov et al., Cancer Epidemiology, 2022

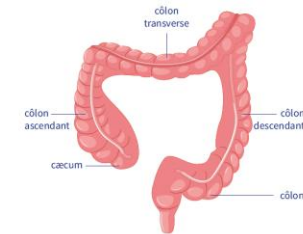
(A) Men



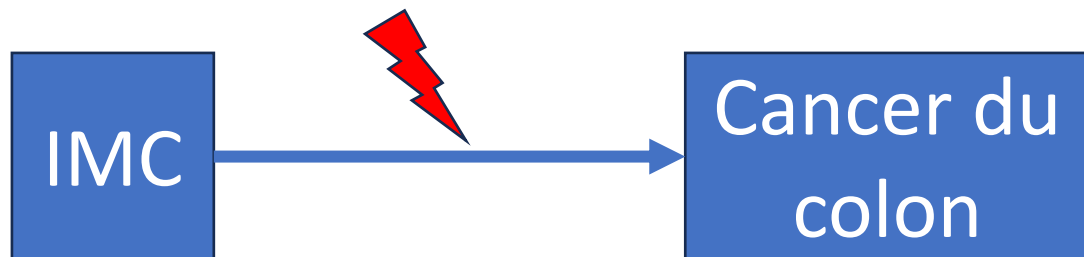
Togawa et al., Environ Int., 2021



Les grandes cohortes - AHS



carbofuran, metolachlor,alachlor



	No Metolachlor			Metolachlor			No Alachlor			Alachlor			
<25	28	1.00	Ref	12	1.00	Ref	24	1.00	Ref	14	1.00	Ref	
25-29.9	57	1.09	0.67-1.77	36	1.39	0.68-2.83	40	0.87	0.51-1.48	53	1.92	1.00-3.68	
≥30	31	1.29	0.74-2.25	35	2.91	1.42-5.96	25	1.14	0.62-2.11	41	3.12	1.59-6.12	
Trend ^a		1.01	0.96-1.06	0.70	1.09	1.04-1.15	0.001	0.02	0.87	1.08	1.03-1.13	0.002	0.07

Cancer	Men			Women			
	n	HR ^a	95% CI ^a	n	HR ^a	95% CI ^a	
Colon ⁿ	230	-	-	113	-	-	
<18.5	1	-	-	1	-	-	
18.5-24.9	44	1.00	Ref	40	1.00	Ref	
25-29.9	112	1.25	0.85-1.85	49	1.48	0.97-2.26	
30-34.9	58	1.88	1.22-2.91	19	1.36	0.79-2.36	
≥35	15	2.03	1.05-3.93	4	-	-	
Trend ^a		1.05	1.02-1.09	0.005	1.00	0.96-1.04	0.92

Cancer Causes Control (2010) 21:1759-1775
DOI 10.1007/s10552-010-9603-9


ORIGINAL PAPER

Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort

Gabriella Andreotti · Lifang Hou · Laura E. Beane Freeman · Rajeev Mahajan · Stella Koutros · Joseph Coble · Jay Lubin · Aaron Blair · Jane A. Hoppin · Michael Alavanja

Les cohortes en population générale



- EPIC cohort (n = 500000)
- Etude cas cohorte
- 513 cas / 1026 témoins (1:2) 
- Appariés (sexe, âge, jeûne, statut hormonal)
- Fumeurs et Diabetiques >



Methodological issues in a prospective study on plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk within the EPIC cohort


Magda Gasull^{a,b,c,1}, José Pumarega^{a,c,1}, Hannu Kiviranta^d, Panu Rantakokko^d,

Table 1
Baseline characteristics of study participants according to case-control status.

Characteristic	Total N (%)	Cases N (%)	Controls N (%)	p-value ^a
Total	1533 (100)	513 (33.5)	1020 (66.5)*	
Sex				matched
Men	746 (48.7)	250 (48.7)	496 (48.6)	
Women	787 (51.3)	263 (51.3)	524 (51.4)	
Age** (years)				matched
Mean ± standard deviation	56.8 ± 7.5	56.8 ± 7.5	56.8 ± 7.6	
Median	57.7	57.6	57.7	
Birth cohort				matched by age
1919–1938	817 (53.3)	271 (52.8)	546 (53.5)	
1939–1945	503 (32.8)	172 (33.5)	331 (32.5)	
1946–1964	213 (13.9)	70 (13.6)	143 (14.0)	
Body mass index (kg/m²)				
mean ± standard deviation	26.3 ± 4.2	26.5 ± 4.4	26.2 ± 4.1	0.204 ^b
Underweight (< 18.5)	11 (0.7)	4 (0.8)	7 (0.7)	0.891
Normal weight (18.5–24.9)	611 (40.6)	197 (39.3)	414 (41.2)	
Overweight (25.0–29.9)	647 (43.0)	219 (43.7)	428 (42.6)	
Obese (≥ 30.0)	236 (15.7)	81 (16.2)	155 (15.4)	
Men, mean ± standard deviation	26.6 ± 3.6	26.8 ± 3.6	26.6 ± 3.5	0.535 ^b
Women, mean ± standard deviation	26.0 ± 4.7	26.2 ± 5.0	25.8 ± 4.5	0.262 ^b
Education***				0.195
Less than primary completed	83 (5.5)	29 (5.8)	54 (5.4)	
Primary school completed	529 (35.3)	189 (38.0)	340 (34.0)	
Technical/professional school	398 (26.6)	115 (23.1)	283 (28.3)	
Secondary school	201 (13.4)	73 (14.7)	128 (12.8)	
Longer education	286 (19.1)	92 (18.5)	194 (19.4)	
Marital status				0.492
Single	67 (6.8)	26 (7.9)	41 (6.2)	
Married/living together	783 (79.1)	255 (77.5)	528 (79.9)	
Divorced/separated	73 (7.4)	22 (6.7)	51 (7.7)	
Widowed	67 (6.8)	26 (7.9)	41 (6.2)	
Smoking status				<0.001
Never	650 (42.8)	206 (40.8)	444 (43.8)	
Former	472 (31.1)	135 (26.7)	337 (33.3)	
Current	396 (26.1)	164 (32.5)	232 (22.9)	

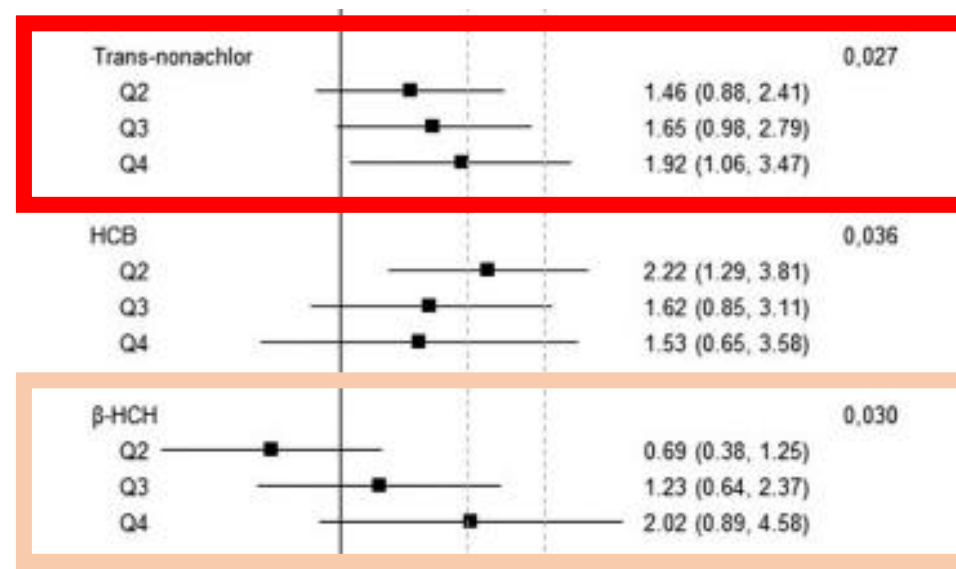
Les cohortes en population générale



- EPIC cohort (n = 500000)
- Etude cas cohorte
- 513 cas / 1026 témoins (1:2) 
- Appariés (sexe, âge, jeûne, statut hormonal)
- Fumeurs et Diabetiques >

Plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk

Miquel Porta , ^{1,2,3*} Magda Gasull, ^{1,2,3†} José Pumarega, ^{1,2,3†}



Les organochlorés

- Interdits depuis > 20 ans
- Persistants dans l'environnement
- Population imprégnée
- Caractéristiques physicochimiques différentes: lipophilie



Exposition aux
pesticides
liposolubles

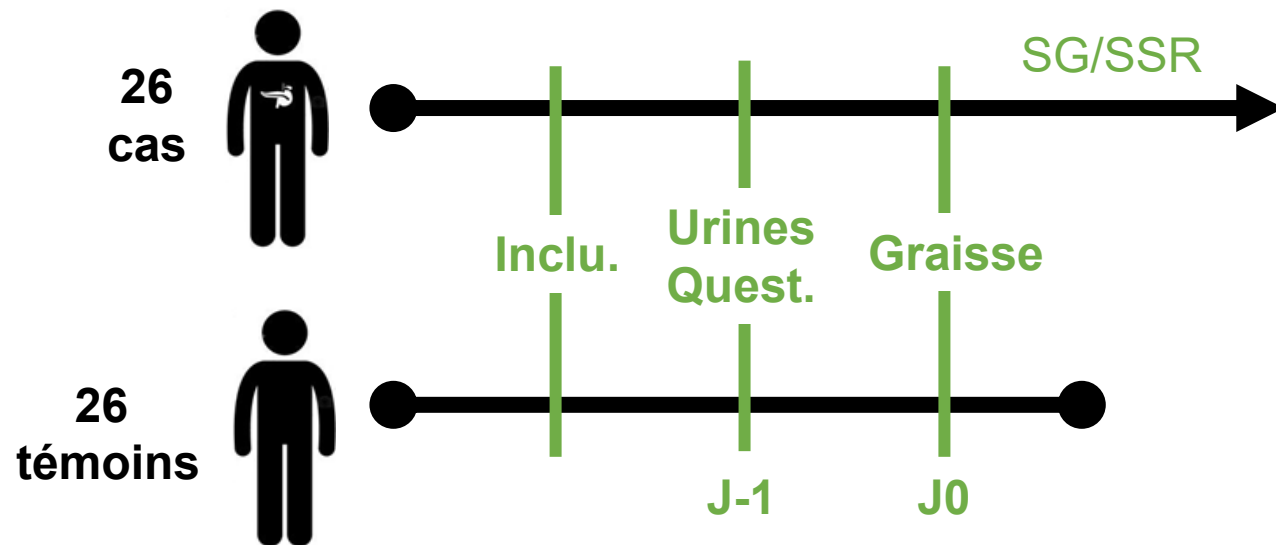
Cancer... ?

Accumulation

Elimination



Le cancer du pancreas et organochlorés

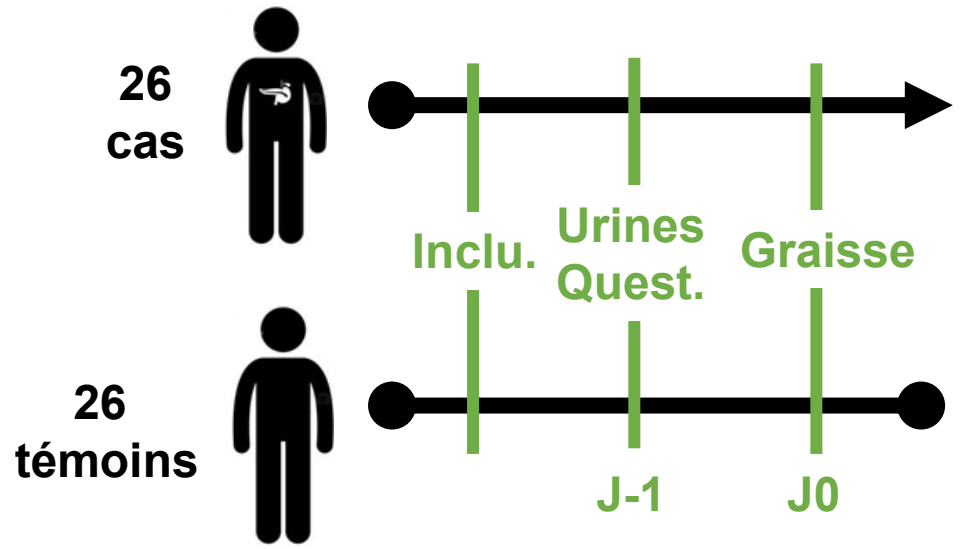


Characteristic	Levels	Cases (N=26)	Controls (N=26)
Total N (%)		26 (50.0)	26 (50.0)
Age	Median (IQR)	70.5 (64.0 to 73.5)	68.0 (62.5 to 73.0)
Gender	Woman	11 (42.3)	12 (46.2)
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	25.8 (24.7 to 28.0)	26.2 (24.2 to 29.4)
Diabetes	0	16 (61.5)	21 (80.8)
	1	10 (38.5)	5 (19.2)
Waist circumference (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)

- Appariement sur **l'IMC** stratifié et **l'âge** +/- 5 ans
- J-1 → Biologie (Albumine, LDL, HDL, TG) + Q. AGRICAN
J 0 → Prélèvement de graisse peropératoire
- Screening de 345 molécules (LC/MS)
- Régression logistique multivariée ; ajustement par FPR
Analyse de survie: test du logrank



Le cancer du pancreas et organochlorés



Pesticide	Coefficient	95% CI	P-value	Adjusted P-value
Fat samples				
4,4 DDE	1.019	[1.005;1.034]	0.009	0.033
2,4 DDT	2.81	[1.119;7.056]	0.028	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]	0.032	0.059
Mirex	2.853	[1.213;6.713]	0.016	0.044
Trans-nonachlor	1.325	[1.108;1.586]	0.002	0.011
Cis-nonachlor	15.433	[2.733;87.136]	0.002	0.011
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

ecoPESTIPAC

➤ **Maladie: AP et données de population**

- Base nationale du PMSI (C25 sauf C25.4)
- Calcul de l'incidence standardisée sur l'âge et le sexe
- Pour chaque zone et chaque année

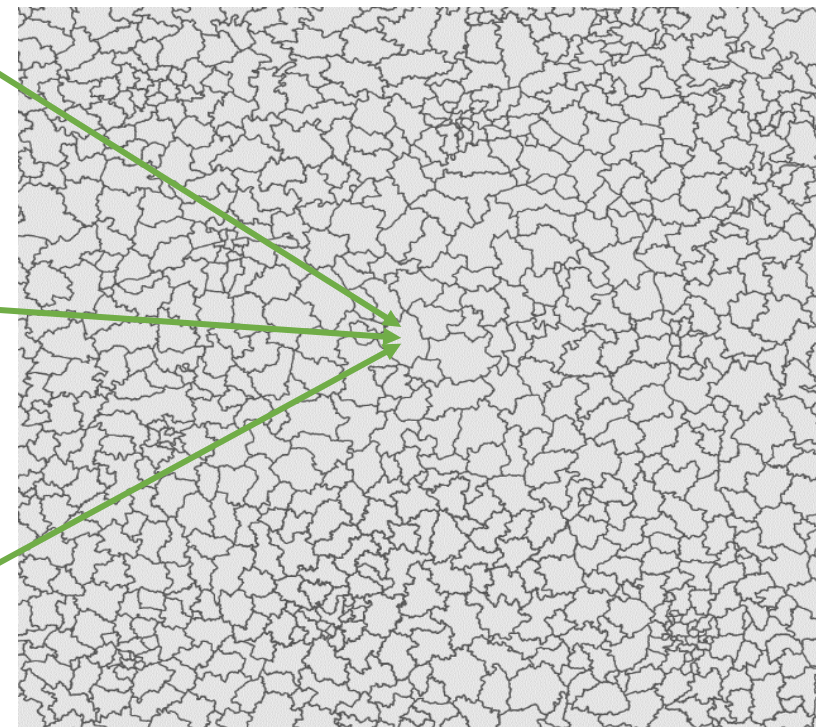
➤ **Exposition: utilisation et exposition aux pesticides**

- Quantité achetée dans chaque zone
- Surface agricole dans chaque zone
- Indice PEXI: ratio quantité/surface sur 11 ans → médiane
- Quantité cumulée + 5 plus vendus + 5 plus dangereux (OMS)

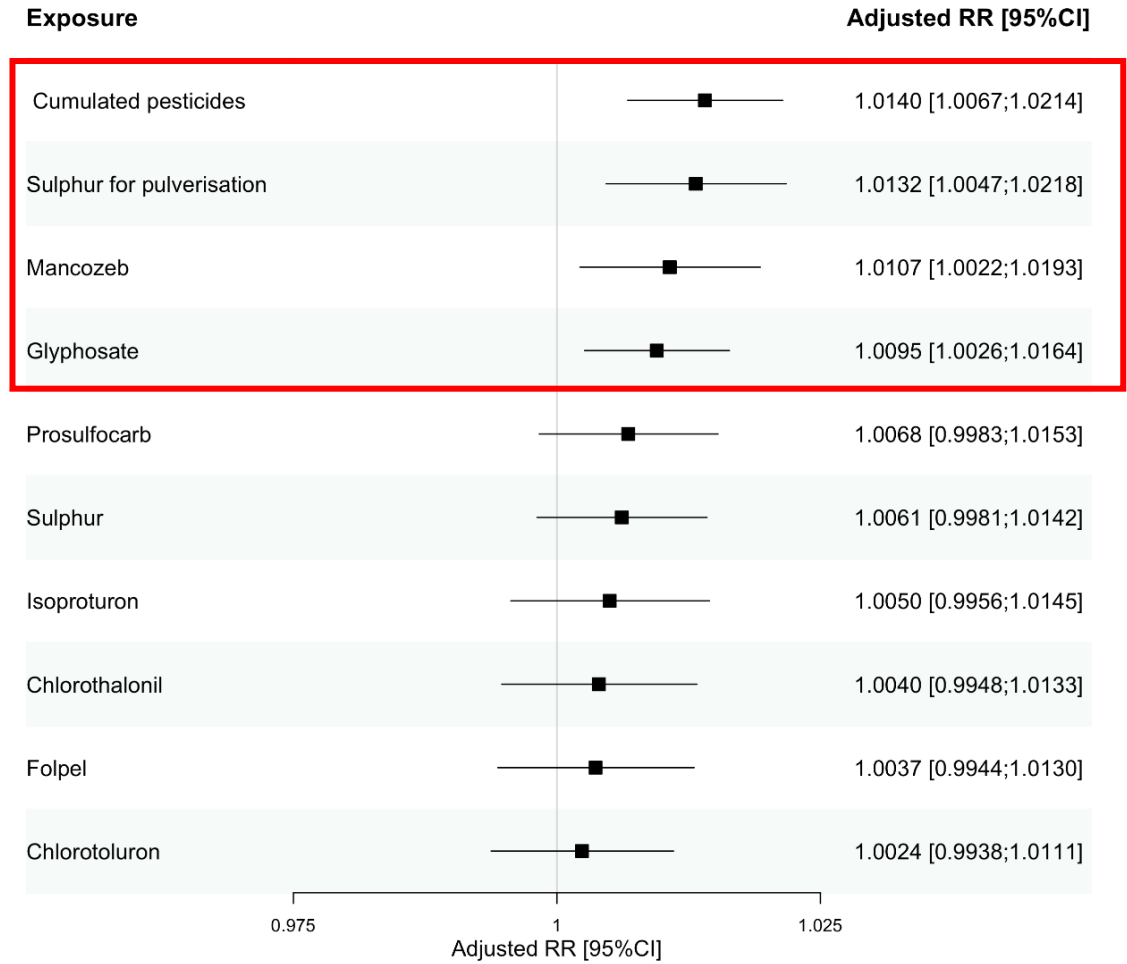
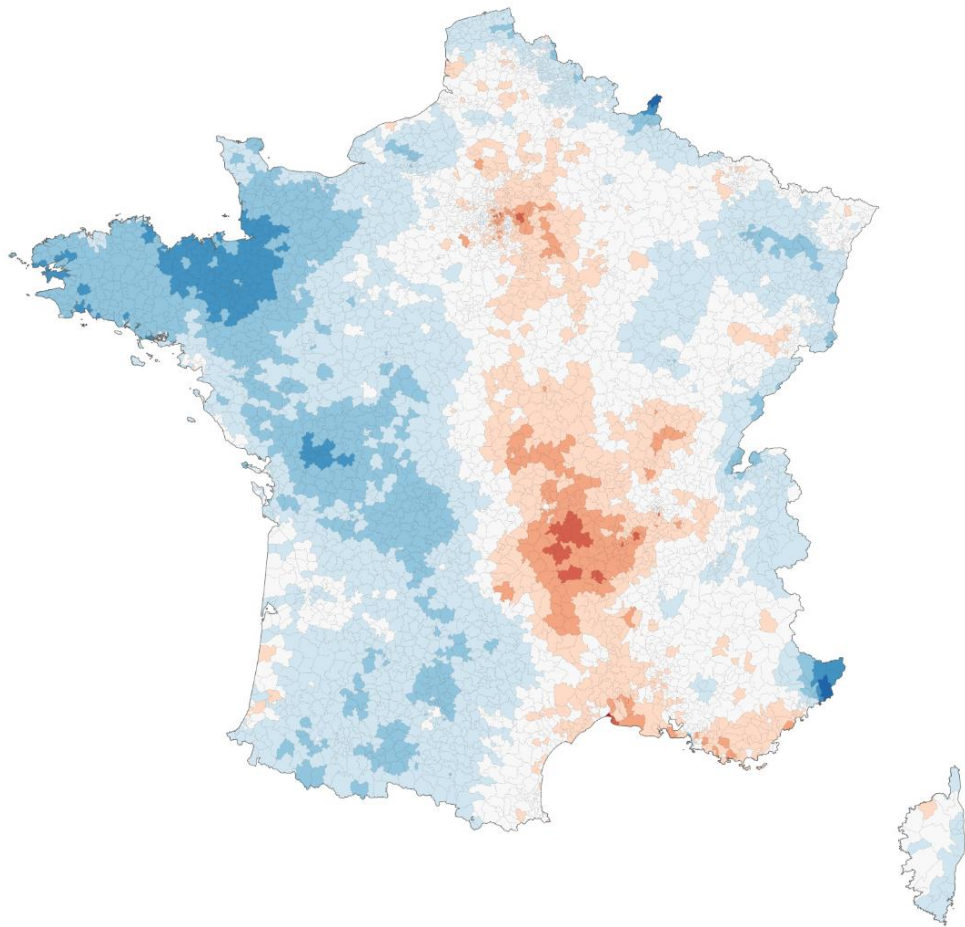
➤ **Covariables:**

- Tabagisme (admission pour BPCO, K poumons/ORL) i,t
- Défaveur socioéconomique i,t
- Offre de soins i,t
- *Diabète, alcool, obésité i,t*

➤ **Modèle de Poisson hiérarchique spatiotemporel Bayésien**

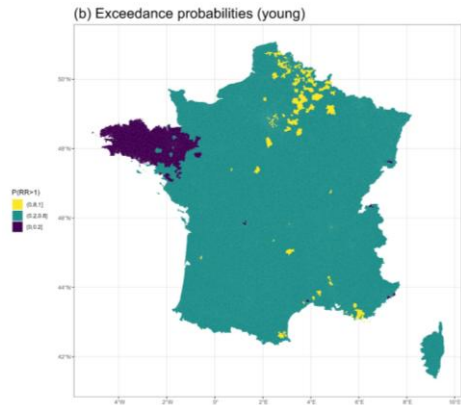


ecoPESTIPAC

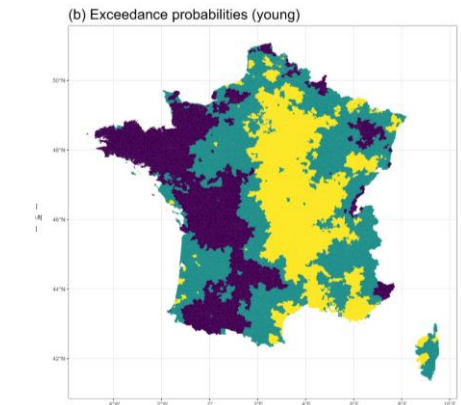


Les perspectives de recherche

- Les données spatialisées analysées par modèle hierarchique Bayésien



Modèle à
composante
partagée

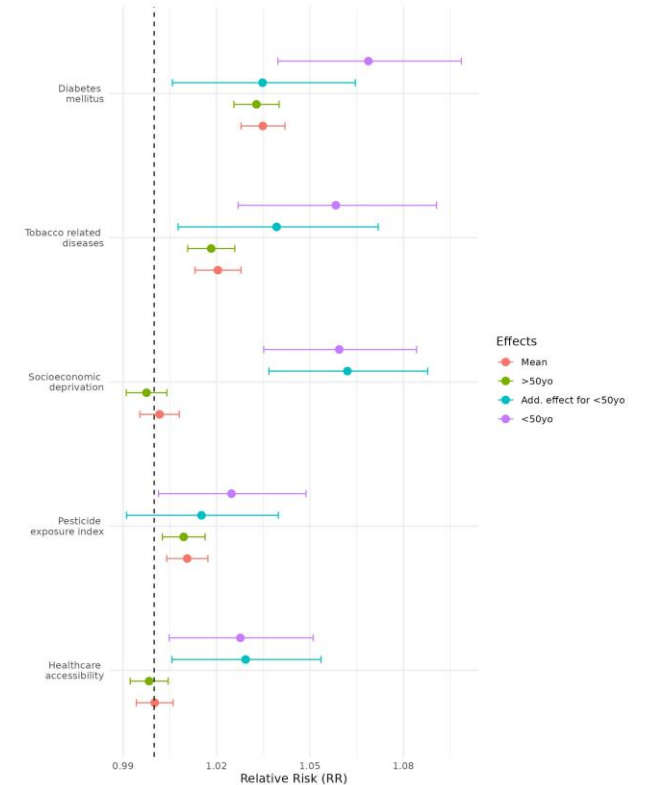


$$\log(RR_{ik}) = \alpha_k + \beta_{\text{main}}X_i + \beta_{\text{diff}}X_i \cdot 1(k = 1) + u_{ik} + \delta_k s_i$$

$$u_{ik} \sim \text{BYM2}, \quad s_i \sim \text{BYM2}$$

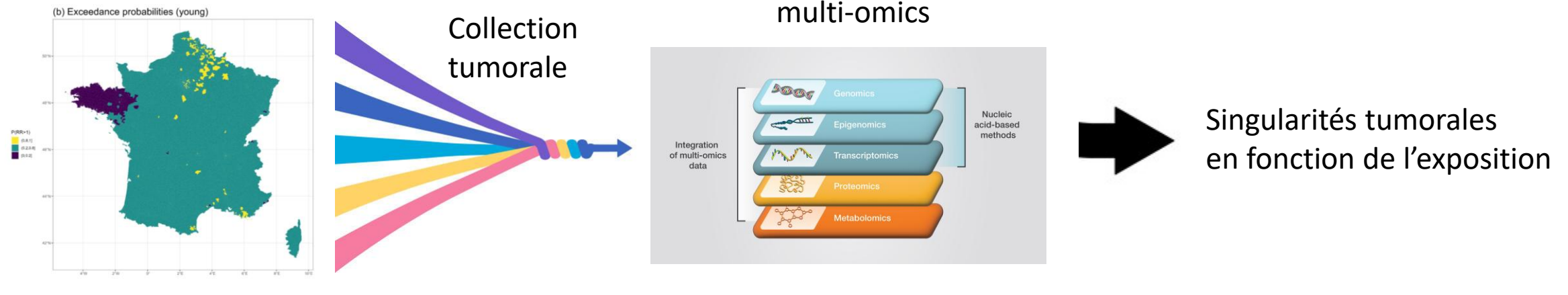
$$\begin{cases} \log(RR_{i2}) = \alpha_2 + \beta_{\text{main}}X_i + u_{i2} + \delta_2 s_i \\ \log(RR_{i1}) = \alpha_1 + (\beta_{\text{main}} + \beta_{\text{diff}})X_i + u_{i1} + \delta_1 s_i \end{cases}$$

$$RR_{\text{old}} = \exp(\beta_{\text{main}}) \quad ; \quad RR_{\text{young}} = \exp(\beta_{\text{main}} + \beta_{\text{diff}}) \quad ; \quad RR_{\text{additional}} = \exp(\beta_{\text{diff}})$$



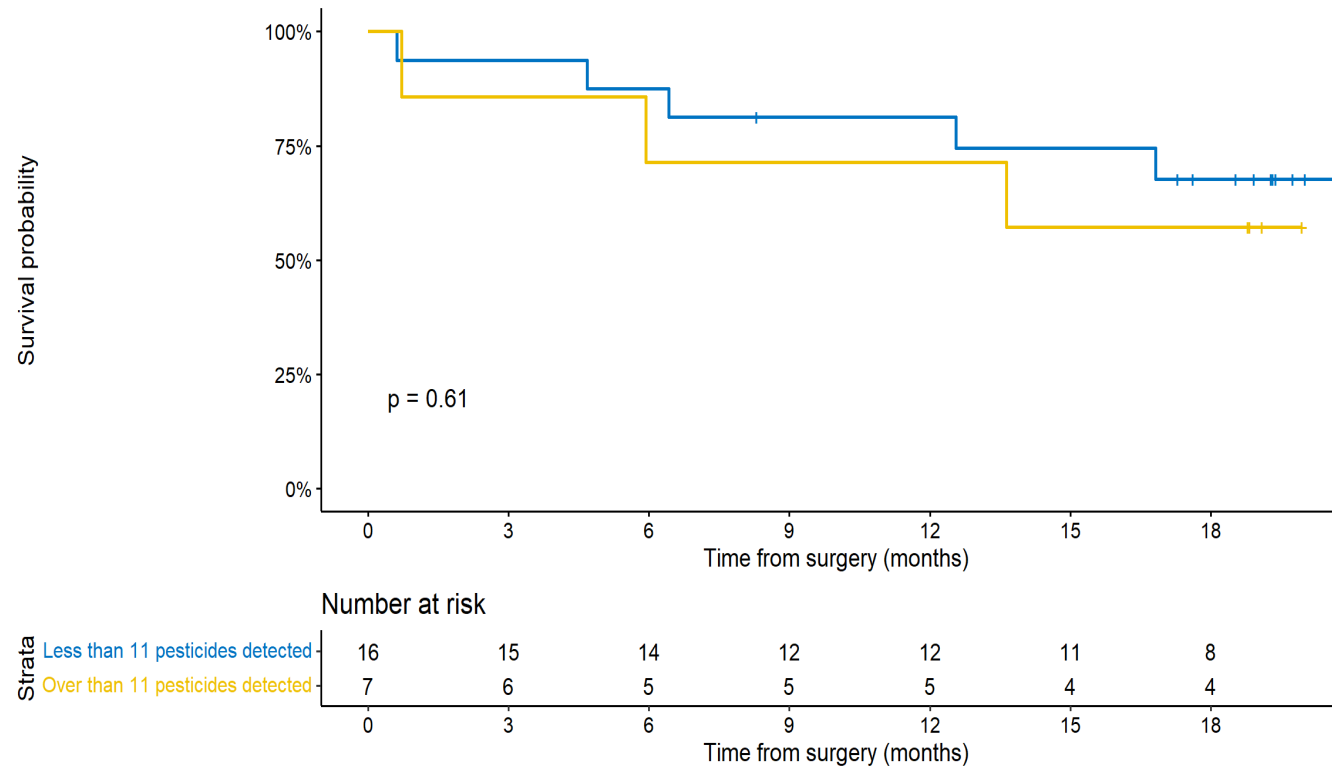
Les perspectives de recherche

- Les données –omiques en fonction de l'exposition



Les perspectives de recherche

- L'impact sur l'aggressivité, la résistance au traitement et la survie



Conclusion – quel lien ?

- Rationnel physiopathologique : contact étroit entre PP et organes digestifs

- Cohortes de référence (ARGICOH, AGRICAN, AHS, EPIC...)

- Approches innovantes de dosage ou d'étude des données

Conclusion – Perspectives

- Chez qui ? interaction gène environnement
- Quand (Timing) : hypothèse du Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD)
- Avec quel autre FdR (Interaction) : association avec les autres facteurs de risques et effet additif et synergique
- Pas seulement l'impact causal, mais aussi l'impact sur la maladie

Cancer digestif & produits phytosanitaires : quel lien ?

Pesticides et cancers – Comprendre et Agir
Montpellier – 2 et 3 avril 2026

Dr Mathias Brugel
Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne
ULR 2694 - METRICS, Université de Lille



Université
de Lille

