HAL
open science

La consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique réduit-elle l'incidence du cancer ? : une revue systématique de la littérature

Floriane Preterre

To cite this version:

Floriane Preterre. La consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique réduit-elle l'incidence du cancer ? : une revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03130141

HAL Id: dumas-03130141

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03130141v1

Submitted on 3 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

UFR de SANTÉ

Année 2020

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 25 mars 2020

par

Mme PRETERRE FLORIANE

Née le 07 / 03 / 1990 à Cherbourg-Octeville (*MANCHE*)

TITRE DE LA THÈSE :

La consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique réduit-elle l'incidence du cancer ?

Président : **Madame le Professeur PIQUET Marie Astrid**

Membres : Madame le Docteur BECHE Cindy, directrice de thèse

Monsieur le Professeur LAUNOY Guy

Monsieur le Maître de conférence SAINMONT Nicolas

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR DE SANTE – FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2019/2020

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARDBénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DAO ManhThông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale

M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie viscérale et digestive
M.	**MAHE Marc-André**	Cancérologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
Mme	**RAT Anne-Christine**	Rhumatologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Eric**	Médecine d'urgence
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
Mme	**VABRETAstrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	**DE LA SAYETTE Vincent**	Neurologie
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie
M.	**GUILLAUME Cyril**	Médecine palliative
M.	**LE BAS François**	Médecine Générale
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

PROFESSEURS EMERITES

M.	**HURAULT de LIGNY Bruno**	Néphrologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LEPORRIER Michel**	Hématologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR DE SANTE – FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2019/2020

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
M.	**HITIER Martin**	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**JUSTET Aurélien**	Pneumologie
Mme	**KRIEGER Sophie**	Pharmacie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André**	Médecine générale
Mme	**DE JAEGHER Sophie**	Médecine générale
M.	**PITHON Anni**	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas**	Médecine générale
Mme	**SCHONBRODT Laure**	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier mon président de jury, madame la professeur des universités, madame PIQUET, responsable de l'unité transversale de nutrition au CHU de Caen, de l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'être la présidente de cette thèse.

Je voudrais ensuite remercier ma directrice de thèse Cindy pour son aide et le temps consacré à ma recherche. Elle m'a permis d'éclaircir mon sujet, a été présente pour me conseiller et a critiqué mon travail lorsque cela s'avérait nécessaire. Je suis heureuse d'avoir travaillé en sa compagnie, car elle a su tout en respectant mes idées et m'écouter, réorganiser l'ensemble.

Je remercie monsieur le professeur LAUNOY Guy ainsi que le docteur et maitre de conférence SAINMONT Nicolas pour tous deux avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A ma mère, ma Biquette, ma base, qui a supporté avec moi toutes ces années d'étude. Toujours là pour me changer les idées pendant les partiels, toujours là pour m'aider, me soutenir et me remotiver. Une biquette présente dès l'enfance pour nous guider et nous accompagner dans nos devoirs chaque soir pour nous encourager à réussir à l'école, nous surveiller d'un œil en faisant tout de l'autre pour que l'on soit heureux. Toujours la première à prévoir des sorties en famille et à programmer des week-ends sympas pour nous rappeler que la vie est belle. Une mère aimante, attentionnée, généreuse, entière, à l'écoute, aidante, et présente au quotidien dans ma vie. Et à Dom, un beau père attentionné qui a activement participé à la correction de cette thèse.

A mon père, JAJA, qui a su me transmettre la persévérance au travail, qui m'a aidé plus jeune dans les difficultés scolaires. Présent pour m'accompagner au hand-ball, derrière moi pour me pousser à aller plus loin , et fier de sa fifille, même si des fois elle lui a donné du fil à retordre^^ .Toujours de bonne humeur, créatif , mon relativisme, c'est de toi que je le tiens.

En bref, à mes parents qui m'ont permis moralement et financièrement de faire ces études, et sans qui je ne serais pas ce que je suis (évidemment hein^^).

A mon BIII, mon Grosgros, mon amoureux de toujours, qui lui aussi a su me supporter toutes ces années+++.Qui a traversé avec moi tous les obstacles, comme deux grands dadés assis côte-côte dans le train dla vie (Oulala….). Fidèle à ton bébé, tu as été là au quotidien pour me soutenir dans les pires moments, et profiter à fond avec moi dans les meilleurs (et heureusement, ils ont été plus nombreux !^^).On a évolué ensemble pendant ces douze années, avec des vacances de folies, des soirées de Gogols, des week-ends parfois de zinzins. C'est toi le témoin de ma vie passée, présente, et j'espère(MDR) future.

A mon COEUCOEUR, RABBIT, mon frero de la vida. Tellement de souvenirs avec toi, une enfance toujours à deux, à crapahuter dans les arbres des couplets, dans les dunes de

Barneville, dans les rivières du côteau, ou dans la neige à la montagne. Pire ennemi de ma vie un jour (BIIP sur les atrocités subies) et meilleur ami le lendemain. Toujours solidaire « au front »^^.Puis le début des soirées ensemble, les vacances, les festoches et j'en passe. Maintenant nous voilà « grands », une nouvelle vie s'amorce, la parentalité, O BORDEL...En espérant que nos enfants s'amusent autant que nous !!

A ma bichette d'amour, ma Lamia des sables, la meilleure des belles sœurs qu'on puisse rêver ! Tellement heureuse de t'avoir dans ma vie. Toujours O-P pour faire la fête, sans se prendre au sérieux, mais aussi présente quand on en a besoin. Et à mon MIMI d'amour, déjà si beau et si joyeux, il n'y a aucun doute, vous l'élèverez avec de belles valeurs^^.

A Denis et Marie Chant, des beaux parents au top, qui subissent leur belle fille AUSSI depuis 12 ans! A ce beau père râleur qui fini toujours par nous aider quand même pcq il est doux comme un agneau. Et à cette belle mère qui passe son temps à nous bichonner pour nous faire plaisir.

A la famille MAILLARD. D'abord Tonton et Tata Carole, avec qui j'aime partir en caravane en Espagne ou passer des dimanches pluvieux Cherbourgeois. A ma Roro, au taquet all the time pour programmer des choses en famille. A mon bigorneau en sucre et son regard acerbe sur les comportements humains, et à nos soirées à s'en expliquer les tenants des aboutissants. A mon kiki, tellement chiant mais si gentil, fidèle au poste malgré ces deux gonzesses de sœurs.

A ma grand-mère, qui « a tenté » de donner un cadre à ces trois branleurs de petits enfants l'été.
A Fanny, mon acolyte d'abord de hand-ball, de lycée, puis de médecine^^Combien de soirées passées ensemble, et autant de souvenirs! Sans parler des beaux voyages réalisés, ski, Malaga, Croatie, Sri Lanka…^^On viendra voir votre nouvelle petite famille cet été à Anger^^

A Anna, ma complice de Cherbax! Tout l'internat ensemble, pédia gynéco urgences RDED mal inf ! Le choix des stages était toujours stressant et crucial pour pouvoir être dans le même service ! (A Cherb ça n'a pas été trop dur faut dire !LOOL). D'abord dans les tonus cherbourgeois puis ensuite en week-ends et puis toutes les semaines devant un ptit verre , on a appris à se connaitre et à profiter de la vie au bout du monde !Heureusement que tu restes à Cherb ma p'tite !

A Léa, l'inattendue rencontre en psychiatrie, à Esquirol quoi…LOOL.J'aime tellement revenir à Caen pour qu'on se fasse une petite soirée autour d'un Tariquet pour parler de ce qui se passe dans nos vies et se dire au final « jte comprend tellement, je suis pareille !» Tout y passe, et c'est ça qu'y est cool ^^.

A Catherine et Estelle, les fidèles Cherbourgeoises, avec qui on débriefe souvent de médecine G parce qu'on en a besoin !le quatuor indispensable pour faire une soirée médicale^^mais aussi pour le reste^^.

A Rémi et Caro. D’abord Rémi, ami de P2 des soirées déguisées de médecine, les galas, le ski, le carnaval étudiant. Toujours calme à la BU et excité du bocal pour le reste !^^Tu nous a ramené un grande belle blonde, avec qui ça s’est « plutôt » bien passé !!^^

A Thiiiib , le dentiste le plus cinglé du ciboulot que je connaisse !Toujours de bonne humeur et prêt à profiter de la vie (un peu trop peut être !!).Cinglé certes, mais entier et un pote fidèle.

A Clément, the chef de service, qui sait apprendre et faire avancer les gens dans leur globalité. Merci d’avoir répondu présent pour ma thèse et mes interrogations multiples! Et c’est toujours un plaisir de faire une petit terrasse (au soleil^^) avec toi, Isabelle et Léa, dans un restau choisi avec gout par tes soins.

A la nouvelle venue, la team de Cherb’ !!Benoit, Anna, Stan, Agathe, Alice, Florian et Greg ! Tous présents pour le bilan hebdomadaire. C’est cool de vous savoir là^^ On n’est pas si mal en fait au bout du monde^^.

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AFAB : Association Française d'Agriculture Biologique

AFFSA : agence française de sécurité sanitaire des aliments

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : acide ribonucléique

CépiDC : French Centre for Epidemiology Medical Causes of Death database

CIRC :Centre international de recherche sur le cancer (ou en anglais :international agency for research on cancer (IARC)

DDT et le DDE : le DDE est un métabolite du DDT, insecticide

DJA : Dose Journalière Admissible pour l'Homme

DRO : dérivés réactifs de l'oxygène

EAT : Étude de l'Alimentation Totale française

EBV : Epstein-Barr virus

EFSA : européen food safety autority

EREN : Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle

FAO : « Food and Agriculture Organisation » organisation des Etats-Unis pour l'alimentation et l'agriculture

FNAB : Fédération Nationale d'Agriculture Biologique des régions de France

HCV : virus de l'hépatite C

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HR : Hazard ratio

IC : intervalle de confiance

ICD10 : internationale classification of disease

IMC : indice de masse corporel

INAO : Institut National de l'Origine et de la Qualité

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

INVS : Institut de veille sanitaire

ITAB : Institut Technique de l'agriculture Biologique

LNH : lymphome non hodgkinien

mPNNS : programme national nutrition santé

MeSh : medical subject headings

NOAEL: No observable Adverse Effect level

OGM : organisme génétiquement modifié

OMS : organisation mondiale de la santé

ONU :organisation des nations unis

ONG :organisation non gouvernementale

PAC : Politique Agricole Commune

PCBs : POPs (1/2 vie de 94j a 2700ans) est un pesticides organochlorés interdit en France classé CIRC 1.

POPs : polluants organiques persistants

PUFA : acides gras polyinsaturés

PXR et CAR : récepteurs nucléaires

RR : risque relatif

SAU : surface agricole utile

SFA : acides gras saturés

SLA : sclérose latérale amyotrophique

SNIIRAM : système National d'informations Inter-régimes de l'assurance maladie

USA : états unis

US-EPA et UE : agences qui classent les molécules selon leurs carcinogénicités

VTR : valeur toxicologique de référence

VS : versus

INDEX Tableaux et figures

Figure 1 : proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque. CIRC 2018

Tableau 1 : Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales. INSERM 2013.

Tableau 2 : Association positive entre exposition professionnelle aux pesticides et pathologies chez l'adulte. INSERM 2013.

Tableau 3 : Association positive entre exposition professionnelle ou domestique aux pesticides et cancers et développement de l'enfant. INSERM 2013.

Figure 2 : Nombre d'études observant la toxicité des pesticides, selon le type de toxicité, et selon la famille de pesticide. Mostafalou et al.

Figure 3 : Différents diagrammes selon la famille de pesticide, exposant le type de toxicité de ce pesticide. (Mostafalou et al).

Tableau 4 : Familles et substances actives impliquées en cancérogénèse : hypothèses mécanistiques. INSERM 2013.

Tableau 5 : Différents types d'effets des mélanges. INSERM 2013.

Tableau 6 : Quelques exemples d'effets des mélanges mis en évidence par des études in vivo INSERM 2013.

Figure 4 : Flow Chart

Tableau 7 : Extraction des données des études incluses

Tableau 8 : Risque relatif de l'incidence de 16 cancers et de tous les cancers confondus, selon le niveau de consommation d'aliments bio. K.E Bradbury.

Tableau 9 : Risque relatif du LNH selon le niveau de consommation d'aliments bio, et selon les caractéristiques de la population. K.E Bradbury.

Tableau 10 : Caractéristiques de la cohorte Nutrinet selon les quartiles de score biologique. Baudry et Al.

Tableau 11 : Association multi variée entre le score biologique et le risque de tous les cancers confondus. Puis, Association multi variée entre le score biologique et le risque de chaque cancer. Baudry et Al.

Tableau 12 : Association entre quartiles de score biologique (Q4 VS Q1) et le risque de tous les cancers, stratifié sur différentes variables. Baudry et Al.

INDEX des annexes

Annexe A : Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives autorisées en France et en Europe. INSERM 2013.

Annexe B : Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives interdites en France. INSERM 2013.

Annexe C : Liste des études dont les résultats impliquent une association entre l'exposition aux pesticides et l'incidence de maladies chroniques (dont cancers). Mostafalou et Al, 2013.

Annexe D : Mécanismes de génotoxicité en exposition professionnelle, de différents types de pesticides. Mostafalou et Al, 2013.

Annexe E : Classement des pesticides par le CIRC.

Annexe F : Familles et substances actives impliquées dans les pathologies hématopoïétiques : hypothèses mécanistiques. INSERM 2013.

Annexe G : « Evidence Based Medecine ». Université d'oxford.

SOMMAIRE

I – INTRODUCTION 1

A / L'alimentation biologique 2

a) Quelques repères historiques: de la révolution verte aux solutions alternatives 2
b) Définition du « bio » 4
b1. Définition réglementaire 4
b2. Les définitions alternatives 6
c) Caractéristiques des aliments « bio » 7
c1. Le taux de résidus de pesticides dans l'alimentation biologique VS conventionnelle : études in vitro et in vivo 7
c2. La qualité nutritionnelle des aliments bio VS non-bio : études in vitro et in vivo 8
c3. Effet de la consommation d'aliments bio VS conventionnels sur la santé des animaux : études in vivo 9
c4. Effet de l'alimentation biologique vs conventionnelle sur la santé de l'Homme : études in vivo 10
c5. Physiopathologie de l'alimentation biologique sur l'organisme humain : études in vitro et in vivo 11

B / Les Pesticides (17) 12

a) Définition et classification 12
b) Utilisation des pesticides en France 14
c) Sources et voies d'exposition aux pesticides 14
d) Estimation de l'imprégnation de la population française, européenne et mondiale 15
e) Les pesticides et le cancer 16
e1. L'exposition professionnelle (agriculteurs) ou environnementale (résidents proches) : chez l'Homme in vivo 16
e2. L'exposition alimentaire de la population générale : chez l'animal in vivo 21
f) Physiopathologie de l'action des pesticides sur l'homme 22
f 1. Voie d'élimination et mécanismes généraux des pesticides dans l'organisme 22
f 2. Mécanismes d'action en cancérogénèse 23
f 3. Mécanisme d'action des mélanges à faibles doses : «l'effet cocktail » 25

C / Problématique 28

II - MATERIEL ET METHODE : 29

III - RESULTATS : 30

A / Flow Chart 30

B / Extraction des données..... 32

C / Analyse des études incluses..... 35

a) L'étude anglaise (103) : "organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom" 35
a1. Matériel et méthode 35
a2. Résultats 36
b) L'étude française (102) : « Association of frequency of organic food consumption with cancer risk » 39
b1. Matériel et méthode 39
b2. Résultats 42

IV –DISCUSSION 45

A / La consommation d'aliments biologiques et l'incidence de tous les cancers 45

a) Analyse de l'étude de Baudry et Al (étude française) :..... 45
b) Analyse de l'étude de BRADBURY (étude anglaise)..... 50
c) Ce que dit la littérature scientifique à ce sujet 52

B / La consommation d'aliments biologiques et l'incidence du LNH..... 54

a) Analyse de l'étude de Baudry et Al 54
b) Analyse de l'étude d'E.BRADBURY 54
c) Ce que dit la littérature à ce sujet 54

C / La consommation d'aliments biologiques et l'incidence du cancer du sein..... 57

a) Analyse de l'étude de Baudry et AL 57
b) Analyse de l'étude de E.BRADBURY 57

D / Forces des études 59

E / A l'avenir..... 60

a) Les caractéristiques de l'étude idéale..... 60
b) Les études intéressantes en cours de réalisation..... 61

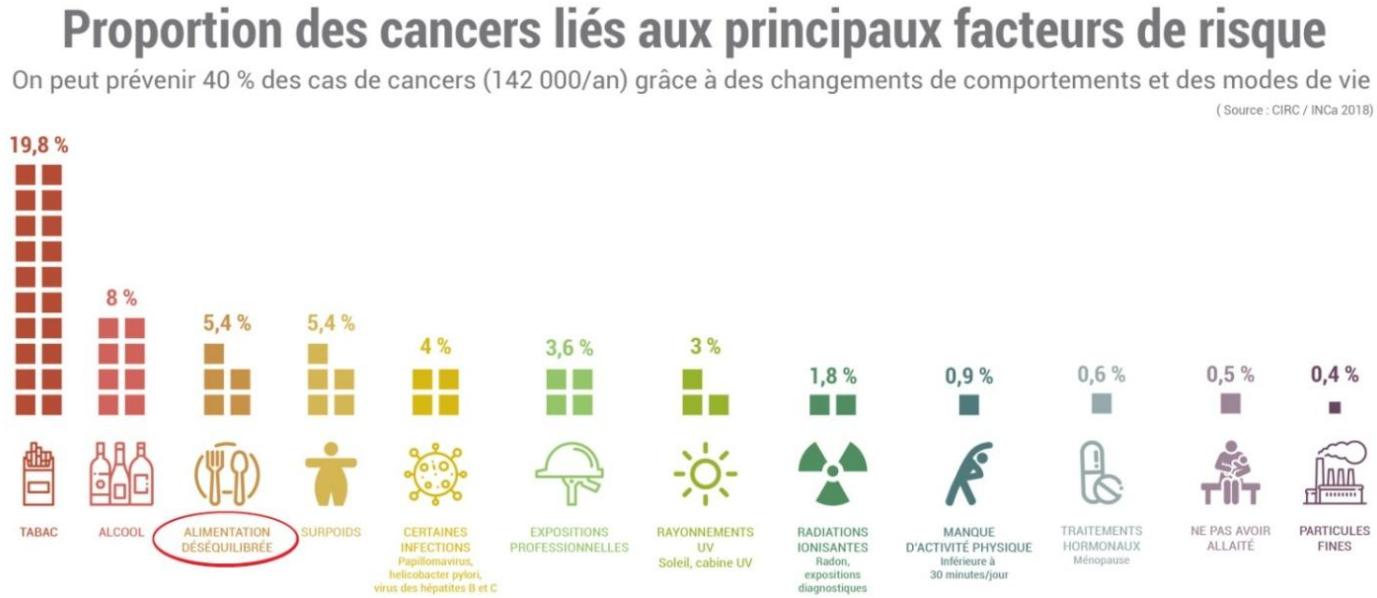
V – CONCLUSION 64

I – INTRODUCTION

Le lien entre alimentation et cancer est relativement récent et maintenant formellement avéré. Il est prouvé que l'alimentation a une action prépondérante sur l'activité cellulaire en modulant leur croissance, leur développement, leur performance et peut induire des modifications génétiques et épigénétiques sur ces cellules (1).

Bien que la nutrigénomique, science qui étudie les interactions entre l'alimentation et le cancer, n'en soit qu'à ses débuts, on sait maintenant que les radicaux libres sont responsables de dégradations cellulaires. Ces radicaux libres sont capables d'altérer la qualité du patrimoine génétique en provocant des réactions chimiques qui vont modifier le matériel génétique des chromosomes et provoquer des mutations. Face à ce stress oxydant, les antioxydants fournis par l'alimentation tentent de réparer ces mutations. Ainsi, il est établi que l'alimentation joue un rôle important sur l'incidence du cancer (figure 1): le régime méditerranéen est un régime prouvé "anti-cancer" (2)(3)(4)(5)(6), et à l'inverse le régime carné de viande rouge et de charcuteries est pro-cancérigène (7)(8)(9)(10).Le CIRC (le Centre International de Recherche sur le Cancer) a classé en 2015 la consommation de viande rouge comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A) et la consommation de viande transformée comme cancérogène certain pour l'homme (groupe 1)(7). La figure 1 représente la proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque selon le CIRC en 2018. L'alimentation y figure au 3ème rang.

Figure 1 : proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque. CIRC 2018



L'alimentation est une source d'exposition fréquente (quotidienne) et les aliments sont devenus de qualité incertaine, tant lors de leur production initiale en culture que lors de leur conception en cuisine avec des aliments ultra-modifiés reconnus cancérigènes (11).
C'est cette incertitude de qualité et cette fréquence d'exposition qui a fait croître l'interrogation de la nocivité des pesticides et, à contrario, la question des bénéfices de la nourriture Bio.

A / L'alimentation biologique

a) Quelques repères historiques: de la révolution verte aux solutions alternatives

Jusqu'au début du XIXe siècle, l'agriculture était souvent autosuffisante. À partir de la deuxième moitié du XIXe siècle, les pratiques agricoles ont évolué fondamentalement, avec l'utilisation des énergies fossiles (charbon, pétrole), les débuts de la mécanisation, le développement de l'agronomie, les progrès de la chimie inorganique et l'introduction des engrais minéraux.

L'utilisation croissante des techniques modernes a permis d'augmenter très fortement les rendements à partir de 1946 : c'est la révolution verte. Cette révolution agraire a considérablement amélioré la sécurité alimentaire. En effet la consommation alimentaire moyenne de la population mondiale, est passée de 2225 kcal/j/personne à 2882 kcal/j/pers de 1961 à 2013 (12). Ces progrès eurent comme principale conséquence une diminution du coût des aliments (divisé par deux de 1906 à 2006 (12), et ont participé à l'augmentation sans précèdent de la démographie mondiale :de 2.5 milliards de population mondiale en 1950 à 6.1 milliards en 2000 (13).

Sans parler de véritable résolution de la famine dans le monde , cette révolution verte avec l'utilisation des pesticides y a concouru, en parallèle de l'augmentation de la richesse mondiale (14), au développement des transports, de la communication et de la mondialisation. Les pesticides étaient ainsi perçus comme un moyen fiable de nourrir les populations, donc synonymes de développement.

De ce fait, les firmes d'agrofournitures se sont développées rapidement. La commercialisation des différentes variétés de semences et des produits phytosanitaires est devenue l'affaire de grands groupes internationaux (Monsanto, Bayer, Limagrain, Syngenta).

Des problèmes imputables en partie à cette agriculture intensive sont apparus fin du XXème siècle.

Premièrement, en raison des gains de productivité, la population agricole s'est fortement réduite dans les pays économiquement développés. En France, par exemple, le nombre d'exploitations a été divisé par deux entre 1970 et 1993. Un agriculteur nourrissait en moyenne 7 personnes en 1960 et plus de 90 personnes dans les années 2000 (15).

Deuxièmement, du fait du commerce international et de la taille des élevages et exploitations, des maladies pouvaient être dispersées rapidement. Le doute sanitaire s'est également installé avec la mise en évidence de résidus de pesticides dans les aliments (16)et dans les fluides biologiques humains (17).

Les avancées agricoles ont donc permis une croissance démographique mondiale sans précèdent, ce qui a engendré des difficultés écologiques. De nombreuses terres fertiles sont abandonnées pour la construction de logements, d'infrastructures industrielles, de transport et de loisirs (18).En conséquence, les dernières grandes forêts du globe comme l'Amazonie sont défrichées en faveur de la culture des terres nécessaires pour nourrir cette population grandissante (19). Cette démographie et ce dynamisme mondial existent grâce à l'agriculture intensive, et c'est maintenant cette démographie et ce dynamisme qui freinent l'expansion des cultures agricoles. La répartition des terres est donc sous tension entre nourrir l'Homme, le loger et le divertir.

De plus au niveau environnemental, cette agriculture participe au réchauffement climatique (10%) (20) et représente une menace envers la biodiversité (21)(22).Cette perte de biodiversité s'exerce en particulier dans les zones tropicales où la déforestation s'accélère (23) mais aussi d'une façon plus générale, par le contrôle qu'exercent les grandes firmes sur la reproduction des semences et leur diversité (21) .Menace de perte de biodiversité également avec l'utilisation des pesticides, notamment les insecticides, décimant des populations d'insectes, d'oiseaux et d'animaux marins (24)(25)(26)(22) et déréglant de manière générale la faune et la flore mondiale. Cette contamination environnementale s'est progressivement infiltrée dans tous les éléments terrestres (17)(22), notamment dans l'eau. Devant l'appauvrissement progressif des sols, une perte de fertilité a été observée et l'agriculture est devenue petit à petit dépendante de l'utilisation des intrants.

Si les pesticides ont initialement été perçus comme un moyen fiable de nourrir la planète, ils sont progressivement devenus une source d'inquiétude pour les agriculteurs et les consommateurs. Devant ces conséquences sanitaires, écologiques et sociales, des alternatives se sont développées et l'agriculture biologique a connu un essor important (27).

Le rejet de l'utilisation des produits de synthèse n'est qu'un aspect pratique. Fondamentalement, l'agriculture biologique s'identifie par une critique éthique et spirituelle du monde industriel, une critique de la prédominance des intérêts financiers et commerciaux dans la production agricole aux dépens de la fertilité des sols (28).

Après la Seconde guerre mondiale, des consommateurs, des médecins, des pharmaciens et des nutritionnistes, inquiets des effets de l'utilisation des engrais et des pesticides, ont introduit les principes de l'agriculture biologique en 1952 (29).

Sa reconnaissance par les institutions et la mise en place d'une réglementation Européenne pour les produits végétaux en 1991 ont permis à cette jeune profession de se structurer. Elle renforça son syndicat, la FNAB (Fédération Nationale d'Agriculture Biologique des régions de France) et son association de recherche, l'ITAB (Institut Technique de l'Agriculture Biologique).

En 2018, l'agriculture biologique française représente 41 600 exploitations, 155 347 agriculteurs biologiques et 2 millions d'hectares (représentant la 3ème surface de l'UE et 7% de la surface agricole utile (SAU) française) (30).

L'agence Bio créée en 2001, soit « agence française pour le développement et la promotion de l'agriculture biologique », est la plateforme nationale d'information qui développe et structure l'agriculture biologique française. Elle gère aussi le label national AB français et le label européen « euro feuille » (31).

b) Définition du « bio »

b1. Définition réglementaire

Le marché du bio a maintenant 60 ans et une harmonisation des termes fut nécessaire et est régulièrement remise à jour.

La définition européenne du bio de 2007, actuellement en vigueur, est la suivante (32)(33): « La production biologique est un système global de gestion agricole et de production alimentaire qui allie les meilleures pratiques en matière d'environnement et d'action pour le climat, un degré élevé de biodiversité, la préservation des ressources naturelles et l'application de normes élevées en matière de bien-être animal et des normes de production élevées répondant à la demande exprimée par un nombre croissant de consommateurs désireux de se procurer des produits obtenus grâce à des substances et à des procédés naturels. » (32).

D'après l'agence bio, ce label garantit que l'aliment est composé d'au moins 95 % d'ingrédients issus d'un mode de production biologique ; l'absence d'OGM (dans la limite de 0,9 %) ; et une certification sous le contrôle d'un organisme agréé par les pouvoirs publics français.

Le mode de production « biologique » signifie au niveau de la production végétale que :

- Les semences et plants doivent être issus de l'agriculture biologique (sauf dérogations prévues dans des conditions très précises par la réglementation pour cause d'offre insuffisante) et non issus d'OGM.
- La fertilité et l'activité du sol doivent être maintenues ou augmentées en priorité par des rotations pluriannuelles. La culture d'engrais verts et de légumineuses, le recyclage et compostage des matières organiques et l'apport de matières organiques doivent provenir de l'exploitation elle-même, ou d'exploitations bio de la même région.

- Les parasites, adventices et maladies peuvent être évités en recourant à des variétés plus résistantes et plus concurrentielles. Un travail du sol approprié, des rotations et associations de cultures, des haies favorables à la biodiversité et à la présence d'auxiliaires, doivent être des moyens utilisés pour prévenir les parasites et les maladies.
- D'autres engrais ou moyens de lutte d'origine naturelle sont autorisés en complément uniquement dans les conditions fixées par la réglementation (24 pesticides sont autorisés).

Au niveau des productions animales, le mode de production « biologique » implique que :

- Les souches et races soient adaptées et résistantes, de préférence indigènes ou locales.
- Les animaux doivent être nés sur l'exploitation ou provenir d'une exploitation en agriculture biologique. (sauf indisponibilité particulière : les animaux concernés passent alors par une période de conversion).
- L'élevage hors-sol est interdit : tous les animaux ont accès au parcours et les ruminants pâturent dès que les conditions le permettent.
- A l'intérieur des bâtiments, chaque animal dispose d'air, de lumière et d'une surface minimum paillée lui permettant de se mouvoir librement. La taille des élevages est limitée selon le type d'animal.
- Les animaux doivent être nourris majoritairement avec des aliments produits sur l'exploitation ou en coopération avec des opérateurs de la région.
- 100% de l'alimentation doit être issue de l'agriculture biologique (sauf dispositions temporaires). L'utilisation des OGM dans l'alimentation des animaux est strictement interdite. L'utilisation d'additifs et autres substances n'est possible que s'ils sont autorisés par la réglementation.
- Les jeunes mammifères sont nourris au lait maternel ou naturel.
- Le gavage est interdit.
- La santé des animaux est principalement basée sur la prévention avec des méthodes d'élevage stimulant les défenses naturelles. En cas de problème sanitaire, homéopathie et phytothérapie sont utilisées en priorité.
- D'autres médicaments vétérinaires sont utilisables uniquement à titre curatif, à condition de ne pas dépasser le nombre de traitements annuels autorisés par espèce (1 à 3), et de doubler le délai d'attente légal avant commercialisation. La réglementation générale sur les vaccins et les traitements obligatoires s'applique.

Concernant la transformation des produits biologiques, là encore des normes « biologiques » s'appliquent :

- Au moins 95% des ingrédients d'origine agricole (hors eau, sel et additifs) d'un produit vendu comme biologique doivent être bio. Les 5% restants doivent figurer dans la liste des ingrédients non bio autorisés dans le règlement car non disponibles en bio.

- Les arômes doivent être naturels. Seuls certains additifs et auxiliaires sont autorisés.
- Les OGM et dérivés d'OGM sont interdits, y compris pour les ingrédients non bio.

Enfin concernant les intrants, l'agriculteur doit s'assurer que les produits utilisés d'origine agricole (semences, plants, aliments du bétail…) sont bien issus de l'agriculture biologique. Vingt quatre pesticides naturels sont autorisés en dernier recours, suivant la réglementation Européenne.

Pour labéliser ses produits « bio », l'agriculteur biologique doit faire appel à un organisme certificateur, agréé par les pouvoirs publics (INAO : Institut National de l'Origine et de la Qualité). Les contrôles sont annuels et comportent des visites inopinées.

b2. Les définitions alternatives

Nous venons de détailler la définition officielle du « bio » du label national AB et européen « euro feuille ». Parallèlement, il existe d'autres visions de ce mode d'agriculture.
Suite à l'alignement du cahier des charges du label AB sur la réglementation européenne de 2009, ce qui signifiait une baisse des exigences réglementaires, une partie des producteurs labellisés AB ont créé d'autres labels alternatifs, dont « Bio cohérence » (34) et « Nature et progrès », plus strictes.

On trouve parmi les fondateurs de ce label, la FNAB, les magasins Biocoop, Biomonde ou encore Naturalia.

Notons quelques exigences du label (35): un produit transformé ne doit contenir aucun ingrédient non biologique, alors que le label européen admet que 5 % des ingrédients soient non biologiques. Les fermes doivent pratiquer une agriculture 100 % biologique, alors que le label européen autorise les fermes à une mixité de production. Les animaux doivent recevoir une alimentation 100 % biologique, et cette dernière doit être produite majoritairement sur la ferme elle-même. Les produits vétérinaires (antibiotiques, antiparasitaires etc.) sont plus limités.

Il y a également une limitation plus importante de la taille des élevages, un encadrement des conditions de transport et d'abattage des animaux avec des règles plus strictes sur leur bien-être dans leurs lieux de vie. Ce label ne tolère pas les cultures de contre-saison, les produits doivent être vendus en local, par vente directe en magasins spécialisés Bio, et les aliments doivent être produits et transformés en France, sans recours aux travailleurs détachés.

Bio Cohérence prône une vision sociétale de l'agriculture biologique, désirant notamment que les agriculteurs puissent vivre correctement de leur travail et reçoivent donc une rémunération ajustée. Les produits Bio Cohérence ne doivent donc pas être vendus en supermarché, ce qui représenterait, selon cette association, une adhésion à un système qui tire les prix vers le bas. En outre, des prix bas pousseraient l'agriculture biologique à devenir productiviste et donc

industrielle. Remarquons que la certification sera réalisée par les mêmes organismes que pour les autres labels d'agriculture biologique.

Devant ces définitions variables, il convient de définir le terme biologique utilisé dans cette thèse. Nous parlerons du « bio » en général, qu'il s'agisse du label européen, label AB ou bio cohérence, il serait en effet trop complexe d'introduire dans l'analyse quel type de label les consommateurs achètent.

c) Caractéristiques des aliments « bio »

Pour pouvoir répondre à la question de l'impact de la consommation d'aliments bio sur l'incidence du cancer, il est important de faire l'état des connaissances sur les caractéristiques de ces aliments.

c1. Le taux de résidus de pesticides dans l'alimentation biologique VS conventionnelle : études in vitro et in vivo

La population générale émet fréquemment des doutes quant à la réelle absence de pesticides dans les aliments biologiques.

D'une part au niveau des cultures, les prélèvements réalisés dans l'étude de Baranski et Al (36)montrent qu'il y a quatre fois plus de résidus de pesticide dans les champs conventionnels que dans les champs de cultures biologiques. D'autres analyses (37) réalisées sur 8 exploitations récemment converties au bio sont négatives à la détection des pesticides non persistants.

D'autre part, au sein des aliments eux-mêmes, de nombreuses publications affirment que les produits issus de l'agriculture biologique contiennent moins de résidus de pesticides. L'étude ci-dessus (37) observe que 80% des aliments conventionnels ont un fort taux de résidus de pesticides. Un rapport de l'EFSA (Européen Food Safety Autority) (38) publié en 2018 sur plus de 30 000 échantillons montre que 44% des échantillons conventionnels contiennent au moins « un (ou plus) » résidu de pesticide contre 6.5% des échantillons bio. Ces données sont cohérentes avec les conclusions de la revue de littérature du Dr Hubert (39) et une méta-analyse de 2012 (40).

Enfin, cette diminution du taux de pesticide se confirme dans les analyses des fluides biologiques humains, principalement par dosages urinaires. Chensheng Lu (41) a montré en 2006 une chute des marqueurs urinaires de pesticides immédiatement après l'introduction d'un régime 100% bio et leur suppression après 5 jours de cette consommation . Cynthia Curl (42) a observé une concentration 6 à 9 fois plus importante de résidus de pesticide dans les urines des enfants mangeant des aliments conventionnels par rapport aux enfants consommant bio. Deux autres études plus récentes de 2014 (43) et 2015 (44) vont dans le même sens, avec une diminution de 89% du taux urinaire de pesticide après 7 jours de régime bio. En 2019 les coordinateurs de Nutrinet-Santé lancent leur propre étude sur le sujet (45) et retrouvent des

résultats similaires avec une diminution significative des 4 résidus testés. Ils ont réussi à montrer une proportionnalité entre le score organique reflétant la part de consommation bio de chaque sujet et le taux de pesticide dans les urines, confirmant les travaux de Chiu (46) et Curl (47).

Ces études montrent la moindre exposition aux pesticides lors de l'ingestion d'aliments bio, malgré la pollution environnementale massive.

c2. La qualité nutritionnelle des aliments bio VS non-bio : études in vitro et in vivo

Différentes études montrent que les aliments biologiques se distinguent légèrement des conventionnels de par leurs qualités nutritionnelles.

- Concernant les végétaux : études in vitro

La revue de littérature réalisée par Hubert en 2011 (39) montre que les végétaux bio contiennent une concentration plus importante en vitamine C et acide phénolique, et une concentration plus faible de pesticides, de métaux lourds et de nitrates. Les composés phénoliques sont des métabolites antioxydants et leur rôle protecteur a été démontré dans certaines pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, neuro-dégénératives et cancers) (48). Une méta-analyse sur 343 études en 2014 (36) observe dans les végétaux bio une diminution des concentrations en chrome , en strontium, en cadmium ,en manganèse (métaux lourds) et une augmentation des concentrations en magnésium, en gallium et zinc. Le cadmium et les métaux lourds sont connus pour être néphro-toxiques, déminéraliser les os et être potentiellement carcinogènes (49). Une analyse montre que l'épandage de certaines familles de pesticides augmente la concentration en cadmium des champs (50).

- Concernant la viande : étude in vitro

En 2016 (51) une méta-analyse de 67 études comparant la composition de la viande biologique vs non-biologique , retrouve une différence significative pour les acides gras.

La diminution des acides gras saturés (SFA) et l'augmentation des acides gras polyinsaturés (PUFA) dans la viande biologique, sont probablement expliquées par le mode d'alimentation de ces animaux, exclusivement nourris au pâturage et fourrages biologiques et à leur activité physique accrue (52). Cependant le manque de données n'a pas permis de conclure sur les nutriments et composés antioxydants. Cela confirme l'analyse de l'AFFSA de 2003 (53), qui observait déjà des modifications notables des profils en acides gras, avec une augmentation des teneurs en acides gras polyinsaturés des produits animaux bio.

- Concernant le lait : études in vitro

En 2012, la méta-analyse de Palupi (54) retrouve une augmentation des oméga 3, des désaturases et de la quantité de protéines dans le lait bio. Une revue de littérature de 2017 constate un meilleur ratio oméga3/oméga 6 de ce lait (55). Rappelons qu'un régime riche en acide gras saturé est mauvais pour la santé, tant au niveau cardio-vasculaire que pour d'autres maladies chroniques.

- Les marqueurs nutritionnels sanguins chez le consommateur d'aliments bio: étude in vivo

Une étude de 2018 réalisée par les investigateurs de Nutrinet-Santé (56) a observé l'augmentation de la concentration des nutriments précités dans le sang des consommateurs biologiques par rapport aux concentrations des consommateurs d'aliments conventionnels. Une deuxième étude (57) montre une concentration plus élevée d'acide gras polyinsaturés dans le lait maternel des mères mangeant des aliments biologiques.

Il est difficile de conclure sur la supériorité nutritionnelle des aliments biologiques, car les augmentations retrouvées ne concernent que quelques nutriments spécifiques, ne représentant qu'une petite part de la masse de nutriments existants. Plusieurs études évoquent comme cause de cette supériorité la fraicheur des aliments biologiques. Ils sont plus rapidement mis en rayon car ils se dégradent plus vite. D'autres évoquent le mode d'agriculture avec une terre plus riche du fait de la rotation des cultures. Il est plausible que les résultats de ces différentes analyses diffèrent suivant la variété du légume analysé, la saison de recueil de ce légume, le climat , le stade de maturité du légume , le stockage etc.…Compte-tenu de ces multiples facteurs de variabilité de la composition des produits végétaux, il n'apparaît pas opportun de recommander la mise en place d'études comparatives de composition puisqu'il faudrait de nombreuses analyses pour de nombreux aliments et que l'on ne pourrait en déduire une traduction fonctionnelle chez le consommateur.

c3. Effet de la consommation d'aliments bio VS conventionnels sur la santé des animaux : études in vivo

Etudier les effets de l'alimentation biologique in vivo sur les animaux permet de supprimer les biais de confusion difficile à limiter dans les études chez l'Homme. En effet il s'agit d'études sur des cheptels entiers d'animaux ayant les mêmes conditions de vie. Il faut cependant être prudent quant aux conclusions à en tirer, car, selon les mammifères observés, les réactions physiopathologiques ne sont pas les mêmes que chez l'Homme.

- Effet sur la fertilité et la périnatalité

Une première étude en 1992 (58) n' a pas retrouvé de différence significative concernant le taux de fécondation mais une différence sur le poids moyen des portées, plus élevé dans le groupe biologique, sans que cela soit significatif. Cependant ils ont retrouvé une

diminution significative de la mortalité périnatale dans le groupe bio, la mère compensait mieux sa perte de poids pendant et après la lactation et le gain de poids des rats était plus élevé.

- Effet sur la réponse immunitaire

En 2007 l'étude de Baranska (59) sur les rats observe une amélioration des paramètres hématologiques avec une meilleure réponse immunitaire et une prolifération lymphocytaire plus importante dans le groupe biologique par rapport au groupe conventionnel. En 2009, une revue de littérature (60)conclut que l'alimentation biologique des animaux améliore leur système immunitaire et leur capacité reproductive. La même année, l'étude d'Hubert (61) analyse un groupe de poulets mangeant biologique et un autre mangeant conventionnel. Les poulets du groupe conventionnel prenaient plus de poids. Mais lors de l'introduction d'une toxine bactérienne dans l'élevage, les poulets du groupe biologiques avaient une prolifération lymphocytaire plus importante et une croissance « de rattrapage », après l'épisode infectieux, plus rapide. Une dernière étude (62) observe une meilleure réponse immunitaire périphérique intestinale et splénique chez les rats mangeant des carottes biologiques par rapport aux rats mangeant conventionnels.

c4. Effet de l'alimentation biologique vs conventionnelle sur la santé de l'Homme : études in vivo

L'alimentation biologique a commencé à être étudiée sur l'Homme pour ses bienfaits sur l'organisme en général, sans se concentrer sur le cancer.

Une méta-analyse de 2017 (63) regroupe la plupart des études concernant le sujet et émet les hypothèses que manger biologique diminuerait le risque de pré-éclampsie chez les femmes enceintes (64), d'hypospadias chez les garçons des mères ayant mangé biologique pendant la grossesse (65)(66), et d'eczéma chez les enfants (67)(68).

Le profil des personnes consommant des aliments biologiques est connu (69) : ils sont plus éduqués, font plus de sport et leurs habitudes alimentaires correspondent plus aux recommandations alimentaires. L'étude de Kesse-Guyot et al (69) a malgré tout recherché l'impact de l'alimentation biologique sur l'obésité après avoir limité ces facteurs de confusion. Elle relève une diminution significative du surpoids et de l'obésité chez les mangeurs d'aliments biologiques (-62 % chez les hommes et -48 % chez les femmes). Le même auteur en 2017 (70) confirme ses travaux, en comparant des consommateurs d'aliments bio avec les mangeurs d'aliment conventionnels, du même score mPNNS (représentant la qualité du régime). Il en résulte que plus le score bio augmente, plus le risque d'obésité diminue.
Pour terminer, une étude sur la cohorte Nutrinet (71) a mis en évidence que les consommateurs bio avaient moins de risque d'avoir un diabète type II, d'hypertension et de développer des maladies cardiovasculaires.

c5. Physiopathologie de l'alimentation biologique sur l'organisme humain : études in vitro et in vivo

Les revues de littératures de 2009, 2010 et 2011 (72)(73)(39) regroupent un certain nombre d'études montrant que les aliments biologiques :

- sont plus concentrés en agents antioxydants et ont donc une meilleure activité antioxydante,
- ont une capacité plus importante à supprimer les mutations provoquées par des substances toxiques, par rapport aux aliments conventionnels.
- ont une action inhibitrice de la prolifération des cellules cancéreuses in vitro et des propriétés anti-carcinogènes et antimutagènes supérieures aux aliments conventionnels.

Une première étude de 2001 (74) avait déjà comparé l'action anti-carcinogène de 5 légumes biologiques vs non biologiques : l'action anti-oxydante des légumes biologiques est de 20 à 120 fois plus élevée (suivant le type de légume). Ces légumes bio ont également une activité antimutagène plus importante.
En dehors de ces revues de littérature, une étude en 2006 (75) in vitro compare la prolifération des cellules cancéreuses du côlon et du sein en présence de substrat de jus de fraise bio ou conventionnel. Pour les deux types de jus de fraise, il y a une inhibition de la prolifération de ces cellules cancéreuses. Mais il y a une plus forte inhibition de prolifération au contact du substrat bio, signifiant que ce substrat a des propriétés anti-carcinogènes plus importante. Enfin en 2014, toujours in vitro, Baudry et Al (76) ont observé des propriétés antioxydantes plus importantes des jus de betteraves bio conduisant à une majoration de l'apoptose et de la nécrose des cellules tumorales gastriques mises en contact avec ces jus par rapport au jus conventionnels.

B / Les Pesticides (17)

Etudier les effets de l'exposition alimentaire des aliments bio sur l'organisme est intrinsèquement lié à l'étude des effets de l'exposition aux pesticides. Nous ne pouvons donc omettre de définir ces substances, d'établir leur exposition et d'analyser leurs effets sur le vivant.

a) Définition et classification

Le mot «pesticide» est un terme générique dérivé des termes latins «caedere» (tuer) et «pestis» (fléau). Les pesticides ont pour caractéristique principale de lutter contre des organismes considérés comme nuisibles (animaux, végétaux, champignons), mais ils peuvent aussi réguler la croissance des végétaux, améliorer leur stockage ou leur transport. Leurs classifications sont diverses en fonction des contextes d'utilisation et des réglementations.
Ainsi, les pesticides peuvent être regroupés selon :

- Leurs cibles principales : les herbicides (désherbants), les fongicides, les insecticides (antiparasitaires), les acaricides, les rodenticides (contre les petits rongeurs), les nématicides (contre les vers), les molluscicides (limaces).
- Les usages auxquels ils sont destinés : cultures végétales, entretiens d'espaces verts, plantes ornementales, voiries, traitement du bois, élevage.
- Leurs structures moléculaires et leurs propriétés (familles chimiques) : organochlorés, organophosphorés, carbamates, thiocarbonates, pyrétrinoides, triazines, pyridines, urées substituée, phénoxyherbicides, et phtalimides.

Les pesticides seront classés, dans cette thèse comme ils le sont par la communauté scientifique internationale, selon leurs familles chimiques (tableau 1). En considérant les utilisations passées et actuelles, ils sont représentés par plus d'un millier de substances actives (1200) ayant des caractéristiques physico-chimiques très diverses.

Outre la ou les substances actives ayant une action pesticide, les produits commerciaux contiennent des adjuvants (solvants, tensioactifs, conservateurs). Les métabolites de la substance active et les adjuvants peuvent posséder leur propre toxicité ou interférer avec la substance active.

Tableau 1 : Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales .INSERM 2013. (17)

Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales

Familles chimiques	Exemples de substances actives	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Perméthrine, Deltaméthrine	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallate, Terbucarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridiliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

Les substances actives et leurs métabolites n'ont pas tous le même devenir après épandage.

Ainsi, leur persistance dans les cultures ou dans les différents compartiments de l'environnement (sol, air, eau) varie fortement selon la molécule, de l'ordre de quelques heures ou jours à plusieurs années. Par exemple, le glyphosate a une vitesse de dégradation au champ de 1 à 130 jours. En revanche, les insecticides organochlorés définis comme des polluants organiques persistants (pour la plupart interdits aujourd'hui) sont encore retrouvés plusieurs décennies après leur utilisation dans l'environnement et dans les organismes vivants, y compris chez l'homme, l'un des derniers maillons de la chaîne trophique.

Les pesticides regroupent des substances très hétérogènes au niveau des caractéristiques physico-chimiques, du devenir dans l'environnement, des mécanismes d'actions toxiques et des nuisibles visés. La caractérisation des expositions à ces produits, qu'elles soient professionnelles, environnementales ou alimentaires, est donc un exercice intrinsèquement difficile qualitativement comme quantitativement.

b) Utilisation des pesticides en France

Actuellement, la France est l'un des premiers utilisateurs mondiaux de pesticides, avec des ventes comprises entre 80 000 et 100 000 tonnes par an depuis une trentaine d'années.
L'usage des pesticides est fortement corrélé aux types de cultures. Ainsi, aux Etats-Unis, où les grandes cultures prédominent largement (maïs, blé, soja), les herbicides constituent la principale catégorie des pesticides utilisés. En France, les fongicides représentent environ la moitié des tonnages vendus.

Le pesticide le plus utilisé aujourd'hui en France est le soufre (fongicide accepté dans l'agriculture biologique). Le glyphosate (organophosphoré) est la deuxième substance active la plus vendue. C'est un herbicide non sélectif utilisé couramment sur de nombreuses cultures agricoles avec une intensité d'usage élevée.

c) Sources et voies d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leur utilisation professionnelle ou domestique. Qu'il s'agisse d'expositions professionnelles ou environnementales, les substances pénètrent dans l'organisme selon trois voies : la voie cutanée, la voie respiratoire et la voie digestive (contamination ou consommation d'aliments).

Selon les circonstances, ce sont soit des populations professionnellement exposées soit la population générale qui est concernée.

En population générale, la voie orale est souvent considérée comme la voie d'exposition la plus importante(C9)(17). Elle est due à l'ingestion d'aliments ou de boissons contenant des résidus de pesticides.

Dans le cadre de l'Étude de l'Alimentation Totale française (EAT2-2006-2010) (77) visant à surveiller l'exposition alimentaire, 283 pesticides différents ont été recherchés. Dans la moitié des aliments analysés, au moins un résidu de pesticide a été retrouvé. Cependant, aucun dépassement de la valeur toxicologique de référence (VTR) n'a été signalé pour les substances analysées.

En France métropolitaine, en 2007, la présence de pesticides dans les eaux de surface et souterraines (eaux brutes) est avérée dans 91 % des points de contrôle des cours d'eau et 59 % des points de contrôle des eaux souterraines. La norme réglementaire (annexe 13-1 du Code de la Santé Publique) fixe à 0,1 µg/l la concentration maximale pour chaque pesticide pris isolément et à 0,5 µg/l pour l'ensemble des pesticides mesurés dans les eaux brutes. Environ18 % des points de contrôle des eaux de surface et 3,8 % de ceux des eaux souterraines ne respectent pas le taux maximal de 0,5 µg/l de pesticides (17).

d) Estimation de l'imprégnation de la population française, européenne et mondiale

Le dosage des substances actives dans une matrice biologique (sang, urine, tissu adipeux…) permet de disposer d'une estimation de l'imprégnation intégrant l'ensemble des voies de contamination.

En France, dans le cadre d'un programme national de bio surveillance (78), l'INVS a étudié l'imprégnation de la population française à certaines substances actives appartenant à trois familles d'insecticides : les organochlorés, les organophosphorés et les pyréthrinoïdes.

Les mesures de concentrations sériques et urinaires indiquent que le lindane, le DDT et le DDE (3 pesticides organochlorés persistants) sont présents à l'état de traces chez la quasi-totalité des sujets de l'étude. Les dialkylphosphates, (pesticides organophosphorés) sont présents dans plus de 90 % des échantillons urinaires. Les métabolites des pyréthrinoïdes sont trouvés dans plus de 80 % des échantillons. L'utilisation de la plupart de ces organochlorés a pratiquement disparu en France et en Europe. L'imprégnation de la population générale est donc essentiellement d'origine alimentaire, via la consommation de poisson, viande, lait et produits laitiers, secondaire à la bioaccumulation de ces molécules dans les graisses animales.

En Guadeloupe, le chlordécone, un pesticide organochloré employé pour lutter contre le charançon du bananier jusqu'en 1993, est retrouvé très fréquemment (jusqu'à 90 % des échantillons chez des hommes adultes). La pollution persistante des sols par le chlordécone est à l'origine de la contamination de nombreuses denrées alimentaires locales et végétales.

En Europe, plusieurs pays ont analysé le taux d'imprégnation de leur population aux pesticides et relèvent des taux significatifs dans leurs urines : au Danemark (79), en Pologne (80), en Espagne (81) ou encore en Allemagne (82).

Au Canada, 90% de la population a des pesticides détectables dans les urines (83).

Les contraintes, liées aux méthodes d'analyse, et le choix des molécules à analyser font qu'aujourd'hui l'exposition en France à de nombreuses substances est encore inconnue. Il en est ainsi pour les fongicides qui sont très peu recherchés, pour le glyphosate qui nécessite une méthode de prélèvement et d'analyse dédiée et pour les nouvelles molécules pour lesquelles aucune méthode analytique n'est validée à l'heure actuelle.

A la lumière de toutes ces informations, nous comprendrons que ce terme « pesticides » regroupe toute une gamme de molécules aux propriétés et aux utilisations bien différentes. Cela implique que suivant le type d'aliment que l'on ingère et suivant leur pays d'origine, nous ne sommes pas tous exposés aux mêmes molécules. De plus, la culture d'une sorte d'aliment nécessite la combinaison de plusieurs pesticides. Il faudra donc tenir compte d'un potentiel effet cocktail. Enfin il faut nuancer quant à la suspicion des effets délétères sur la santé de ces substances, elles ne sont pas toutes incriminées, seule une partie est suspectée. Les maladies qui en résulteraient sont également différentes suivant la molécule.

Toutes ces variables complexifient énormément l'analyse toxicologique des pesticides et indirectement l'analyse des bénéfices du biologique.

e) Les pesticides et le cancer

Il est important de faire l'état des connaissances de l'impact qu'ont ces substances sur des organismes vivants, suivant le type d'exposition. Ceci nous permettra de comprendre comment est née la problématique de cette thèse.

e1. L'exposition professionnelle (agriculteurs) ou environnementale (résidents proches) : chez l'Homme in vivo

En 1997, une revue de littérature conclut à l'augmentation de l'incidence de certains cancers suivant le pesticide exposé (84). Le lien entre herbicide ou insecticide organochlorés et le sarcome des tissus mou, le lymphome (dont LNH), le cancer du foie et du sein, est évoqué. De façon similaire, un lien entre les organophosphorés et le LNH et les leucémies est observé et la triazine est incriminée dans l'augmentation du cancer des ovaires.

En 2013 un rapport de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) (17), sur l'effet des pesticides sur la santé des professionnels exposés est publié. Il s'agit de l'analyse de l'impact, famille de pesticides par famille, sur certains types de cancers et maladies chroniques. Ce rapport reprend exhaustivement toutes les études sur le sujet parues à l'époque (incluant les méta-analyses). Il fait état d'une présomption forte d'association positive entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de LNH, de cancers de la prostate, de myélomes multiples, de cancers pédiatriques (si la mère était exposée pendant la grossesse) notamment des tumeurs cérébrales ainsi que des troubles du neuro-développement chez les enfants. Cette analyse révèle également une augmentation du risque de la Maladie de Parkinson, d'Alzheimer, de trouble cognitifs, de dépression (car altération de la sérotonine par certains pesticides) et une diminution de la fertilité par atteinte spermatique. Retranscrire les résultats en détails dans cette thèse n'est pas l'objectif principal, mais les résultats globaux sont représentés dans les tableaux 2 et 3. En annexe A et B, vous trouverez deux tableaux faisant le parallèle entre les pesticides (encore autorisés en France et ceux interdits) et les pathologies incriminées.

Tableau 2 : Association positive entre l'exposition professionnelle aux pesticides et pathologies chez l'adulte .INSERM 2013. (17)

Association positive entre exposition professionnelle aux pesticides et pathologies chez l'adulte (d'après la synthèse des données analysées)

Pathologies	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien[a]
LNH	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
Cancer de la prostate	Agriculteur, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++
Maladie de Parkinson	Professionnelles et non professionnelles	++
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	+
Maladie d'Alzheimer	Agriculteurs	+
Troubles cognitifs[b]	Agriculteurs	+
Impact sur la fertilité, fécondabilité	Populations professionnelles exposées	+
Maladie de Hodgkin	Populations agricoles	±
Cancer du testicule	Populations agricoles	±
Tumeurs cérébrales (gliomes méningiomes)	Populations agricoles	±
Mélanome cutané	Populations agricoles	±
Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	Agriculteurs	±
Troubles anxio-dépressifs[b]	Agriculteurs, agriculteurs ayant des antécédents d'intoxications aiguës, applicateurs	±

[a] Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++), présomption moyenne (+) et présomption faible (±)
[b] Les pesticides étudiés étaient presque exclusivement des insecticides organophosphorés

Tableau 3 : Association positive entre exposition professionnelle ou domestique aux pesticides et cancers et développement de l'enfant. INSERM 2013. (17)

Association positive entre exposition professionnelle ou domestique aux pesticides et cancers et développement de l'enfant (d'après la synthèse des données analysées)

Effets	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien[a]
Leucémies	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse, populations concernées par une exposition résidentielle en période prénatale	++
Tumeurs cérébrales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	++
Malformations congénitales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	++
	Populations exposées au domicile (proximité, usages domestiques)	+
Morts fœtales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	+
Neurodéveloppement	Populations exposées au domicile (proximité, usage domestique, alimentation)[b]	++
	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	±

[a] Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++), présomption moyenne (+) et présomption faible (±)
[b] Pesticides organophosphorés

La même année en 2013 (85), un ouvrage est publié sur l'effet de l'exposition environnementale des pesticides sur les hommes, ainsi que sur l'étude des mécanismes physiopathologiques de ceux-ci. Les résultats, expliqués en annexe C et D de cette thèse, complètent ceux de l'INSERM de 2013.

Le Centre de Recherche International sur le Cancer (CIRC) a proposé une classification évolutive concernant la cancérogénicité éventuelle des produits chimiques. Voici la classification :

Groupe 1 : Agent cancérogène (parfois appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain)
Groupe 2A : Agent probablement cancérogène
Groupe 2B : Agent peut-être cancérogène (parfois appelé cancérogène possible)
Groupe 3 : Agent inclassable quant à sa cancérogénicité
Groupe 4 : Agent probablement pas cancérogène.

En 2015 (86), 17 experts de 11 pays différents ont étudié la littérature existante au CIRC, et ont tablé sur la nocivité de 5 pesticides : 4 insecticides (le « tetrachlorvinphos »,le « parathion »,le « malathion » et le « diazinon ») et un herbicide (le « glyphosate »).
Pour le tetrachlorvinphos, les études sur les souris et rats furent suffisantes malgré un manque de données sur l'homme pour le classer cancérigène possible (CIRC 2B), avec une induction in vivo du cancer du foie et du rein et des mécanismes génotoxiques avec dommages de chromosomes. Il fut donc banni de la zone européenne mais continue d'être utilisé aux USA chez les animaux.
Le parathion induit chez les rats des tumeurs corticosurrénaliennes, des cancers du poumon, des lymphomes, des cancers du pancréas et du sein, mais il n'y a pas de données suffisantes humaines, ce qui le classe également en 2B. Il est maintenant interdit.
Le malathion et le diazinon furent classé 2A (cancérogènes probables) devant des données in vivo et in vitro sur les animaux et la confirmation des données chez les agriculteurs. Ceux-ci développaient plus de LNH et de cancer de prostate pour le malathion et plus de LNH et cancer du poumon pour le diazinon. Ces deux pesticides sont malheureusement toujours produits en grandes quantités dans le monde.
Concernant le glyphosate, ils le classèrent 2A devant des données suffisantes chez l'Homme pour le LNH en exposition professionnelle et devant de multiples études prouvant l'augmentation des cancers chez les animaux.

Mostafalou et Al ont réalisé en 2016 (87) une revue de littérature conséquente afin d'analyser l'impact des pesticides sur 43 maladies humaines. 452 études ont été retenues dont 246 concernant le cancer. Les figures 2 et 3 suivantes résument les résultats de ces recherches.

Figure 2 : Nombre d'études observant la toxicité des pesticides, selon le type de toxicité et selon la famille de pesticide. Mostafalou et al. (87)

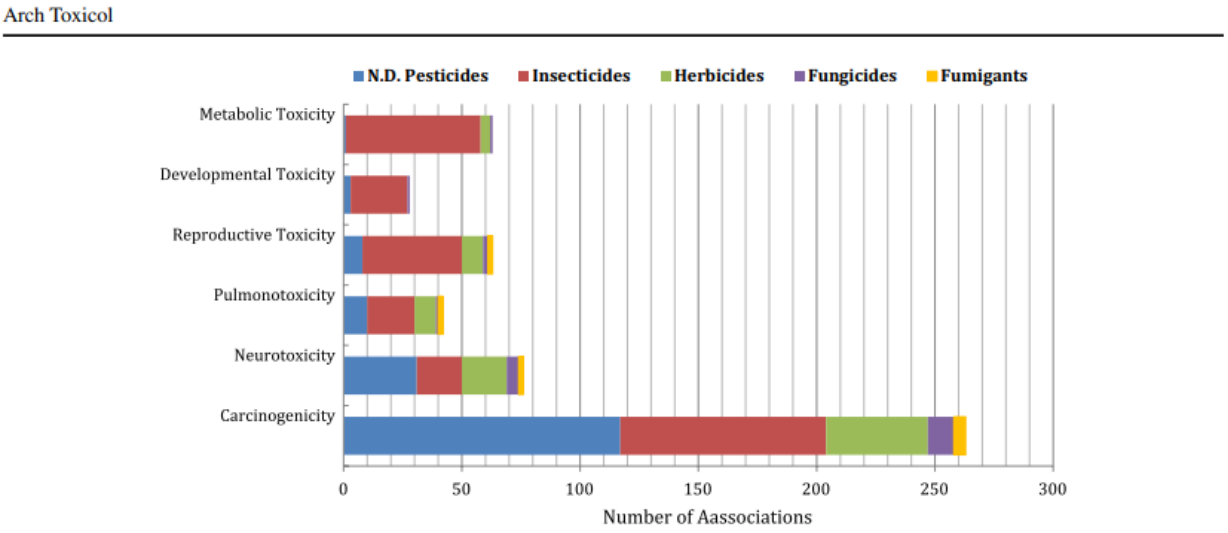
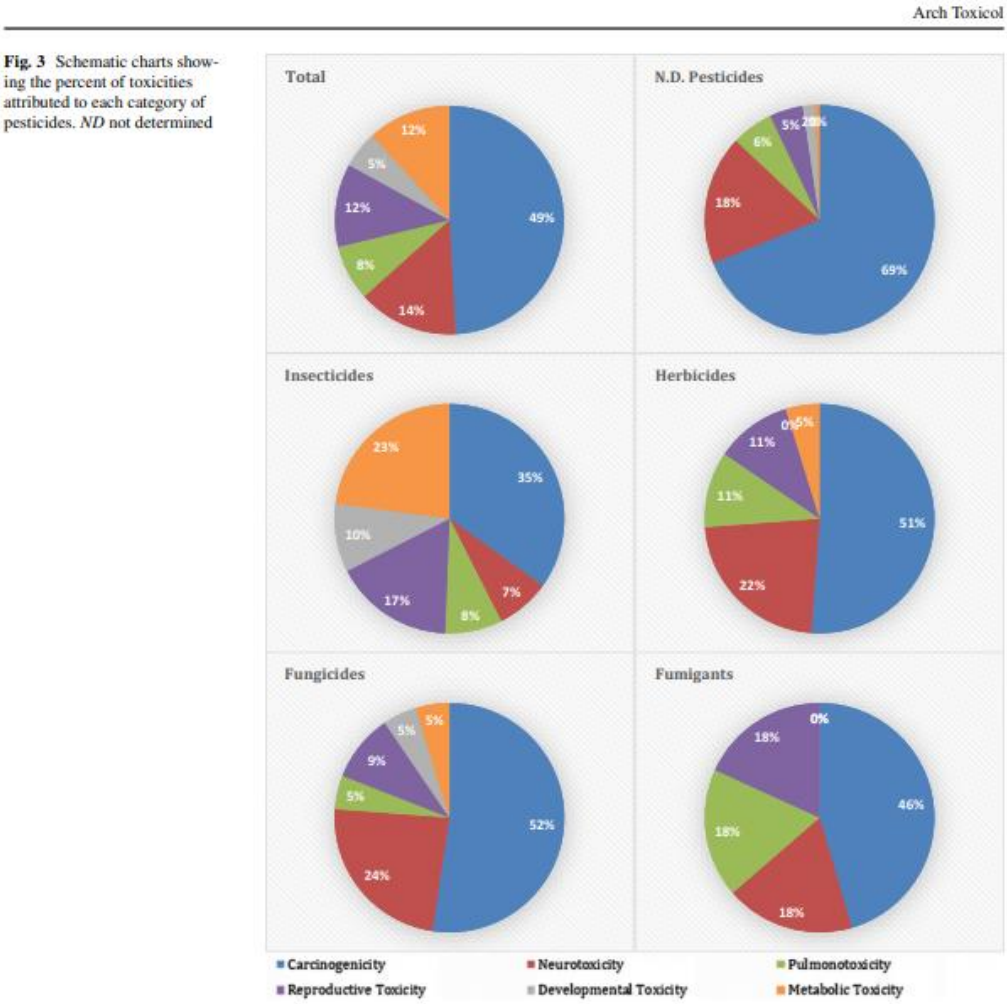


Fig. 2 Schematic diagram showing the weight of evidence on the toxicities of pesticides. *ND* not determined

Dans cette revue de littérature, les expositions furent multiples, majoritairement professionnelles mais aussi environnementales. Ils relevèrent que les pesticides les plus cancérigènes sont les fongicides en première position, puis les herbicides et les fumigants.

Figure 3 : Différents diagrammes selon la famille de pesticide, exposant le type de toxicité du pesticide analysé. Mostafalou et al. (87)



Les auteurs concluent devant ces données que « le rôle des pesticides dans le développement des cancers ne peut être mis en doute ».

Un rapport de l'INSERM publié en 2019 (88) a permis, après l'actualisation des données disponibles en 2013, d'établir une association entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate (avec un gradient dose réponse établi). Cette association a été également prouvée pour le malathion et le terbufos (organophosphorés).

En annexe E est exposé le tableau CIRC actualisé présentant le classement de différents pesticides selon les données de la science les plus récentes. Notons qu'à ce jour, un seul pesticide, l'arsenic, a été classé comme cancérogène avéré (groupe 1 du CIRC et US-EPA).

Il est important de savoir que certains pesticides analysés dans ce rapport sont maintenant interdits du fait de leur carcinogénicité. Pour autant, quantité de pesticides et notamment les organochlorés sont des polluants organiques persistants (POPs). Malgré l'interdiction de certains, leurs résidus persistent dans les organismes et dans les écosystèmes quelques fois pendant plus de 20 ans (22). Prouver la toxicité de ces produits est un travail de longue haleine et prend des dizaines d'années, car ce n'est que la convergence d'arguments qui permet l'établissement d'une conclusion. En parallèle, chaque année de nouvelles substances sont créées et mises sur le marché (l'ANSES reçoit plus de 300 demandes par an d'autorisation de mise sur le marché de pesticides et en valide 225 rien que pour la France (89). Devant la rapidité d'utilisation de nouvelles molécules, sans recul à long terme sur l'impact qu'elles ont sur la santé, devant le temps nécessaire à prouver réellement leur nocivité ou innocuité sur l'organisme humain et sachant la persistance dans les écosystèmes de certaines d'entre elles, les rapports scientifiques accusent un retard inéluctable et les populations, elles, restent constamment exposées.

e2. L'exposition alimentaire de la population générale : chez l'animal in vivo

Toutes ces recherches se sont concentrées sur l'exposition environnementale et professionnelle des agriculteurs aux pesticides et non à l'exposition alimentaire de la population générale. Des études ont d'abord été réalisées in vivo chez l'animal pour étudier cette exposition.

Une première étude de 1985 de Macon et Fenton (90) observe que les souris nourries quotidiennement avec différentes doses de tetrachorvinphos développent des carcinomes hépatiques et rénaux à la dose la plus élevée. Cela reste des concentrations assez importantes qui ne représentent pas la dose de résidus de ce pesticide dans l'alimentation de l'Homme. Dans une autre étude de 1979 (91) chez les rats et souris, ils injectèrent dans leur alimentation du parathion à petites doses (2 doses 80-160ppm). Il y eu une augmentation significative d'adénomes et adénocarcinomes cortico-surrénaliens dans une des deux espèces de rats.

Enfin, une revue de littérature de 2016 (92) regroupe des études exposant des rats à des mixtures de pesticides dans leur alimentation, aux doses habituellement retrouvées dans le commerce. Plusieurs de ces études ont observé le caractère potentialisateur de ces mélanges à faibles doses par rapport à l'effet de chaque pesticide analysé séparément. Cela augmente les propriétés cytotoxiques, génotoxiques, oxydatives, mutagènes et la capacité de lésions des mitochondries des pesticides. Il s'agit de l'effet cocktail.

f) Physiopathologie de l'action des pesticides sur l'homme

La physiopathologie du mode d'action des pesticides commence à être bien connue et plusieurs études l'expliquent (93)(17)(94)(85)(95)(92)(96). Le rapport de l'INSERM de 2013 a regroupé la majeure partie des connaissances à ce sujet pour en faire un bilan (17).

f 1. Voie d'élimination et mécanismes généraux des pesticides dans l'organisme

Pour comprendre le mécanisme d'action des pesticides, il est nécessaire de tenir compte des voies métaboliques et de détoxication qui, paradoxalement, peuvent parfois conduire à des métabolites plus toxiques que la molécule-mère.

La fixation du pesticide sur les récepteurs nucléaires (ou cytoplasmiques) déclenche un signal qui active les enzymes nécessaires à leur élimination. Cette signalisation met également en jeu tous les processus nécessaires à l'adaptation d'une cellule face au stress.

L'activité de certains cytochromes P450, induite par les pesticides, peut conduire à la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Ces DRO peuvent exercer un effet toxique pour la cellule en favorisant la formation d'adduits à des macromolécules : par exemple, former des adduits sur l'ADN, ce qui rend compte de leur génotoxicité. Il est à noter l'existence de polymorphismes génétiques des individus, conduisant à des niveaux d'activité enzymatiques très différents selon les personnes, traduisant des différences interindividuelles de susceptibilité à l'action de molécules toxiques.

Outre l'activation de gènes, les pesticides activent les voies de signalisation de la prolifération et la différenciation cellulaire, du développement des organismes et l'homéostasie. Le dysfonctionnement de ces voies peut conduire à diverses pathologies (diabète, cancer, obésité, stérilité).

Certains pesticides peuvent se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes, le récepteur aux androgènes, le récepteur aux rétinoïdes, les récepteurs de peroxysomes et le récepteur aux hormones thyroïdiennes. Plusieurs pesticides sont ainsi considérés comme des perturbateurs endocriniens. À titre d'exemple, on trouve des herbicides (alachlore, atrazine, linuron…), des fongicides (bénomyl, vinclozoline…) et des insecticides (DDE/DDT, métoxychlore, chlordécone, dieldrine, endosulfan, chlordane, toxaphène, perméthrine …).

La carcinogénicité de ces pesticides réside donc aussi dans ces propriétés perturbatrices puisque les perturbateurs endocriniens sont très fortement suspectés d'être cancérigène (97)(98).

Enfin, il est important de prendre en considération, dans les mécanismes de toxicité, la nature et les fonctions de chaque tissu. Le tissu adipeux joue potentiellement un double rôle dans la toxicité des pesticides en stockant (et ainsi protégeant les autres tissus), mais aussi en les libérant à bas bruit en dehors des périodes d'exposition. Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les pesticides et leurs effets sur le développement et le fonctionnement du système nerveux ne sont que très partiellement connus.

f 2. Mécanismes d'action en cancérogénèse

- Mécanismes généraux

Les mécanismes d'action des pesticides en cancérogenèse peuvent être multiples et concerner une altération du matériel génétique, un déséquilibre des processus de survie et de mort cellulaire, la liaison à des récepteurs nucléaires ou hormonaux, la bio-activation métabolique et la génération de stress oxydant.

Les pesticides sont utilisés pour perturber la physiologie des organismes jugés parasites en agriculture et perturbent donc légitimement de nombreux processus cellulaires dont certains impliqués en cancérogenèse chez l'Homme. Cette carcinogénicité se décompose en trois phases : initiation, promotion et progression.

Au cours de l'initiation, le matériel génétique cellulaire est endommagé par l'action génotoxique des pesticides : ils provoquent des mutations d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs. Le pesticide peut être en lui-même un génotoxique, ou il peut activer des récepteurs conduisant à la formation de métabolites génotoxique ou encore il peut activer la formation de DRO.

Au cours de la promotion tumorale, la cellule acquiert de nouvelles propriétés qui facilitent sa réplication clonale. Certains pesticides favorisent ainsi la prolifération cellulaire ou l'inhibition de l'apoptose. Ces cellules mutées vont donc se multiplier anormalement dans l'organisme. De plus, certains récepteurs nucléaires impliqués dans la prolifération de cellules hormono-sensibles (sein, ovaire, prostate) sont ciblés par différents pesticides. Le pouvoir antagoniste, notamment des organochlorés vis-à-vis du récepteur aux androgènes, a été largement mis en évidence.

Enfin, la progression tumorale est permise en partie par l'inefficacité du système immunitaire. Quelques données sur les effets immunitaires des pesticides sont disponibles pouvant expliquer des effets tumorigènes.

- Mécanismes des organochlorés :

Les pesticides organochlorés sont des polluants organiques persistants (POPs). Malgré l'interdiction de la plupart d'entre eux depuis longtemps dans un grand nombre de pays, leurs résidus persistent dans les organismes et dans les écosystèmes.

Bien que considérée comme non génotoxique, la dieldrine produit des lésions de l'ADN dans des cellules embryonnaires humaines in vitro et dans des cellules de la moelle osseuse de souris in vivo. Elle semble agir comme promoteur de tumeur hépatique chez les souris mais pas chez les rats. Cette différence pourrait être attribuée aux systèmes antioxydants moins performants chez la souris qui protègent moins leurs hépatocytes des DRO. La toxicité de la dieldrine pourrait donc être liée au stress oxydant qu'elle génère. Pour le lindane, le foie est considéré comme l'organe le plus sensible. Les propriétés pro-oxydantes du lindane, (par induction de cytochromes P450) pourraient inhiber la mort cellulaire par apoptose, favorisant la nécrose et un état inflammatoire prédisposant au développement d'hépato carcinomes.

L'endosulfan (non classé à ce jour) est suspecté de présenter des propriétés génotoxiques. La plupart des études évoquent un stress oxydant à l'origine de la cytotoxicité hépatique. Le chlordane est considéré comme agent promoteur tumoral au niveau hépatique. Le développement des lésions cancéreuses et précancéreuses par le chlordane pourrait résulter d'une activation de récepteurs nucléaires (PXR et CAR) responsable, au moins en partie, de l'inhibition de l'apoptose et d'un état de prolifération cellulaire au niveau hépatique.

Le chlordécone, non génotoxique, est surtout associé au risque de cancer de la prostate. Les propriétés oestrogéniques de la molécule pourraient expliquer cette association.

- Mécanisme des organophosphorés :

Pourtant considéré comme non génotoxique et non cancérogène par le CIRC en 1987 (nouvellement classé 2A par le CIRC en 2015), le malathion présente une certaine génotoxicité in vitro (cellules de mammifères) et in vivo chez la souris ainsi qu'un potentiel hépatotoxique. De la même manière le parathion a été reclassé en 2B en 2015 par le CIRC du fait de la mise en évidence de ses effets génotoxiques et du stress oxydant qu'il génère. Il en est de même pour le méthyl-parathion considéré génotoxique et pro-néoplasique.

La synthèse des hypothèses mécanistiques en cancérogénèse selon la famille de pesticide est exposée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Synthèse des hypothèses mécanistiques en cancérogénèse selon la famille de pesticide. INSERM 2013. (17)

Familles et substances actives impliquées en cancérogenèse : hypothèses mécanistiques

Familles Substances actives	Classée (Circ)	Propriétés génotoxiques	Stress oxydant	Propriétés anti-apoptotiques
Organochlorés				
Lindane	2B	Oui	Oui	Oui
Dieldrine	3 (mais B2 US-EPA)	Oui	Oui	Oui[a]
Endosulfan	NE	Oui	Oui	Oui[a]
Chlordane	2B	Non	Oui	?
Chlordécone	2B	Non	Oui	?
Toxaphène	2B	Oui	Oui	Oui
DDT	2B	Oui	Oui	Oui
Organophosphorés				
Chlorpyrifos	NE	Oui	Oui	Oui
Malathion	3	Oui ?	Oui	
Triazines				
Atrazine	3		Oui	
Pyréthrinoïdes				
Perméthrine	3	Oui	Oui	?
Chloroacétamide				
Alachlore	NE	Oui	Oui	Oui
Autres				
Captane	3		Oui	
Glyphosate	NE	Oui [a]	Oui	

NE : non évalué par le Circ
[a] Propriété qui dépend du type cellulaire

Une autre revue de littérature de Mostafalou et Abdollahi (85) synthétise les mécanismes carcinogènes des pesticides en : génotoxicité, altération de chromosome, altération nucléaire, échange de chromatides-sœurs. L'annexe D est un tableau de synthèse de cette étude prouvant ces mécanismes.
En annexe F se trouve la physiopathologie des pesticides sur les maladies hématopoïétiques.

f 3. Mécanisme d'action des mélanges à faibles doses : «l'effet cocktail »

Les procédés d'homologation, en vue de la mise sur le marché des pesticides ainsi que les différentes études explorant leur mécanisme d'action, sont souvent réalisés sur des substances prises individuellement. Il était généralement admis que le mélange de plusieurs produits aux doses correspondant à leur NOAEL (No observable Adverse Effect Level), agissant via des mécanismes d'actions différents, ne pouvait pas avoir d'effet.

Différentes études expérimentales montrent néanmoins que des substances actives en mélange peuvent exercer des effets sur l'organisme à des doses inférieures à leur NOAEL et qu'elles peuvent exercer des effets cumulatifs. Au sein d'un mélange, les effets des substances peuvent devenir additifs, infra-additifs ou supra-additifs. De plus, une substance A sans effet peut néanmoins potentialiser l'effet d'une substance B dans un mélange.

Tableau 5 : Différents types d'effets des mélanges. INSERM 2013. (17)

Différents types d'effets des mélanges

Type d'effet	Définition
Effet additif	La toxicité du mélange est égale à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange
Effet supra-additif synergique	La toxicité du mélange, où tous les composants sont actifs, est plus élevée que celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange
Effet supra-additif potentialisateur	La toxicité du mélange est augmentée par la présence d'un composant qui lui-même n'est pas actif
Effet infra-additif ou antagoniste	La toxicité du mélange est inférieure à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composantes du mélange

Des exemples d'effets de mélange de pesticides ont été rapportés dans des études expérimentales in vivo sur diverses fonctions (reproduction, activité motrice, hématopoïèse, production de cytokine…) et sont exposés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Quelques exemples d'effets des mélanges mis en évidence par des études in vivo. INSERM 2013. (17)

Quelques exemples d'effets des mélanges mis en évidence par des études *in vivo*

Mélange	Effet du mélange
Paraquat + manèbe	Effet synergique sur la dégénérescence neuronale chez la souris jeune Effet potentialisateur sur l'activité motrice chez la souris adulte Pas d'effet additif sur la dégénérescence neuronale chez le jeune rat
Dicofol + dieldrine + dichlorvos + endosulfan + perméthrine	Effet potentialisateur sur la motilité des spermatozoïdes chez le rat Pas d'effets sur les autres paramètres de la reproduction (spermatogénèse, taux journalier de production de sperme)
Propanil + 2,4-D	Effet synergique sur l'hématopoïèse centrale chez la souris
Vinclozoline + iprodione	Effet antagoniste sur le taux de testostérone sérique chez le rat Effet potentialisateur sur le retard de puberté (séparation du prépuce) chez le rat
Dieldrine + atrazine	Effet synergique sur la production de cytokines (IL-6, IL-12), perturbation de l'activité NFkB chez la souris

Il est important de noter que les études explorant l'impact des mélanges ne reflètent pas l'exposition professionnelle qui emprunte essentiellement la voie cutanée. En effet dans les études réalisées in vivo, l'exposition se fait par gavage, quelques fois par injection intra-péritonéale ou sous-cutanée. Les doses administrées correspondent le plus souvent à de faibles concentrations afin de mimer l'exposition du consommateur via l'alimentation.

La plupart des études in vitro sur les mélanges montrent un effet supérieur du mélange à celui des substances actives prises isolément. De plus, la plupart des molécules possèdent des propriétés pro-oxydantes et certaines agissent sur l'activité de voies de signalisation impliquées dans la régulation de la croissance et de la survie cellulaire. On comprend alors qu'un mélange de pesticides en interagissant à différents niveaux cellulaires puisse conduire à des effets non prédictibles par rapport à l'effet d'une seule substance active.

Cette complexité justifie de continuer à explorer via des modèles expérimentaux mimant l'exposition à faibles doses des populations et aussi d'explorer des modèles théoriques intégrant les nouvelles connaissances sur les mécanismes d'action des pesticides.

La « décision » que prendra la cellule face à une agression chimique dépendra d'une quantité importante de paramètres allant de sa capacité à apprécier le danger, des signaux mis en jeu, ou des facteurs de prédispositions présents dans l'organisme. La connaissance des paramètres génétiques, épigénétiques ou de signalisation apparaît primordiale dans l'évaluation des risques sanitaires.

En résumé, il est difficile de mettre en évidence une relation de causalité entre pesticides et santé chez le consommateur pour plusieurs raisons, liées essentiellement :

• à la multiplicité des composés : les consommateurs sont exposés à une combinaison infinie de molécules, il est difficile d'identifier les produits incriminés, d'évaluer les interactions possibles et leurs effets cumulatifs tout au long de l'année ;

• à la susceptibilité individuelle ainsi qu'à la fréquence d'exposition du consommateur qui peut varier tout au long de l'année ;

• aux pathologies, qui ont pour la plupart une origine multifactorielle et dont le degré de contribution de l'environnement peut varier de 2 à 80 %.

C / Problématique

L'alimentation est une source d'exposition fréquente, ce qui a justifié la création de la nutrigénomique, étudiant les interactions entre l'alimentation et le cancer. L'omniprésence des pesticides dans les fluides biologiques humains prouve l'exposition alimentaire aux pesticides des populations. Les institutions publiques reconnaissent maintenant la carcinogénicité des pesticides lors d'expositions environnementales. Parallèlement, les publications semblent prouver une moindre exposition aux pesticides lors de la consommation d'aliments bio, malgré la pollution massive environnementale. Il semblerait également que cette alimentation ait un effet positif sur plusieurs maladies métaboliques, ceci étant probablement dû à l'activité amplifiée anti-oxydative, anti-cancérigène et anti-mutagène des aliments bio par rapport aux aliments conventionnels.

Le cancer étant toujours l'une des première causes de mortalité au monde (99)et les acheteurs d'aliments biologiques payant un surcoût pensant accéder à une meilleure santé (100)(101), il est important de se poser la question suivante : " La consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique réduit-elle l'incidence du cancer ?".

II - MATERIEL ET METHODE :

Nous avons effectué une recherche exhaustive de la littérature dans les moteurs de recherche suivants :

PUBMED-COCHRANE Library-CISMEF-LISSA-GOOGLE SCHOLAR-SUDOC-SCIENCES DIRECTS-BDSP, EMBASE étant exclu car payant. Nous avons systématiquement étayé nos recherches avec les références bibliographiques des études inclues ou ayant un thème intéressant. Ces recherches ont été effectuées de février à juillet 2019.

Les mots-clés utilisés ont été d'une part en français : nourriture biologique ou alimentation biologique tour à tour associés aux mots clé tumeur et cancer.

D'autre part en anglais, les mots-clés : organic food (Mesh), organic food dietary, organic food consumption, associés tour à tour aux mots-clés : neoplasm (MeSh), tumor, et cancer.

Les critères d'inclusion et d'exclusion

Lors de nos recherches, il n'y avait pas de limite de date de publication.

Nous avons recherché tous les types d'études descriptives ou analytiques observant l'association entre l'alimentation biologique et l'incidence du cancer.

Nous avons donc prospecté des publications comparant un groupe exposé vs non exposé (l'exposition étant l'alimentation biologique) avec possibilité de groupes intermédiaires. Elles devaient obligatoirement être in vivo chez l'Homme, devaient avoir le texte intégral disponible sur le web et être écrite en français ou en anglais. Il devait s'agir d'une étude, et non d'article ou commentaire, et le caractère payant du moteur de recherche ou de l'accès à l'étude engendrait l'exclusion de celle-ci. L'événement devait être le diagnostic d'un cancer.

L'absence des mots-clés dans le titre (alimentation/nourriture biologique et cancer/tumeur, ou « effets sur la santé ») engendrait l'exclusion de l'étude. Si les mots-clés étaient présents, nous analysions le sens du titre puis, si insuffisant, nous lisions le résumé : l'étude devait être in vivo sur l'Homme étudiant l'incidence du cancer en lien avec l'alimentation biologique. Si le résumé nous paraissait être adapté, nous lisions le texte intégral.

III - RESULTATS :

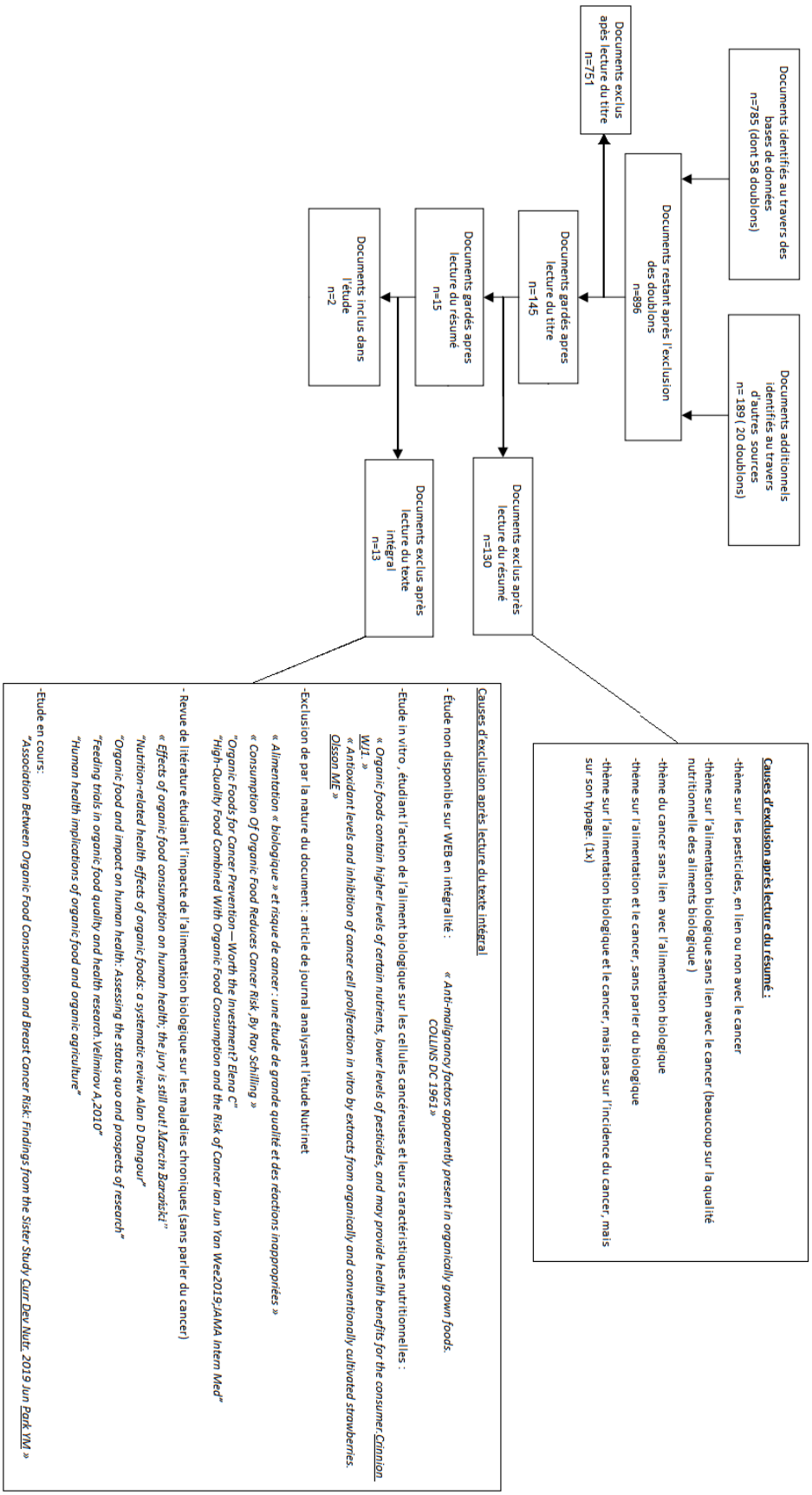
A / Flow Chart

Nous avons passé en revue 974 publications, 896 après avoir éliminé les doublons.
Après lecture du titre, 145 restaient à analyser.
Après lecture du résumé, 15 documents étaient encore éligibles.
Finalement, 2 études respectaient tous les critères d'inclusion demandés, après la lecture du texte intégral (figure 4).

Le motif le plus récurrent d'exclusion a été un thème inadapté, notamment l'exposition environnementale aux pesticides en lien ou non avec le cancer, ou l'alimentation biologique sans lien avec le cancer (beaucoup de publications faisaient l'association avec les maladies chroniques, ou avec « les effets en général sur la santé », ou parlaient de la qualité nutritionnelle du biologique). Inversement, beaucoup d'études trouvées (malgré les mots de liaison dans les moteurs de recherche) parlaient du cancer sans lien avec l'alimentation biologique, ou faisaient l'association entre le régime et le cancer sans parler du biologique.
Le terme biologique est ambigu car polysémique, et nous nous sommes retrouvés avec des titres d'études parlant « d'examen biologique » ou de « contamination biologique », ce qui a été évidemment exclu.
Enfin, une étude analysait bien le lien entre l'alimentation biologique et le cancer, mais l'analyse portait sur le typage de ce cancer plutôt que l'incidence.

La première étude incluse a été la plus récemment publiée en décembre 2018, l'étude Nutrinet analysant le risque de tous les cancers (102).
La deuxième, plus ancienne, fut dirigée par K E Bradbury au Royaume-Uni en mars 2014 (103), étudiant le lien entre alimentation biologique et également le risque de tous les cancers.

Figure 4 : Flow Chart



B / Extraction des données

Pour chaque étude incluse, nous avons rassemblé les données suivantes : l'auteur principal, la date de publication, la source web, le type d'étude, la localisation de l'étude, la date d'inclusion et temps de suivi, la taille de la population, l'âge moyen de la population, le nombre d'évènements, le type de l'évènement, le risque relatif avec son intervalle de confiance, le type de stratification et le critère de qualité de l'étude.

Tout ceci est résumé dans le tableau 1. Le critère de qualité est basé sur les niveaux de preuve de l'Evidence Based Medecine de l'université d'Oxford, adapté aux études de cohortes prospectives (annexe G)(104)(105).

Tableau 7 : Extraction des données des études incluses

Auteur principal	Date de publication	SOURCE WEB	Type d'étude	Localisation	Date d'inclusion et temps de suivi moyen (année)	Taille population	Age moyen de la population (années)	Nombre d'évènements	Type d'evenement	OR ou RR (IC à 95%) *p*	Type de stratification de l'alimentation biologique	Critere de qualité (cff oxford center)
Baudry J	22/10/18	Pubmed	Observationnelle de cohorte prospective	FRANCE entiere	10 mai 2009 au 30 novembre 2016 (7 ans 6 moi et 21 jours) 4,56	68946	44,2	-1340 -232 -47 -1 061	-Tous cancers confondu -cancer sein post ménopause -LNH -Autres	-0,75 (0,63-0,88) *0,001* -0,66 (0,45-0,96) *0,03* -0,14 (0,03-0,66) *0,049* *NC*	Score biologique de 0 à 32 points	2b

Auteur principal	Date de publication	SOURCE WEB	Type d'étude	Localisation	Date d'inclusion et temps de suivi moyen (année)	Taille population	Age moyen de la population (années)	Nombre d'évènements	Type d'evenement	OR ou RR (IC à 95%) *p*	Type de stratification de l'alimentation biologique	Critere de qualité (cff oxford center)
K E Bradbury	27/03/14	Pubmed	Observationnelle de cohorte prospective	Angleterre et Ecosse, centre de depistage du cancer du sein	De 1996 à 2001 9,3 (de 1999 au 31 decembre 2011)	623080	59,2 mais non communiqué	53769 -18691 -2128	Tous cancers confondus Cancer du sein LNH	-1,03 (1-1,06) -1,09 (1,03-1,15) -0,79 (0,67-0,94)	3 categories : -jms -quelques fois -frequent +toujours	

C / Analyse des études incluses

a) L'étude anglaise (103) : "organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom"

a1. Matériel et méthode

L'étude anglaise publiée dans le British Journal of cancer le 27 mars 2014, dirigée par le Dr Bradbury K E, fut coordonnée par l'université d'Oxford au centre d'épidémiologie en collaboration avec le centre de recherche pour le cancer et les centres de dépistage du cancer du sein.

De 1996 à 2001, ils inclurent 623 080 femmes, de 59,2 d'âge moyen, participant au dépistage du cancer du sein au Royaume-Uni (Angleterre et Ecosse).

Les critères d'exclusion étaient : un antécédent personnel de cancer, avoir changé ses habitudes alimentaires les 5 années précédentes pour cause de maladie, avoir eu une hystérectomie ou une ovariectomie.

Un questionnaire leur était remis à 3ans, puis 8 ans de l'inclusion. Celui-ci concernait la fréquence de consommation d'aliments biologiques, avec 4 réponses possibles : jamais, quelques fois, fréquemment, toujours. A 12 ans de l'inclusion, un examen clinique était pratiqué et le questionnaire n'était pas redistribué.

Le suivi débutait, après le remplissage du premier questionnaire, à 3 ans d'inclusion et a pris fin le 31 décembre 2011. La durée moyenne de suivi était de 9,3 ans.

La détermination des évènements fut permise grâce au National Health Service Central Registers. Toutes les femmes incluses de l'étude furent signalées à cet organisme. Ainsi, chaque cancer ou décès enregistré dans leur registre fut notifié aux chercheurs de l'étude. Cette information notait la date, le type et la localisation de la pathologie, selon l'ICD10 (Internationale Classification of Disease). Au total, 16 types de cancers furent pris en compte, dont les cancers gynécologiques.

Les analyses furent ajustées selon l'IMC, la taille, le statut tabacologique (ancien fumeur, fumeur actif (nb de cig/j), non-fumeur), la prise d'alcool (en nombre de verres par semaine), l'activité physique, le nombre d'accouchements, l'année du premier accouchement, la consommation de fibres et le type de viande consommée (jamais, volaille uniquement, viande rouge et cuisinée).

La population fut stratifiée selon l'âge, la région et le statut socioéconomique. Les perdues de vue furent de 3% et analysées en intention de traité. Les évènements des 3 premières années furent exclus des calculs, considérant que le changement d'alimentation n'était pas la source des cancers antérieurs à cette date.

a2. Résultats

Au total, la population fut divisée en trois groupes : 30% ne mangeaient jamais d'aliment biologique, 63% en consommaient quelques fois et 7% fréquemment ou toujours. On observait chez les femmes de ce dernier groupe un plus haut niveau socioéconomique ainsi qu'une activité physique plus fréquente, un IMC et un tabagisme plus faible, et un régime mieux équilibré avec plus de fibres et moins de viande. Cependant, elles buvaient plus d'alcool et avaient moins d'enfants.

Au final, dans le groupe des « consommatrices régulières du bio » les auteurs ont observé une augmentation du risque de développer un cancer du sein par rapport au groupe «consommatrices conventionnelles » avec un RR de 1,09, et un intervalle de confiance de 1,02-1,15.

Ils ont constaté une réduction du risque de LNH de -21% avec un RR de 0,79 (IC =0,65-0,96).

Au total la consommation d'aliment biologique ne fut pas associée à une réduction d'incidence de tous les cancers confondus, avec un RR de 1,03 et un IC à 95% compris entre 1,02 et 1,15.

Les résultats sont consignés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Risque relatif de l'incidence de 16 cancers et de tous les cancers confondus, selon le niveau de consommation d'aliments bio. K.E Bradbury (103).

Cancer site	Number of cases	RR (95% g-s CI)*
Oral cavity		
Never	210	1.00 (0.87–1.15)
Sometimes	375	1.00 (0.90–1.10)
Usually/always	48	1.04 (0.78–1.39)
Oesophagus		
Never	236	1.00 (0.87–1.15)
Sometimes	400	0.92 (0.84–1.01)
Usually/always	46	0.83 (0.62–1.12)
Stomach		
Never	208	1.00 (0.87–1.16)
Sometimes	350	0.97 (0.87–1.07)
Usually/always	39	0.92 (0.67–1.26)
Colorectum		
Never	1890	1.00 (0.85–1.05)
Sometimes	3845	1.01 (0.98–1.04)
Usually/always	468	1.02 (0.93–1.12)
Pancreas		
Never	424	1.00 (0.90–1.11)
Sometimes	795	1.00 (0.94–1.07)
Usually/always	104	1.06 (0.87–1.29)
Lung		
Never	1762	1.00 (0.95–1.05)
Sometimes	2399	0.94 (0.90–0.98)
Usually/always	308	0.98 (0.88–1.10)
Malignant melanoma		
Never	724	1.00 (0.93–1.08)
Sometimes	1528	0.92 (0.88–0.97)
Usually/always	182	0.90 (0.78–1.05)
Breast		
Never	5450	1.00 (0.97–1.03)
Sometimes	11888	1.07 (1.05–1.08)
Usually/always	1353	1.09 (1.03–1.15)
Uterus		
Never	988	1.00 (0.94–1.07)
Sometimes	2213	1.13 (1.08–1.17)
Usually/always	250	1.14 (1.00–1.29)
Ovary		
Never	770	1.00 (0.93–1.08)
Sometimes	1675	1.04 (1.00–1.09)
Usually/always	182	0.96 (0.83–1.11)
Kidney		
Never	324	1.00 (0.89–1.12)
Sometimes	593	0.99 (0.92–1.07)
Usually/always	59	0.83 (0.64–1.08)
Bladder		
Never	234	1.00 (0.87–1.15)
Sometimes	412	0.97 (0.89–1.07)
Usually/always	55	1.08 (0.82–1.41)
Brain		
Never	420	1.00 (0.90–1.11)
Sometimes	916	1.08 (1.01–1.15)
Usually/always	115	1.16 (0.97–1.40)
Non-Hodgkin lymphoma		
Never	685	1.00 (0.92–1.08)
Sometimes	1310	0.94 (0.90–0.99)
Usually/always	133	0.79 (0.67–0.94)
Multiple myeloma		
Never	248	1.00 (0.88–1.14)
Sometimes	490	0.94 (0.87–1.03)
Usually/always	66	1.03 (0.81–1.32)
Leukaemia		
Never	296	1.00 (0.89–1.13)
Sometimes	601	1.04 (0.97–1.13)
Usually/always	65	0.92 (0.72–1.18)
All cancers		
Never	16520	1.00 (0.98–1.02)
Sometimes	33307	1.03 (1.01–1.04)
Usually/always	3942	1.03 (1.00–1.06)

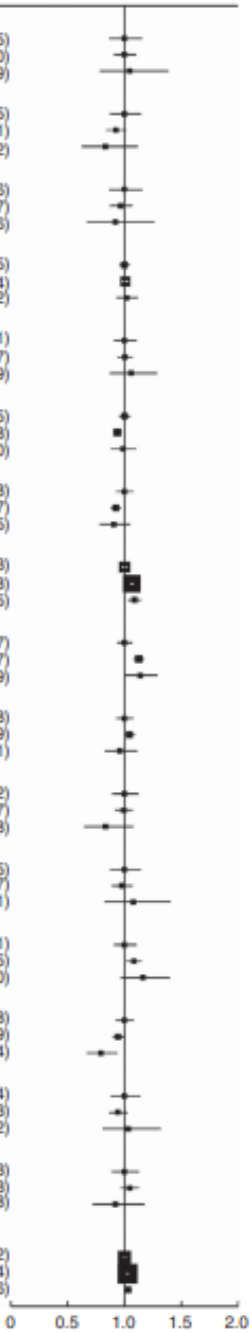


Figure 2. Relative risk of cancer incidence for 16 individual cancer sites and total cancer by reported organic food consumption. Stratified by age, region, and deprivation, and adjusted for smoking, BMI, physical activity, alcohol intake, height, parity and age at first birth, fibre intake, and type of meat eaten. *g-s CI: group-specific confidence intervals.

Les résultats pour le cancer du sein furent similaires en excluant les cancers diagnostiqués dans les trois premières années (RR1.09 IC [1.01-1.17]) ou en ajustant avec la variable de prise d'hormone (RR 1.09, IC= [1.03-1.15]).

Ils stratifièrent les données pour lesquelles ils avaient obtenu des résultats positifs, c'est-à-dire pour le LNH. De nombreuses variables furent donc prises en compte pour ce cancer. Il apparut que le risque de ce lymphome chez le groupe « grandes mangeuses biologiques » fut diminué significativement chez les femmes de hauts statuts socioéconomiques (RR0.75 IC [0.57-0.99]), chez les femmes à IMC supérieur à 25 (RR 0.71 IC [0.53-0.95]), chez les non-fumeuses (RR 0.79, IC = [0.64-0.98]) et chez les femmes ayant un régime de qualité médiocre (RR 0.69, IC= [0.48-0.98]). (Tableau 9)

Tableau 9 : Risque relatif du LNH selon le niveau de consommation d'aliments bio et selon les caractéristiques de la population. K.E Bradbury (103).

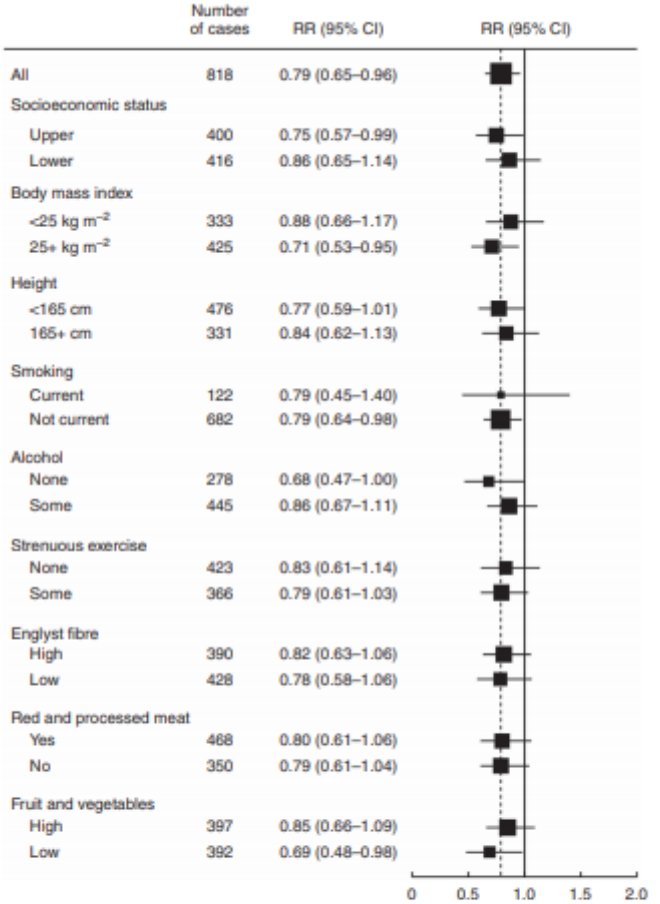


Figure 3. Relative risk of non-Hodgkin lymphoma for usually or always vs never consumers of organic food by sub-groups of characteristics. Stratified by age, region, deprivation, and adjusted for smoking, BMI, physical activity, alcohol intake, height, parity and age at first birth, fibre intake (except for analysis stratified by fruit and vegetable consumption), and type of meat eaten.

b) L'étude française (102) : « Association of frequency of organic food consumption with cancer risk »

b1. Matériel et méthode

Les auteurs docteur BAUDRY et Al ont rapporté les premiers résultats de la cohorte prospective NUTRINET, concernant les conséquences de l'alimentation biologique sur l'incidence du cancer. Cette cohorte est coordonnée par l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), elle est dirigée par le professeur Serge Hercberg. Elle est financée exclusivement par des institutions publiques et a commencé le 10 mai 2009 à inclure les nutrinautes jusqu'au 30 novembre 2016, (soit un peu moins de 7 ans et 7 mois).

La population étudiée fut constituée d'adultes volontaires, ayant accès à internet, en France. Les sujets inclus, nommés les « nutrinautes » furent ceux qui n'avaient pas d'antécédents médicaux de cancer et qui avaient rempli une fois par an les 5 questionnaires obligatoires (Classe sociodémographique, activité physique, santé, anthropométrie, alimentation).

68 946 sujets furent inclus en répondant aux multiples questionnaires. Un de ces questionnaires évaluait la fréquence de la consommation de seize aliments labélisés bio. Quatre réponses étaient proposées : « le plus souvent, occasionnellement, jamais, je ne sais pas ». Si la réponse « jamais » était choisie, les participants étaient invités à la justifier par : « trop chère, produits non disponibles, pas d'intérêt pour le bio, j'évite ces produits, pas de raison spécifique »

Pour chaque produit : 2 points furent alloués à la réponse "le plus souvent possible" 1 point pour "occasionnellement" et 0 point pour les autres. Cela a permis de donner un "score biologique "à chaque nutrinaute de 0 à 32 points reflétant la part d'alimentation biologique dans son régime quotidien.

La qualité du régime déclaré par chaque individu a été évaluée par le Programme National Nutrition Santé Guideline Score ou « mPNNS ».

Cette population a été divisée en 4 quartiles en fonction du score biologique obtenu par chaque sujet (de sorte à avoir des groupes comparables en nombre de sujets): la moyenne du score biologique obtenue par les sujets du quartile 1 était de 0,72 et la moyenne du quartile 4 de 19,36. Le quartile 1 représente donc "les consommateurs conventionnels" et le quartile 4 « les grands consommateurs bio ».

Les nutrinautes ont été associés suivant l'âge, le sexe, la profession, le niveau d'éducation, le revenu mensuel du ménage, le statut marital, le statut tabacologique, le niveau d'activité physique, la prise d'alcool, les antécédents de néoplasie familiale, l'IMC, le mPNNS, le type de régime (fibres, viande rouge, aliments modifiés), le statut ménopausique, la prise d'un traitement de ménopause et la prise d'une contraception orale (Tableau 10).

La durée moyenne de suivi était de 4,5 ans, l'âge moyen des nutrinautes était 44,2 ans et il s'agissait à 78% de femmes.

Les plus hauts scores d'alimentation biologique furent associés à/au :
-sexe féminin
-un niveau de vie élevé ou haut revenu par ménage ou niveau d'étude secondaire élevé
-une activité physique plus prolongée (>60mn/J)
-un statut d'ancien fumeur
-un mPNNS élevé
-une alimentation de meilleure qualité : plus riche en fibres, protéines végétales et micronutriments, plus de fruits, de légumes et de graines, moins de viandes, moins de viandes transformées, moins de volailles et moins de lait.

L'évènement recherché fut un diagnostic de cancer, soit déclaré via le questionnaire annuel par le nutrinaute soit via le site internet dédié (https://etude-nutrinet-sante.fr/). Cela était vérifié par la suite via le SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie) et le CépiDC (French Centre for Epidemiology Medical Causes of Death database).

Tableau 10 : Caractéristiques de la cohorte Nutrinet selon les quartiles de score biologique. Baudry et AL. (102)

Table 1. Baseline Characteristics According to Quartiles of the Organic Food Score, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009 to 2016

Characteristic	Q1	Q2	Q3	Q4	*P* Value[a]
Organic food score, mean (SD), range, 0-32 points	0.72 (0.82)	4.95 (1.41)	10.36 (1.69)	19.36 (4.28)	<.001
Participants, No.	16 831	17 644	17 240	17 231	NA
Age, mean (SD), y	42.99 (15.24)	43.31 (14.78)	44.72 (14.30)	45.89 (13.37)	<.001
Female, %	74.2	78.2	78.7	80.9	<.001
Month of inclusion, mean (SD)[b]	6.08 (2.56)	6.11 (2.57)	6.10 (2.74)	5.99 (2.93)	.002
Occupational status, %					
Unemployed	5.9	5.7	5.6	6.3	<.001
Student	9.5	9.3	7.3	4.6	
Self-employed, farmer	1.6	1.7	1.7	2.5	
Employee, manual worker	24.4	20.6	17.4	14.9	
Intermediate professions	16.3	17.6	17.8	18.8	
Managerial staff, intellectual profession	17.8	21.6	25.9	29.1	
Retired	19.0	17.9	18.9	17.8	
Never employed	5.5	5.6	5.4	6.1	
Educational level, %					
Unidentified	0.6	0.7	0.5	0.8	<.001
<High school diploma	22.8	19.4	16.4	14.4	
High school diploma	19.7	17.4	15.7	13.7	
Postsecondary graduate	56.9	62.6	67.4	71.1	
Marital status, %					
Cohabiting	79.6	80.6	81.8	85.3	<.001
Monthly income per household unit, €, %[c]					
<1200	20.7	17.0	14.0	13.2	<.001
1200 to 1800	26.9	25.3	22.9	23.5	
>1800 to 2700	21.2	23.3	24.7	25.6	
>2700	18.8	22.4	27.6	28.2	
Unwilling to answer	12.4	12.0	10.8	9.5	
Physical activity, %[d]					
Low, <30 min of brisk walking per day or equivalent	26.8	27.3	29.5	31.3	.03
Moderate, 30 to <60 min of brisk walking per day or equivalent	33.7	37.3	38.8	40.6	
High, ≥60 min of brisk walking per day or equivalent	24.0	20.8	19.0	17.2	
Missing data	15.5	14.5	12.7	11.0	
Smoking status, %					
Never smoker	52.0	51.9	50.2	49.4	<.001
Former smoker	31.6	31.9	34.5	36.8	
Current smoker	16.4	16.2	15.3	13.8	
Alcohol intake, mean (SD), g/d	8.34 (13.84)	8.18 (13.11)	8.17 (12.19)	7.54 (11.30)	
Family history of cancer, %	33.8	34.5	36.8	38.6	<.001
BMI, mean (SD)	24.46 (4.92)	23.92 (4.63)	23.64 (4.32)	22.92 (3.89)	<.001
Height, mean (SD), cm	166.91 (8.27)	166.58 (8.05)	166.54 (8.11)	166.40 (7.98)	<.001
Energy intake, mean (SD), kcal/d[e]	1881.71 (493.19)	1855.10 (469.03)	1848.42 (474.71)	1841.24 (464.11)	<.001
mPNNS-GS, mean (SD)	7.41 (1.72)	7.70 (1.71)	7.95 (1.71)	8.19 (1.69)	<.001
Fiber intake, mean (SD), g/d	17.88 (6.55)	18.87 (6.84)	20.05 (7.20)	22.60 (8.31)	<.001
Processed meat intake, mean (SD), g/d	23.67 (29.40)	21.15 (27.12)	18.85 (24.92)	15.12 (22.49)	<.001
Red meat intake, mean (SD), g/d	48.72 (44.51)	44.59 (41.44)	40.77 (40.67)	31.44 (36.81)	<.001
Parity, mean (SD)[f]	1.26 (1.26)	1.27 (1.23)	1.34 (1.23)	1.41 (1.21)	<.001
Postmenopausal status, %[f]	16.6	19.3	22.4	24.7	<.001
Use of hormonal treatment for menopause, %[f]	4.0	4.6	5.0	4.9	.01
Use of oral contraception, %[f]	24.7	23.2	19.1	14.0	<.001

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); mPNNS-GS, Programme National Nutrition Santé Guideline Score without the physical activity component; NA, not applicable; Q, quartile.

[a] *P* value based on linear trend for continuous variables or Mantel-Haenszel χ^2 test for categorical variables.

[b] This category indicates the month of the year during which the particpant was included.

[c] In 2018 US dollars, the monetary ranges are "less than $1377.46," "$1377.46 to $2066.18," "greater than $2066.18 to $3099.28," and "greater than $3099.28."

[d] Physical activity levels assessed using the French short form of the International Physical Activity Questionnaire self-administered online.

[e] Energy intake without alcohol.

[f] For women.

b2. Résultats

1 340 cancers furent déclarés : 360 dans le quartile 1 et 269 dans le quartile 4 (ce quartile 4 disposait d'un nombre de sujet légèrement supérieur au quartile 1 : 491 sujets de plus sur environ 16 500). Les auteurs ont conclu à une réduction significative de l'incidence de tous les cancers dans le quartile « des grands consommateurs bio » par rapport au quartile des « consommateurs conventionnels », avec un HR de 0,75, un IC à 95% (0,63-0,88) et p à 0,001, après utilisation d'un modèle d'ajustements selon les 22 variables du tableau 10 (Tableau 11). Les résultats ajustés selon toutes les caractéristiques de leur population sont similaires avec un HR 0.76, un IC compris entre 0.64 et 0.90 et un p< 0.001.

L'analyse des résultats cancer par cancer montrait une réduction significative d'incidence chez les « grands consommateurs bio » pour le cancer du sein post-ménopausique, le LNH et les autres types de lymphomes. Respectivement pour le sein, un HR de 0,66 (0,45-0,96) et un p=0,03 a été retrouvé, pour le LNH, un HR 0,14 (0,03-0,66) avec p=0,049 et pour les autres lymphomes, un HR 0.24 (0.09-0.66) avec p=0.02 (Tableau 11).

Tableau 11 : Association multi-variée entre le score biologique et le risque de tous les cancers confondus. Puis association multi-variée entre le score biologique et le risque de chaque cancer. Baudry et Al. (102)

Table 2. Multivariable Associations Between the Organic Food Score (Modeled as a Continuous Variable and as Quartiles) and Overall Cancer Risk, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009 to 2016

Variable	HR (95% CI) Q1	Q2	Q3	Q4	*P* Value for Trend[a]	HR (95% CI) for a 5-Point Increase	*P* Value
Cases/noncases	360/16471	358/17286	353/16887	269/16962	NA	NA	NA
Model 1[b]	1 [Reference]	0.93 (0.80-1.07)	0.90 (0.78-1.04)	0.70 (0.60-0.83)	<.001	0.91 (0.87-0.94)	<.001
Model 2[c]	1 [Reference]	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.79-1.07)	0.75 (0.63-0.88)	.001	0.92 (0.88-0.96)	<.001
Model 3[d]	1 [Reference]	0.94 (0.81-1.09)	0.93 (0.80-1.08)	0.76 (0.64-0.90)	.003	0.93 (0.89-0.97)	<.001

Abbreviations: HR, hazard ratio; mPNNS-GS, Programme National Nutrition Santé Guideline Score without the physical activity component; NA, not applicable; Q, quartile.

[a] *P* value for linear trend obtained from the quartile classification by modeling organic food score quartiles as an ordinal variable.

[b] Model 1 is adjusted for age (time scale) and sex.

[c] Model 2 is adjusted for age (time scale) and sex, month of inclusion, occupational status, educational level, marital status, monthly income per household unit, physical activity, smoking status, alcohol intake, family history of cancer, body mass index, height, energy intake, mPNNS-GS, fiber intake, processed meat intake and red meat intake, and (for women) parity, postmenopausal status, use of hormonal treatment for menopause, and use of oral contraception.

[d] Model 3 is model 2 plus further adjustments for ultraprocessed food consumption, fruit and vegetable consumption, and dietary patterns extracted by principal component analysis.

Table 3. Multivariable Associations Between the Organic Food Score (Modeled as Quartiles) and Cancer Risk by Site, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009 to 2016[a]

Variable	Q1	Q2	Q3	Q4	*P* Value[b]
Breast cancer, No.	106	115	130	108	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	0.89 (0.68-1.16)	0.93 (0.71-1.20)	0.77 (0.58-1.01)	.10
Premenopausal breast cancer, No.	52	59	66	50	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	1.01 (0.69-1.47)	1.13 (0.78-1.64)	0.89 (0.59-1.35)	.76
Postmenopausal breast cancer, No.	69	55	58	50	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	0.76 (0.53-1.08)	0.75 (0.53-1.07)	0.66 (0.45-0.96)	.03
Prostate cancer, No.	60	47	45	28	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	0.96 (0.66-1.41)	1.12 (0.75-1.66)	1.00 (0.63-1.60)	.78
Colorectal cancer, No.	27	21	27	24	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	0.77 (0.43-1.36)	0.98 (0.57-1.69)	0.87 (0.48-1.57)	.84
Skin cancer, No.	37	35	32	31	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	0.80 (0.50-1.27)	0.69 (0.43-1.12)	0.63 (0.38-1.05)	.06
Non-Hodgkin lymphoma, No.	15	14	16	2	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	0.98 (0.47-2.06)	1.19 (0.57-2.48)	0.14 (0.03-0.66)	.049
All lymphomas, No.	23	16	18	5	NA
HR (95% CI)	1 [Reference]	0.72 (0.38-1.38)	0.87 (0.46-1.65)	0.24 (0.09-0.66)	.02

Abbreviations: HR, hazard ratio; mPNNS-GS, Programme National Nutrition Santé Guideline Score without the physical activity component; NA, not applicable; Q, quartile.

[a] Model is adjusted for age (time scale) and sex, month of inclusion, occupational status, educational level, marital status, monthly income per household unit, physical activity, smoking status, alcohol intake, family history of cancer, body mass index, height, energy intake, mPNNS-GS, fiber intake, processed meat intake and red meat intake, and (for women) parity, postmenopausal status, use of hormonal treatment for menopause, and use of oral contraception.

[b] *P* value for linear trend obtained from the quartile classification by modeling organic food score quartiles as an ordinal variable.

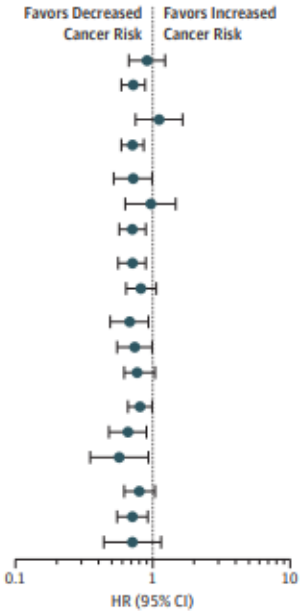
Afin de limiter l'impact des facteurs de confusion, ils réalisèrent une stratification sur les variables suivantes : le sexe, l'âge, le niveau d'études, les antécédents familiaux de cancers, la qualité du régime (mPNNS), l'IMC, et le statut tabagique (fumeur actif, ancien ou jamais fumé). Ils observèrent une incidence moins importante de cancer chez les scores biologiques élevés si, de surcroît, les sujets étaient : des femmes, plus âgées que l'âge médian, peu éduquées, avec des antécédents familiaux de néoplasie, ayant une qualité de régime médiocre, en surpoids ou en obésité, anciennes fumeuses (Tableau 12). Les auteurs expliquent

ces résultats par le fait que cette population est habituellement plus fragile et prédisposée à développer un cancer. Manger des aliments biologiques pourrait leur apporter une protection supplémentaire par rapport à cette même population mangeant des aliments conventionnels.

Tableau 12 : Association entre quartiles de score biologique (Q4 vs Q1) et le risque de tous les cancers, stratifiés sur différentes variables. Baudry et Al. (102)

Figure. Association Between Quartiles of the Organic Food Score (Quartile 4 vs Quartile 1) and Overall Cancer Risk Stratified by Different Factors, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009 to 2016

Characteristic	HR (95% CI)	*P* Value for Interaction
Male	0.91 (0.67-1.23)	.97
Female	0.72 (0.59-0.88)	
Below median age	1.11 (0.75-1.65)	.36
Above median age	0.71 (0.59-0.86)	
<High school diploma	0.72 (0.52-0.99)	.94
High school diploma	0.97 (0.63-1.47)	
Postsecondary graduate	0.71 (0.57-0.89)	
Family history of cancer	0.71 (0.56-0.89)	.20
No family history of cancer	0.82 (0.64-1.06)	
Low mPNNS-GS	0.68 (0.49-0.93)	.67
Medium mPNNS-GS	0.74 (0.55-0.99)	
High mPNNS-GS	0.77 (0.62-1.04)	
BMI ≤25	0.81 (0.66-0.99)	.25
BMI >25 to <30	0.66 (0.48-0.90)	
BMI ≥30	0.57 (0.35-0.93)	
Never smoker	0.80 (0.62-1.04)	.29
Former smoker	0.71 (0.55-0.92)	
Current smoker	0.71 (0.44-1.15)	



BMI indicates body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); HR, hazard ratio; and mPNNS-GS, Programme National Nutrition Santé Guideline Score without the physical activity component.

Pour finir, via l'analyse statistique nommée « 5 points increase », les auteurs ont observé que lorsqu'il y avait une augmentation du score biologique de 5 points, le risque de tous cancers confondus diminuait de 8%. Pour cette analyse, l'Hazard Ratio était de 0.92 avec un intervalle de confiance compris entre 0.88 et 0.96, et un petit p inférieur à 0.001.

IV –DISCUSSION

Ces études épidémiologiques recèlent beaucoup de biais et de limites du fait de leur nature. Il est important de les analyser pour avoir une vision éclairée du sujet et mettre en relief leurs résultats. Ainsi, nous allons d'abord discuter les résultats de tous les cancers confondus, puis ceux du cancer du sein et du LNH.

A / La consommation d'aliments biologiques et l'incidence de tous les cancers

a) Analyse de l'étude de Baudry et Al (étude française) :

Les auteurs concluent à une réduction de 25% du risque de développer un cancer pour les grands consommateurs d'aliments biologiques.

Un des biais les plus importants dans l'étude de Baudry et Al est le biais de sélection de population.

Il est prouvé (100)(101)(106) que les grands consommateurs du bio sont plus soucieux de leur santé et de la qualité des aliments consommés, ce qui amène à un régime alimentaire de meilleure qualité (107)(108)). Il est démontré également que cette population présente une meilleure projection dans l'avenir (109). La principale conséquence à cela est que cette population est initialement moins prédisposée à développer des cancers du fait de ces comportements protecteurs et que comparer cette population à la population ne consommant pas bio ne serait pas cohérent.

Baudry et Al ont donc associé la population de Nutrinet sur de nombreuses variables, pour limiter ce phénomène et pour que leur modèle d'analyse statistique tienne compte des différences des 2 populations. Effectivement, leurs grands consommateurs bio comptaient plus de femmes (78%), étaient plus éduqués, faisaient plus de sport, avaient un meilleur régime et un plus haut niveau socioéconomique. Ces caractéristiques de population sont la conséquence directe de deux paramètres : le volontariat à s'inscrire à la cohorte et le surcoût à l'achat des aliments bio. Leur biais de sélection de population fut donc en parti limité par l'association et la stratification de leurs données.

Les auteurs ont réalisé une étude parallèle comparant les apports alimentaires des nutrinautes à ceux de la population générale française : le profil lipidique, l'apport énergétique quotidien et la quantité de protéines quotidiennes furent similaires. Cependant, les nutrinautes semblaient consommer plus de fruits et légumes, plus de vitamine B, C et D, plus de

magnésium et semblaient moins boire d'alcool que la population française (110). Ceci nous permet d'apprécier la reproductibilité externe de la publication.

Le fait de devoir bénéficier d'Internet constitue également un biais de sélection. Cela a probablement eu pour conséquence de réduire l'âge moyen de la population étudiée : 44,2 ans. Il est en effet probable que la population sénior ait été écartée par le prisme d'internet. Ceci n'est pas anodin puisque la plupart des cancers se développent surtout après 50 ans (111). Nous pensons que ce jeune âge des nutrinautes a sous-estimé les résultats de l'étude. En effet, de ce fait, le nombre de cancer fut moindre dans tous les groupes, la différence d'incidence du cancer fut donc plus petite, provoquant une moindre significativité et une étude moins puissante.

En conséquence, les auteurs ont réalisé une étude parallèle pour étudier les biais inhérents à une e-cohorte (112) . Dans l'ensemble, les résultats publiés confirment l'utilité des études sur le web pour combler les lacunes méthodologiques courantes dans la recherche épidémiologique, en particulier en ce qui concerne la qualité des données. Cela permet aussi d'avoir accès à un large panel de profils de participants, y compris les sous-groupes difficiles à atteindre comme les jeunes, les personnes au chômage ou au foyer et les personnes peu scolarisées.

Le deuxième type de biais dans cette étude a été le biais de déclaration. Le contrôle biologique (urinaire ou sanguin) de la population se révélait trop onéreux du fait de la taille de la population. L'évaluation de l'exposition reposait donc sur les déclarations des sujets et par sentiment de honte ou de culpabilité, ils pouvaient modérer leurs consommations.

Il existe aussi un biais de mémorisation et d'évaluation, car la perception des quantités ingérées est différente d'une personne à l'autre. Baudry et Al ont tenté de pallier à ce problème en se servant de photographies de référence pour évaluer les quantités (113).

Le fait de devoir réaliser les déclarations sur internet pouvait se révéler être un autre biais. Pour y remédier, les auteurs ont comparé (via des études annexes) les déclarations web des données anthropométriques, sociodémographiques et alimentaires, avec des déclarations sur papier ou devant un investigateur ou devant un nutritionniste (114)(115)(116)(117). Ces travaux ont prouvé que la dimension 2.0 n'a pas d'impact sur les déclarations.

Nous pourrions regretter que l'enquête alimentaire n'ait porté que sur une période de 3 jours par an (2 jours de semaine et 1 jour de Week-end à choisir sur une période de 15 jours). Augmenter la durée de recueil de l'exposition n'aurait pas augmenté les coûts de l'étude et aurait permis une plus large représentativité des habitudes alimentaires des nutrinautes.

Enfin pour atténuer ce problème à l'avenir, il serait intéressant de rendre anonyme les déclarations pour éviter le phénomène de sous-déclarations.

Le biais le plus important de l'étude est le biais de confusion. Ce sont des facteurs qui pourraient être considérés comme facteurs causaux à l'évènement étudié, et dont il faut limiter la portée sur cet évènement pour pouvoir étudier l'exposition voulue.

Dans notre cas, la population est exposée au quotidien à différents éléments cancérigènes (118) (alimentaires ou non alimentaires) qui laisseraient penser être la cause du développement des cancers. Les facteurs de confusion aggravants sont l'exposition environnementale d'éléments cancérigènes comme la pollution aérique (figure 1), la pollution des sols et des eaux, mais aussi l'exposition solaire, les perturbateurs endocriniens des cosmétiques et mobiliers (97)(98). Le tabac, l'alcool et une qualité de régime médiocre (viande rouge, charcuteries) sont les principaux facteurs connus cancérigènes (7)(8)(9)(10).

Les facteurs de confusion protecteurs sont principalement le régime méditerranéen, l'activité physique et le niveau socioéconomique élevé (sauf pour le cancer du sein) (2)(3)(4)(5)(6)(119).

Limiter l'impact de ces facteurs de confusion sur l'incidence du cancer est complexe et c'est la stratification sur ces variables qui permet aux études de réduire ces biais de confusion avec des analyses multi-variées.

Il faut un lien causal très fort pour réussir à montrer une réduction de l'incidence du cancer avec un régime biologique, au travers de tous ces facteurs de confusion.

Finalement, dans l'étude de Baudry et Al, les biais de sélection et de confusion se rejoignent car un des plus importants facteurs de confusion est la qualité du régime. C'est une des variables qui diffère le plus entre le groupe « bio » et le groupe « non-bio » : les grands consommateurs bio ont une meilleure qualité de régime. Sans stratification, nous pourrions donc penser que la réduction de l'incidence du cancer des consommateurs bio serait liée à leur meilleure qualité de régime seulement.

Baudry et Al ont anticipé ce raisonnement en stratifiant sur la variable « qualité du régime », représentée par le score mPNNS (plus le score est élevé plus la qualité du régime est bonne). La différence d'incidence du cancer chez les grands consommateurs bio par rapport aux consommateurs conventionnels chez les mPNNS faible score (donc avec un régime médiocre) est de -32% (Tableau 12). Cela signifie que, en ne consultant les données que des nutrinautes ayant un régime médiocre dans les deux groupes « bio » et « non-bio », les consommateurs bio développent malgré tout moins de cancer. Le fait de se focaliser sur les nutrinautes à mPNNS faible limite le facteur de confusion du "bon régime" et ne laisse que la caractéristique "biologique" comme exposition potentiellement protectrice. C'est donc le facteur "biologique " qui est l'unique exposition protectrice dans cette analyse.

Par ailleurs, cette caractéristique "biologique" se révèle être un facteur protecteur moins important lorsque le facteur de confusion du « bon régime » protège déjà les nutrinautes. Ainsi la différence d'incidence du cancer chez les grands consommateurs bio par rapport aux consommateurs conventionnels chez les mPNNS haut score (bon régime) est de -23% (VS -

32% ci-dessus chez les mPNNS faibles) .Ces 9 points d'écart signifie que les nutrinautes bio comme non bio sont déjà protégés par la bonne qualité du régime.

Les auteurs ont également stratifié sur les autres variables : le tabac, l'IMC le niveau d'éducation, l'âge, les antécédents familiaux de néoplasie ; les résultats restent similaires : la consommation d'aliments bio réduit à chaque fois l'incidence du cancer.

Nous regrettons qu'ils n'aient pas stratifié sur la variable « consommation d'alcool », facteur de confusion important. De plus, il n'a pas été notifié chez les grands mangeurs bio, si l'alcool consommé était du biologique, ce qui a son importance car l'alcool non-bio contient énormément de pesticides (17).

L'absence d'analyse biologique (urinaire ou sanguine) de l'exposition aux pesticides, remplacée par un questionnaire déclaratif pourrait constituer un biais de mesure de l'exposition.

Cependant, d'autres travaux ont comparé les déclarations d'alimentation (bio ou non-bio) de sujets et leurs taux de pesticides urinaires. Il y avait une concordance entre le questionnaire auto-déclaratif sur le type d'alimentation et le taux de pesticide dans les urines, ce qui peut valider le questionnaire de Baudry et Al (46)(120).

Les investigateurs de la cohorte Nutrinet ont en parallèle réalisé deux études similaires. Elles comparent les déclarations d'un échantillon de nutrinautes avec leurs marqueurs urinaires (121)(122).Ces études parallèles prouvent la crédibilité de la méthode de mesure de l'exposition.

Par ailleurs, nous pouvons remarquer que le fait d'utiliser des quartiles améliore la précision de répartition de la population suivant le score biologique. D'un autre côté, cela exclut 50% de la population des analyses statistiques puisque les quartiles intermédiaires ne sont pas pris en compte dans les calculs.

Ce qui limite généralement ces études épidémiologiques est la durée de l'étude. Ici, le temps entre l'exposition et l'évènement est long. Il faut donc une étude très longue pour que l'incidence des évènements soit suffisante pour déceler une différence.

D'une part, ce délai long d'apparition de l'évènement a un impact sur les résultats des études courtes étudiant les « cancers tous confondus »:

Chaque cancer n'a ni la même incidence, ni le même délai d'incidence, ni la même sensibilité aux pesticides. Les cancers les plus incidents, les plus sensibles aux pesticides (comme le LNH) et les plus rapides à se développer (comme le cancer du sein) vont avoir une différence d'incidence plus importante rapidement, donc se positiver lors des études courtes. Il y a donc une nécessité de réaliser des études longues pour pouvoir évaluer les cancers les moins incidents et à développement lent. L'étude française a une durée de suivi moyenne de 4,5 ans,

donc relativement courte. Il n'a été retrouvé qu'une association négative entre l'alimentation biologique et le cancer du sein post-ménopause et le LNH (et pas pour les autres cancers). Ces résultats peuvent probablement s'expliquer par sa durée.

D'autre part, ce délai long d'incidence du cancer diminue la force du lien de causalité :

- beaucoup de facteurs externes s'appliquent avec le temps. Ce délai d'incidence entraine des difficultés à établir un lien de causalité fort, car il existe d'autres expositions cancérigènes (118) et protectrices (119), comme précités dans les facteurs de confusions. Plus les études seront longues, plus ce phénomène s'appliquera.

- comme l'étude française est relativement courte (4.5ans de suivi moyen) et que le délai d'incidence du cancer est long, cela pose un autre problème : le délai entre l'exposition protectrice et le cancer est-il suffisamment long pour que cette exposition protectrice soit bénéfique ? Cela se joue probablement sur du plus long terme et peut-être même lors de la croissance de l'enfance à l'adolescence, période de mitose importante.

  Nous regrettons donc ne pas savoir la durée pendant laquelle le groupe bio mangeait bio avant l'inclusion. Baudry et Al ont tenté de limiter ce phénomène en ne considérant pas les cancers des 2 premières années. Cela ne nous parait pas suffisant, mais devant une durée d'étude de 4.5 ans, ils ne pouvaient pas faire autrement.

L'exposition étant une variable alimentaire, il est impossible d'avoir une population exactement équivalente en tout point à ce niveau. Chaque personne consomme différemment qu'elle mange bio ou non. De plus consommer bio à 100% se révèle être un défi. Ce sont des difficultés supplémentaires pour établir un lien fort de causalité avec l'incidence du cancer.

Ainsi le score d'alimentation biologique est un élément nécessaire car il permet d'échelonner le taux d'exposition et d'établir des proportionnalités entre l'exposition et l'évènement. Dans la table 2 de l'étude française, l'analyse statistique « 5 point increase » a retrouvé que lorsqu'il y avait une augmentation du score biologique de 5 points, le risque de tous cancers confondus diminuait de 8% (HR 0,92 IC 95% (0,88-0,96) ($p<0,001$).

De plus, l'exposition est une variable changeante dans le temps car, dans l'alimentation, entre en jeu toute la dimension psychique de l'autocontrôle du sujet, de ses envies alimentaires et ce, sur de longues années. Cela complique les calculs car les groupes au temps « T » ne sont plus exactement les mêmes qu'au temps «T+4ans ». C'est pour cette raison que Baudry et Al ont développé ce modèle du « 5 point increase ».

Enfin, comme expliqué dans l'introduction, il existe toute une gamme de pesticides. Tous ne sont pas incriminés dans l'apparition des cancers. A chaque molécule suspectée, correspond la suspicion d'un certain type de néoplasie. Les cultures avec pesticides nécessitent des

combinaisons de ces molécules. Le groupe « non-bio » est donc très hétérogène au niveau de l'exposition alimentaire aux pesticides. Il est actuellement impossible de connaître l'exposition exacte des consommateurs d'aliments conventionnels.

b) Analyse de l'étude de BRADBURY (étude anglaise)

Dans cette étude, la consommation d'aliments biologiques ne fut pas associée à une réduction d'incidence de tous les cancers confondus chez les grands consommateurs bio par rapports aux consommateurs conventionnels (avec un RR à 1,03 et un IC à 95% compris entre 1,02 et 1,15).

Ils n'ont pas stratifié les variables sur le risque de tous les cancers ou sur le risque du cancer du sein. Nous le regrettons car cela aurait permis de limiter les biais de sélection et de confusion et nous aurait peut-être permis de comprendre certains résultats sur le cancer du sein.

Dans l'étude, le contrôle par analyse urinaire du régime bio n'a pas été réalisé et l'appréciation de l'exposition reposait aussi sur les déclarations des sujets, ce qui constitue les mêmes biais de déclaration. L'évaluation de l'alimentation biologique résidait dans la réponse à une seule question « mangez-vous des aliments biologiques ? : jamais, de temps en temps, usuellement, toujours ». Les patientes devaient répondre à cette question à un instant « T ». Le biais de mémorisation et d'évaluation pouvait donc être majoré devant le fait de ne pas avoir posé cette question sur plusieurs jours.

Comme dans l'étude française, l'étude d'E. Bradbury a présenté des biais de mesure de l'exposition. C'est encore l'absence de mesures biologiques des taux de pesticides qui est en cause.

Par ailleurs, leur évaluation nutritionnelle n'a proposé que 3 catégories de fréquence d'alimentation biologique, concourant ainsi à ce que la majorité des 623 080 sujets soit incluse dans la catégorie intermédiaire, soit 63% (représentant 390 040 personnes). Ce groupe de sujet n'a pas été pris en compte dans les analyses statistiques, l'exposition étant considérée comme trop floue. Cela a pénalisé l'étude en diminuant considérablement le nombre final de sujets sur lesquels les analyses statistiques ont été faites, soit 37%.

Pour cette étude anglaise, malgré la mesure qualitative de la consommation de viande rouge et quantitative de fibres, la qualité du régime a été moins étudiée : La mesure des quantités ou du score de qualité du régime n'a pas été réalisée.

Enfin, ils ont posé la question de la stabilité des habitudes alimentaires sur 5 ans, ce qui déterminait l'inclusion des personnes. Cela a renforcé le lien de causalité de leur étude, car

cela assure que le groupe de consommateurs bio est stable et peu exposé aux pesticides via l'alimentation.

Au niveau du biais d'attrition, l'étude évoque moins de 3% de perte de données en intention de traiter. Notons que 36% des femmes incluses dans l'étude anglaise n'ont pas répondu à la question sur la fréquence et le type d'alimentation à 5 ans de l'inclusion.

Cette étude anglaise a eu une durée de suivi moyenne de 9,3 ans ce qui pose les mêmes problèmes que pour l'étude de Baudry. Cette durée d'étude n'est pas assez longue pour observer l'incidence des cancers à développement lent, ou les moins incidents ou les moins sensibles aux pesticides. De plus, il n'y avait probablement pas assez de temps entre l'exposition protectrice et l'évènement pour observer les bénéfices de cette protection. Malgré tout, l'équipe d'E. Bradbury a exclu des calculs les évènements des 3 premières années pour limiter ce phénomène. Ils se sont également assurés de la stabilité des habitudes alimentaires des 5 années précédant l'inclusion. Cela aura permis d'avoir 8 ans d'exposition potentiellement protectrice.

Nous voulions remarquer que la durée pendant laquelle le type d'alimentation était connu était de 5 ans, ce qui diffère des 9.3 années de durée de suivi. En effet, la question sur l'exposition alimentaire n'a pas été réitérée à 12ans. (Le suivi des événements quant à lui est effectivement de 12 ans maximum).

Les limites liées à la nature de l'évènement sont exactement les mêmes que pour l'étude française. Le fait que l'exposition soit une variable changeante dans le temps n'a pas été une problématique dans l'étude anglaise. En effet les auteurs évoquent qu'au cours des 5 ans de suivi de l'exposition, 3% des grands consommateurs bio sont devenus des consommateurs d'aliments conventionnels. A l'inverse, 1% des consommateurs d'aliments conventionnels sont devenus des consommateurs réguliers d'aliments bio.

Enfin, comme déjà expliqué, l'exposition aux pesticides des populations est multiple. Elle peut être même différente suivant la nationalité des sujets. Il est très probable que les aliments vendus en Angleterre ne proviennent pas exactement des mêmes pays que les aliments vendus en France. La répartition des familles de pesticides ingérés est donc différente.

c) Ce que dit la littérature scientifique à ce sujet

Pour analyser l'impact de l'exposition alimentaire des pesticides sur l'incidence du cancer, il faut comparer un groupe avec une alimentation conventionnelle (avec pesticides) à un autre groupe (groupe témoin) consommant des aliments sans pesticide (donc biologiques).

Il y a un manque de ce type d'étude car :

- d'une part, les études interventionnelles qui établissent un lien causal fort et qui permettent une randomisation sont difficilement réalisables : il ne serait pas éthique d'injecter des pesticides dans l'alimentation quotidienne d'un groupe d'individu humain randomisé (même à des doses similaires à celles retrouvées dans les aliments commercialisés) et de comparer si ce groupe déclare plus de cancer que le groupe témoin sans pesticides.

- d'autre part, les études épidémiologiques observationnelles, qui examinent (sans intervenir) des consommateurs d'aliments conventionnels et des consommateurs d'aliments biologiques et qui observent l'incidence du cancer des deux groupes, sont des études longues et onéreuses.

Il y eut, de ce fait chez l'Homme, d'abord des études in vitro, avec mise en contact de cellules humaines avec des nutriments avec pesticides, puis par la suite des études in vivo, qui observent la carcinogénicité des pesticides sur l'Homme via l'alimentation, sans comparaison avec un groupe témoin (biologique).

- In vitro chez l'Homme

Graillot et Al en 2012 (94) ont voulu observer l'impact des effets cocktails des pesticides sur la cancérogénèse. La population est exposée à faible doses à de multiples résidus de pesticides et l'objectif était de savoir si cette mixité provoquait un effet nocif potentialisateur. Ils reprirent les travaux d'une autre étude observant les 7 mixtures de résidus de pesticides les plus fréquemment retrouvés dans l'alimentation française et les ont étudiés in vitro sur 4 types de cellules humaines. Ces mixtures furent introduites avec les mêmes concentrations que celles retrouvées dans le régime habituel. Une cytotoxicité fut retrouvée pour les 7 mixtures sur les 4 types de cellules. Une génotoxicité fut retrouvée pour une des mixtures sur un type de cellule. Ils observèrent aussi une potentialisation des effets des mixtures par rapport aux effets singuliers de chaque résidu.

Le rapport de 2013 de l'INSERM (17) précédemment cité évoque aussi ces effets potentialisateurs et deux études in vitro montrent ces effets supra-additifs cytotoxiques sur des cellules humaines (92)(96).

- In vivo chez l Homme

L'étude de Vogt et Al (123) montra qu'il y avait un risque augmenté d'avoir un cancer chez les enfants californiens ayant un fort taux sanguin de DDE, dioxines, arsenic et dieldrine (des pesticides interdits maintenant mais persistants dans l'environnement) que les enfants ingéraient via leur alimentation. Cependant cette étude a un lien de causalité faible. Sa nature rétrospective lui confère un bas niveau de preuve.

Les études in vitro tendent à confirmer les liens mécanistiques entre les pesticides ingérés et le risque du cancer en général, ce qui va dans le sens des résultats de Baudry et Al examinés ci-dessus. L'étude de Vogt et Al, in vivo chez l'Homme n'a pas été incluse à notre analyse car il n'y avait pas de comparaison avec un groupe témoin consommant biologique. Elle conflue également vers les résultats français mais ne peut permettre de les confirmer.

B / La consommation d'aliments biologiques et l'incidence du LNH

a) Analyse de l'étude de Baudry et Al

L'analyse des résultats de cette étude, cancer par cancer, a montré une réduction significative d'incidence du LNH chez les « grands consommateurs bio », par rapport aux consommateurs d'aliments conventionnels, avec un HR 0,14 (0,03-0,66) et un p=0,049.

Le petit « p » est à la limite de la significativité (0.05), ce qui est probablement dû à la prise en comptes des variables de la population dans les calculs pour limiter les biais de confusion. Dans le groupe des consommateurs réguliers de bio, ils relevèrent 2 LNH, tandis que dans le groupe des consommateurs d'aliments conventionnels ils en relevèrent 15. Les auteurs n'ont pas pu, devant cette faible fréquence d'évènements, stratifier les résultats du lymphome.

b) Analyse de l'étude d'E.BRADBURY

Dans cette étude, les auteurs trouvèrent une réduction du risque de développer un LNH de 21% chez les grands consommateurs bio par rapport aux consommateurs d'aliments conventionnels, avec un RR de 0,79 (IC =0,65/0,96). Il est dommage que les petits p n'aient pas été communiqués pour l'ensemble des résultats de cette étude.

L'équipe anglaise n'a stratifié les variables que pour le risque du LNH. Dans cette stratification, le risque du LNH chez les grandes consommatrices de bio fut significativement diminué chez les hauts statuts socio-économiques, chez les non-fumeurs et de manière plus surprenante, chez les IMC élevés et chez les faibles consommatrices de légumes.

La diminution du risque du LNH des consommatrices régulières de bio peut s'expliquer chez les personnes obèses ou les personnes ayant un régime de qualité médiocre : il n'y a plus les facteurs protecteurs anti-cancer que sont le régime de légumes ou l'IMC<25. Dans le groupe « bio », il ne reste donc plus que cette variable « bio » qui peut potentiellement être protectrice. Dans le groupe « non-bio » il n'y a plus aucun facteur protecteur (ni les légumes, ni l'IMC inférieur à 25, ni le bio). Cela a pour conséquence une différence d'incidence du LNH plus marquée entre les 2 groupes et donc une significativité à la stratification.

c) Ce que dit la littérature à ce sujet

Sans conclure, nous pouvons observer une similitude des résultats des deux études concernant le LNH. Ces résultats tendent à montrer une réduction des LNH chez les grands consommateurs de bio.

Nous nous sommes alors demandé pourquoi précisément ce cancer avait régulièrement une incidence significativement plus élevée après une exposition professionnelle, environnementale ou alimentaire aux pesticides.

Cette interrogation provient d'abord du fait qu'il ne s'agit pas du cancer le plus incident. Il se situe au 7 ieme rang des cancers les plus incidents en France, avec un taux d'incidence de 3% (124). D autres cancers plus incidents ou à développements rapides auraient donc pu se positiver avant le LNH.

Par ailleurs, l'incidence du LNH a augmenté de manière importante ces 40 dernières années : son taux d'incidence a augmenté progressivement de 2.7% par an entre 1980 et 2005 dans le monde (124) (Depuis 2005, cette croissance se stabilise).

Nous pouvons expliquer de manière générale une augmentation d'incidence de cancer ces 30 dernières années par la croissance démographique, le vieillissement de la population et l'amélioration des techniques diagnostiques. Seulement ces facteurs étiologiques sont inhérents à tous les types de cancer, qui ne présentent pas une telle augmentation d'incidence. Il faut donc se pencher sur les facteurs de risques du LNH pour comprendre cet accroissement d'incidence du LNH.

Les facteurs génétiques, viraux (HCV HIV EBV), bactériens (Hélicobacter pilory, Campilobacter jéjuni) ou immunitaires (maladies auto-immune ou immunosuppression), connus pour être les facteurs étiologiques principaux du LNH, sont une exposition relativement constante et ne sont donc probablement pas la cause de l'augmentation d'incidence du LNH. Selon l'INSERM (124) il est possible que cette augmentation soit liée à l'augmentation de l'exposition environnementale à des substances toxiques comme les pesticides.

Pour rappel, Les LNH constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes des cellules lymphoïdes (B ou T) d'origine extra-médullaire. Ils s'expriment cliniquement par le développement de tumeurs au sein du tissu lymphoïde, notamment des ganglions lymphatiques.

Concernant notre sujet, il s'agit de comprendre comment l'exposition alimentaire aux pesticides peut occasionner une augmentation d'incidence du LNH.

Une étude de 2010 (125) de Merhi.M formule une première réponse à cette question. Les auteurs exposèrent des souris à 6 mixtures de pesticides par voie orale, aux doses journalières admissibles pour l'Homme (DJA) calculées pour le poids des souris. L'exposition fut de 4 semaines pour un groupe, 11 semaines pour un autre groupe, avec un groupe non exposé, témoin. Ils observèrent les effets sur 3 types de colonies cellulaires de la moelle osseuse, correspondant aux cellules souches hématopoïétiques. Ils remarquèrent que les cellules souches des souris exposées avaient une prédilection à s'engager dans un certaine voie de différenciation par rapport aux autres voies : la voie granulocytaire chez les femelles et macrophagique chez les males. De plus, ces cellules souches avaient une morphologie différente de celles des souris témoins. Enfin, ils remarquèrent une perturbation des voies de

signalisation de contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. Au niveau de la descendance de ces souris, l'exposition alimentaire des souris mères à des pesticides aux doses inférieures à leur NOAEL, entraine également chez les souriceaux des perturbations de l'hématopoïèse centrale. L'exposition prolongée de 11 semaines de ces souris mères provoque des perturbations hématopoïétiques plus marquées avec une signature plasmatique différente des souriceaux.

L'hypothèse serait donc que le LNH aurait une sensibilité accrue à l'exposition de substances toxiques, quelle soit environnementale ou alimentaire.

Plus en détails, les recherches scientifiques commencent à comprendre cette sensibilité. Nous avons déjà expliqué en introduction les mécanismes épi-génétiques qu'ont les pesticides sur notre ADN, avec des phénomènes de méthylation de l'ADN et de modification d'expression d'ARN etc. Il semblerait que ces effets génotoxiques se réalisent particulièrement sur l'ADN lymphocytaire provoquant une altération chromosomique de ces cellules. En effet, lors dune étude de bio marqueurs hématopoïétiques (126), les chercheurs observèrent une augmentation de la fréquence des translocations chromosomiques t(14 ;18) lors d'une exposition aux pesticides. Cette translocation est un mécanisme connu d'un certain type de LNH. Ainsi l'exposition aux pesticides serait associée au développement des LNH ayant cette translocation t(14 ;18) , et pas au développement des LNH non t(14 ;18).

C / La consommation d'aliments biologiques et l'incidence du cancer du sein

a) Analyse de l'étude de Baudry et AL

L'analyse des résultats, cancer par cancer, a montré une réduction significative de l'incidence du cancer du sein post-ménopausique chez « les consommatrices régulières de bio » avec un HR de 0,66 (0,45-0,96) et un petit p de 0,03. Cela signifie qu'une consommatrice de bio a 33% de risques de moins de développer un cancer du sein post-ménopause qu'une consommatrice d'aliments conventionnels.

Ce constat est complètement contradictoire avec celui de l'étude anglaise. Nous aurions aimé que l'étude française stratifie les données du cancer du sein pour pouvoir repérer les facteurs mis en jeux dans ce cancer. Cela nous aurait peut-être permis de comprendre les conclusions de l'étude anglaise.

Pour situer les résultats français dans la littérature scientifique existante, nous avons retrouvé deux études datant d'une trentaine d'années faisant le lien entre pesticides ingérés chez la femme et l'incidence du cancer du sein. Wolff et Al (127)ont mesuré le taux de deux pesticides (DDE et PCBs) dans le sang et l'association avec le risque du cancer du sein chez les femmes new-yorkaises (exposées à ces pesticides par leur alimentation principalement). Ils retrouvèrent une association significative, avec une augmentation du risque du cancer du sein, lorsque les femmes avaient un fort taux de DDE dans le sang. La deuxième étude rétrospective de 1992 a étudié le taux du pesticide PCB dans le tissu adipeux mammaire des femmes ayant un cancer du sein (malin ou bénin). Ils observèrent une association positive entre ce taux de PCB et l'incidence des tumeurs malignes du sein (128).

De manière plus récente en 2007, Barbara A (129) montra un lien entre la concentration sanguine de DDT des jeunes filles pré-pubères (<14 ans) et le risque du cancer du sein pré et post ménopausique, avec un risque plus élevé de diagnostic avant 50 ans. Cela suggère des fenêtres de susceptibilité et une période d'induction débutant au début de la vie. Le même auteur en février 2019 (130) explique que le DDT semble être un perturbateur endocrinien avec des cibles mammaires sensibles dès la vie in utéro.

Ces études ne constituent évidemment qu'un préambule aux résultats de Baudry et Al, au vu de leurs natures rétrospectives pour certaines et à l'absence de groupe témoin pour l ensemble de ces analyses.

b) Analyse de l'étude de E.BRADBURY

Les auteurs ont trouvé une augmentation du risque de développer un cancer du sein chez les consommatrices régulières de bio par rapport aux consommatrices d'aliments conventionnels, avec un RR de 1,09 et un intervalle de confiance compris entre 1,02 et 1,15.

Il nous semble peu cohérent de justifier ces résultats par une consommation accrue d'aliments biologiques. En effet, il n'y a aucune explication physiopathologique connue reliant les aliments biologiques et le développement de cellules cancéreuses.

Nous expliquons donc ces résultats par un biais de sélection important dans cette étude. Ceci est très probablement en lien avec le fait que cette étude n'a pas été initialement créée pour rechercher une association entre l'alimentation biologique et l'incidence du cancer. Elle fut élaborée pour analyser les multiples changements de comportements de la population anglaise féminine née entre les années 1935 et1950, notamment pour étudier le lien entre la prise de traitement hormonal et le cancer du sein.

Ainsi, le fait que la population sélectionnée soit constituée uniquement de femmes, se présentant de manière volontaire au dépistage du cancer du sein, représente le biais le plus important de cette étude.

Premièrement, la population de consommatrices régulières de bio sélectionnées dans cette étude avait certaines caractéristiques : elles étaient d'un plus haut niveau socioéconomique, buvaient plus d'alcool et avaient eu moins d'enfants que les consommatrices non-bio. Comme expliqué dans la discussion de cette étude anglaise, ces spécificités constituent des facteurs de risques majorant le risque du cancer du sein (131) . Les auteurs expliquent leurs résultats sur le cancer du sein ainsi.

Deuxièmement, le fait d'inclure les femmes se présentant au dépistage a un effet de surestimation des diagnostics de cancer et ce, dans les deux groupes. En effet, il est reconnu que plus un pays lance des campagnes de dépistages, plus les chiffres de ces dits cancers augmentent (132). Nous pouvons penser que, pour le groupe « bio » ayant un nombre plus élevé de cancer du sein du fait de leurs facteurs de risque, le dépistage applique à ce nombre un facteur multiplicatif, surestimant les chiffres de ce groupe par rapport à ceux du groupe « non-bio ». Ainsi, en creusant l'écart d'incidence des 2 groupes, la différence d'incidence deviendrait significative.

Enfin, un autre biais de sélection lié à la date d'inclusion peut jouer un rôle dans ces résultats. A la période d'inclusion de 1996, le « bio » n'était pas démocratisé comme aujourd'hui. Les consommateurs bio devaient appartenir à un groupe socioéconomique bien particulier. Cela a probablement exagéré un peu plus le biais de sélection et multiplié les facteurs de confusion par rapport à une étude plus récente. En effet, actuellement, les caractéristiques d'une population consommant « bio » tendent à se rapprocher de la population générale, le « bio » étant plus accessible.

Ces deux études étant contradictoires à ce sujet, il aurait été intéressant de pouvoir les confronter à d'autres données de la littérature. Malheureusement il s'agit ici, sauf erreur de notre part, des 2 premières études analysant ce lien in vivo. Cependant, paraîtra prochainement l'étude du Dr ParkYM (133), intitulée « Association Between Organic Food Consumption and Breast Cancer Risk : Findings from the Sister Study ». Les résultats de cette étude confirment les travaux de l'étude de Baudry et Al (étude française). Nous détaillerons cette nouvelle étude dans un chapitre ci-après.

D / Forces des études

La qualité de ces études réside dans leurs natures, ce sont des cohortes prospectives qui comportent une analyse multi-variées et une taille de population conséquente leur conférant une puissance importante.

L'étude française a l'avantage d'avoir créé son propre score biologique. Cela permet de réaliser des quartiles de taille comparable et d'évaluer de manière précise l'exposition alimentaire biologique, ce qui ajoute à la qualité de cette étude publiée dans JAMMA. De plus, les auteurs ont réalisé des études parallèles pour valider certaines données, comme l'étude comparant les nutrinautes à la population française ou l'étude comparant les déclarations web aux déclarations papiers. Autre atout majeur, cette publication n'est financée que par des fonds publics. L'analyse statistique "5 point increase" est également un avantage. Enfin, elle continue d'inclure des nutrinautes et de relever les évènements. Les résultats parus en décembre 2018 ne sont qu'une étape intermédiaire. La publication finale sera très intéressante car de plus grande envergure, plus longue et donc de puissance supérieure.

L'étude anglaise, quant à elle, fut la première étude à analyser ce lien dès 1996. La taille de sa population est évidemment sa force majeure avec pas moins de 623 080 personnes, suivie sur 9.3 années en moyenne. Sa population est appropriée pour l'évènement recherché puisque l'âge moyen des sujets fut de 59.2ans et que l'âge médian d'incidence des cancers est de 67 ans pour les femmes (111).

Le fait d'avoir inclus uniquement les femmes n'ayant pas changé d'habitude alimentaire est également un atout. De plus, le fait que cette étude n'ait pas été élaborée pour rechercher l'association précise du biologique et du cancer lui confère, certes, des limites, mais également un avantage : nous pouvons penser que l'étude a été réalisée avec une totale objectivité, n'ayant pas d'idée préconçue initiale et de résultats significatifs à publier. Enfin, l'étude fut financée par l'université d'Oxford, ne représentant aussi que des fonds publics.

Ces publications ont un niveau de preuve très correct. Celui-ci peut être hiérarchisé par l'Evidence Based Medecine (EBM), proposant une échelle adaptée pour les études épidémiologiques de cohorte prospective. Selon ces critères, les 2 études analysées sont catégorisées II B (104)(105)(annexe G).

E / A l'avenir

a) Les caractéristiques de l'étude idéale

Après avoir analysé les forces, les limites et les biais de ces études, il serait intéressant de dresser les caractéristiques idéales d'une étude type.

La nature de cette étude serait une étude épidémiologique observationnelle de cohorte prospective multi-variée en intention de traitée et multicentrique.

La durée de suivi doit être plus longue. Comme déjà évoqué, cela permettrait d'avoir des incidences et des différences d'incidences fortes des cancers et donc plus de puissance. Cela permettrait aussi de rechercher une association entre l'exposition aux pesticides et les cancers à développement lent ou peu sensibles à cette exposition ainsi que d'observer l'impact d'une exposition prolongée.

L'effectif de la population doit être le plus élevé possible.

Cette caractéristique est importante car :

D'une part, l'incidence du cancer en Europe malgré son augmentation, est de 2,4% (OMS) tous cancers confondus. L'évènement recherché est donc peu fréquent. Il faut donc un nombre de sujets très important pour que la différence d'incidence de l'évènement puisse être significative et que la puissance de l'étude soit correcte.

D'autre part, seuls les sujets extrêmes (grands consommateurs de bio et ceux qui n'en consomment jamais) seront pris en compte dans l'évaluation statistique, ce qui réduit considérablement l'effectif.

De plus, il serait préférable d'inclure des hommes et des femmes sans utiliser d'outils de recrutement comme le dépistage. Une question sur la stabilité alimentaire sur une période donnée pourrait être un critère d'inclusion et renforcerait le lien de causalité.

Au niveau du contrôle de l'exposition, difficulté majeure de ce type d'étude, l'idéal serait évidemment un contrôle du taux de pesticides via les fluides biologiques (urinaires ou sanguins). Cela permettrait de supprimer complètement les biais de déclarations (évaluation, mémorisation etc..) et de renforcer encore une fois le lien de causalité en incriminant une molécule précise mesurée dans les fluides.

Le problème financier continuera malheureusement à freiner ce type de contrôle au vu du nombre de sujets nécessaires.

Il serait alors intéressant de contrôler l'exposition alimentaire au niveau des restaurations collectives d'adultes et d'enfants. Il y aurait le choix entre une restauration classique et une restauration biologique avec un contrôle du type d'alimentation et de la qualité du régime au paiement. Cela ne supprimerait évidemment pas le biais de sélection (cela pourrait même le majorer), mais améliorerait le biais de mesures et de déclaration.

Si ceci n'était pas faisable financièrement ou matériellement, il serait important dans la future étude que les déclarations soient anonymes pour limiter le phénomène de sous-déclarations.

Le recueil des données alimentaires devrait se faire de préférence sur plusieurs semaines (et non sur 3 jours ou a un temps « T »), pour une meilleure représentativité de l'exposition.

Un score biologique via un questionnaire détaillé est à notre sens indispensable pour pouvoir calculer une proportionnalité de la dose/effet et permettre une analyse fine de l'exposition.

Par ailleurs, cette étude idéale devra obligatoirement associer sur de très nombreuses variables sa population en vue de stratifier les résultats et limiter ainsi les biais de confusion. Elle devra reprendre les mêmes variables que les 2 études incluses dans cette revue, notamment toutes les variables représentant un facteur de confusion. Nous pourrions suggérer d'y ajouter la variable du lieu d'habitation « ville/campagne » pour la pollution aérique, et l'exposition solaire. (Cependant un trop grand nombre de variables risquerait de diminuer la significativité des résultats lors de la stratification). Baudry et Al ont déjà effectué un énorme travail sur cette association et reprendre ce modèle serait déjà très satisfaisant.

Enfin, il serait bienvenu que les financements de cette étude soient publics pour plus d'objectivité.

b) Les études intéressantes en cours de réalisation

L'étude précitée du Dr Park YM , intitulée « Association Between Organic Food Consumption and Breast Cancer Risk: Findings from the Sister Study » (133), n'est malheureusement pas parue en texte intégral parce qu'elle n'est pas terminée. Nous avons eu accès au résumé via pubmed. Nous avons contacté l'auteur par mail, celui-ci travaillant au département d'épidémiologie du « National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health » de l'université de Caroline du Nord. Il nous a confirmé que les travaux étaient toujours en cours.

Cette étude a inclus 39 563 personnes âgées de 35 à 74 ans de 2003 à 2009, et a réalisé une enquête alimentaire sur 12 mois, ce qui a permis de calculer un score biologique. Cette population a été suivie en moyenne sur 9 ans. Les résultats préliminaires montrent une association négative entre le fait de consommer plus de la moitié de sa part alimentaire en biologique et le risque du cancer (HR: 0.87 / CI= [0.80–0.95]) et spécialement sur le risque du cancer du sein a récepteurs oestrogéniques (HR: 0.77 CI= [0.61–0.98]), même en analyse multi-variée.

Nous n'avons pas pu utiliser ces travaux dans notre partie « résultats » n'ayant pas le texte intégral. Il manque effectivement plusieurs données, comme le type de population sélectionnée, les chiffres exacts en analyse multi-variée, la totalité des variables prises en compte dans la stratification, le petit p etc. Nous n'aurions pas pu discuter les résultats de cette étude.

Une deuxième étude sera intéressante à analyser (134). Il s'agit d'une étude américaine interventionnelle sur 27 participants, consommant un régime méditerranéen soit biologique soit conventionnel. Les chercheurs vont ensuite analyser le taux sanguin et urinaire de pesticides, de métaux lourds, de minéraux et nutriments, de composés antioxydants et l'activité antioxydante des participants. Ils vont également analyser d'autres biomarqueurs pour observer l'effet de l'alimentation biologique par rapport à une alimentation conventionnelle « sur la santé » (sans précision). Cette étude sera, certes, de faible puissance au vu de la taille de sa population, mais elle a l'intérêt de réduire certain biais, notamment de confusion, de déclaration et de mesure. Elle permettra aussi de connaitre l'impact réel sur l'organisme humain des deux sortes d'alimentation, répondant ainsi au questionnement sur la différence de composition de ces aliments.

En définitive, nous n'avons trouvé réellement que deux études analysant in vivo sur l'Homme les effets de la consommation bio sur l'incidence du cancer et ce, malgré une recherche large dans plusieurs bases de données avec la combinaison de mots clefs multiples. Cette recherche s'est étendue systématiquement aux références des études sélectionnées et non sélectionnées finalement et à la lecture de la littérature grise.

Hors, l'évaluation d'une relation de causalité ne procède pas de la démonstration d'une ou deux études, mais de la convergence des conclusions issues de multiples études épidémiologiques, des données toxicologiques et mécanistiques et qui permet d'apprécier la vraisemblance de cette relation causale. Nous ne pouvons donc pas formuler de conclusion avec si peu de publications.

Nous sommes en 2020, et bien qu'il s'agisse d'études épidémiologiques difficiles à réaliser, cette carence d'étude paraît surprenante, notamment parce que l'exposition est quotidienne et que le débat des pesticides cancérigènes n'est pas récent.

Cette thèse aura donc eu pour finalité d'exposer l'important manque de données sur ce sujet, qui touche la population française mais également mondiale.

Cela concède à cette revue de littérature son principal défaut : un manque de puissance non négligeable. Deux études n'étaient pas un nombre suffisant pour effectuer une méta-analyse.

V – CONCLUSION

Outre l'aspect éthique, social, économique et la nécessité environnementale urgente de développer l'agriculture biologique, la question du bio se devait d'être posée au niveau de la santé du consommateur. En effet celui-ci consomme des aliments bio principalement par la conviction d'accéder à une meilleure santé.

Devant ce manque de donnée, nous ne pouvons encourager la population générale à consommer bio pour réduire l'incidence du cancer. Pour autant la France, via le plan de santé publique visant à améliorer l'état de santé de la population, a lancé son 4ème programme national nutrition santé le 20 septembre 2019. Celui-ci a fixé comme objectif national qu'au moins 20% de la consommation hebdomadaire de fruits et légumes, produits céréaliers et légumineuses de la population soit issue de l'agriculture biologique.

En attendant à l'échelle individuelle, nous devons continuer à encourager nos patients à manger des fruits et légumes conventionnels si ils ne peuvent avoir accès au bio. En effet, des études confirment qu'il est préférable de consommer des légumes avec pesticides plutôt que de ne pas en manger du tout. Enfin rappelons que manger bio ne se substitue absolument pas aux règles hygiéno-diététiques protectrices comme l'activité physique ou une alimentation équilibrée, règles recommandées par le PNNS4.

Il est indispensable de réaliser d'autres études pour pouvoir établir une convergence d'arguments quant à l'association entre la consommation d'aliments biologiques et l'incidence du cancer et ainsi faire évoluer ces recommandations si nécessaire.

Le phénomène de « l'effet cocktail » est probablement la difficulté principale à l'avenir dans la recherche en nutrigénomique.

Aucune source de conflit d'intérêt

BIBLIOGRAPHIE

1. Milner JA. Functional foods and health: a US perspective. Br J Nutr. nov 2002;88 Suppl 2:S151-158.

2. Gerber M, Boutron-Ruault M-C, Hercberg S, Riboli E, Scalbert A, Siess M-H. Actualités en cancérologie : fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseau Nacre. Bulletin du Cancer. 8 avr 2002;89(3):293‑312.

3. Kane-Diallo A, Srour B, Sellem L, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, et al. Association between a pro plant-based dietary score and cancer risk in the prospective NutriNet-santé cohort. Int J Cancer. 01 2018;143(9):2168‑76.

4. Sellem L, Srour B, Guéraud F, Pierre F, Kesse-Guyot E, Fiolet T, et al. Saturated, mono- and polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk: results from the French prospective cohort NutriNet-Santé. Eur J Nutr. juin 2019;58(4):1515‑27.

5. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology. juin 2013;24(6):1450‑8.

6. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. The American Journal of Clinical Nutrition. 1 mai 2010;91(5):1294‑302.

7. pr240_F.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr240_F.pdf

8. Diallo A, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P, Fassier P, et al. Red and processed meat intake and cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort study. Int J Cancer. 15 2018;142(2):230‑7.

9. Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality--results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. BMC Med. 7 mars 2013;11:63.

10. Seiwert N, Heylmann D, Hasselwander S, Fahrer J. Mechanism of colorectal carcinogenesis triggered by heme iron from red meat. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 26 nov 2019;1873(1):188334.

11. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. 14 2018;360:k322.

12. Comment l'humanité a vaincu les famines | Contrepoints [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: https://www.contrepoints.org/2019/08/26/352197-comment-lhumanite-a-vaincu-les-famines

13. World Population Prospects - Population Division - United Nations [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/

14. La richesse mondiale augmente, mais les inégalités persistent, selon un nouveau rapport de la Banque mondiale [Internet]. World Bank. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.banquemondiale.org/fr/news/press-release/2018/01/30/world-bank-report-finds-rise-in-global-wealth-but-inequality-persists

15. Lachuer E. La défense des cultures. Educagri Editions; 2018. 188 p.

16. Le raisin et le céleri en tête des fruits et légumes les plus contaminés par les pesticides. Le Monde.fr [Internet]. 20 févr 2018 [cité 27 nov 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2018/02/20/le-raisin-et-le-celeri-en-tete-des-fruits-et-legumes-les-plus-contamines-par-les-pesticides_5259513_3244.html

17. Pesticides : Effets sur la santé [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4819

18. Science-et-vie.com. Urbanisation contre terres agricoles : la France en pleine gue... - Science & Vie [Internet]. 2018 [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.science-et-vie.com/nature-et-enviro/urbanisation-contre-terres-agricoles-la-france-en-pleine-guerre-des-sols-41853

19. Scouvart M, Lambin ÉF. Approche systémique des causes de la déforestation en Amazonie brésilienne : syndromes, synergies et rétroactions. LEspace geographique. 1 oct 2006;Tome 35(3):241‑54.

20. Agriculture et changement climatique. [cité 10 déc 2019]; Disponible sur: https://www.eea.europa.eu/fr/signaux/signaux-2015/articles/agriculture-et-changement-climatique

21. Déclin de la biodiversité - CERES [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: http://www.ceres.ens.fr/etudiants/travaux-des-etudiants/nourrir-le-monde/limites-actuelles/degradation-des-ecosystemes/article/declin-de-la-biodiversite

22. L. Ritter, K.R. Solomon, J. Forget R canadien des centres de toxicologie. LES POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS Rapport d'évaluation [Internet]. 1996 [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: http://chm.pops.int/Portals/0/docs/from_old_website/documents/background/assessreport/fr/ritterfr.pdf

23. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Évaluation des ressources forestières mondiales 2010: rapport principal. Rome: Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture; 2010.

24. Comment les pesticides utilisés dans les élevages menacent les abeilles Traitements vétérinaires, produits biocides & insectes pollinisateurs Un rapport de l'UNAF avec la coopération de la CNTESA, de la FFAP et de Bee Life [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.unaf-apiculture.info/IMG/pdf/rapport_pesticideselevageabeilles_vf_final_112018.pdf

25. Léveillé P. Mortalité des colonies d'abeilles : les causes possibles [Internet]. 2013 [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: http://www.inra.fr%2FGrand-public%2FRessources-et-milieux-naturels%2FTous-les-dossiers%2FAbeilles-pollinisation-biodiversite-pesticides%2FDeclin-des-colonies-d-abeilles%2F%28key%29%2F0

26. pesticides-et-biodiversite_web.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2019/03/pesticides-et-biodiversite_web.pdf

27. Golijan J, Popović A. BASIC CHARACTERISTICS OF THE ORGANIC AGRICULTURE MARKET. :9.

28. G allaire. Que signifie « le développement de l'agriculture bio » [Internet]. 2016 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: https://www6.inra.fr/ciag/content/download/5915/44250/file/Total%20Volume51IA.pdf

29. JEAN MARIE MORIN. REPERES dans l'histoire de l'agriculture et de l'AGRICULTURE BIOLOGIQUE. :22.

30. Infographie - L'agriculture biologique en France [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: https://agriculture.gouv.fr/infographie-lagriculture-biologique-en-france

31. Qui sommes nous ? – Agence Bio [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: https://www.agencebio.org/lagence-bio/qui-sommes-nous/

32. synthese_reglementation2018.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: https://www.agencebio.org/wp-content/uploads/2018/12/synthese_reglementation2018.pdf

33. RÈGLEMENT (CE) N° 834/2007 DU CONSEIL du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) n° 2092/91 [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: https://www.agencebio.org/wp-content/uploads/2018/11/RCE_BIO_834_2007_oct08.pdf

34. Pour des pratiques exigeantes : le cahier des charges - Bio Cohérence [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: http://www.biocoherence.fr/bio-coherence/les-grands-principes/31-pour-des-pratiques-exigeantes-le-cahier-des-charges

35. tableau_comparatif.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: http://www.biocoherence.fr/images/media/Documents/tableau_comparatif.pdf

36. Barański M, Srednicka-Tober D, Volakakis N, Seal C, Sanderson R, Stewart GB, et al. Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses. Br J Nutr. 14 sept 2014;112(5):794‑811.

37. Rekha, Naik SN, Prasad R. Pesticide residue in organic and conventional food-risk analysis. Journal of Chemical Health and Safety. 1 nov 2006;13(6):12‑9.

38. Monitoring data on pesticide residues in food: results on organic versus conventionally produced food. EFSA Supporting Publications. 2018;15(4):1397E.

39. M. Huber a,∗ , E. Rembiałkowska b, D. Srednicka ´ b, S. Bügel c, L.P.L. van de Vijver. Organic food and impact on human health: Assessing the status quo and prospects of research. NJAS. 12 juin 2011;

40. Smith-Spangler C, Brandeau ML, Hunter GE, Bavinger JC, Pearson M, Eschbach PJ, et al. Are Organic Foods Safer or Healthier Than Conventional Alternatives?: A Systematic Review. Ann Intern Med. 4 sept 2012;157(5):348.

41. Lu Chensheng, Toepel Kathryn, Irish Rene, Fenske Richard A., Barr Dana B., Bravo Roberto. Organic Diets Significantly Lower Children's Dietary Exposure to Organophosphorus Pesticides. Environmental Health Perspectives. 1 févr 2006;114(2):260‑3.

42. Curl Cynthia L, Fenske Richard A, Elgethun Kai. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. Environmental Health Perspectives. 1 mars 2003;111(3):377‑82.

43. Oates L, Cohen M, Braun L, Schembri A, Taskova R. Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. Environmental Research. 1 juill 2014;132:105‑11.

44. Bradman Asa, Quirós-Alcalá Lesliam, Castorina Rosemary, Schall Raul Aguilar, Camacho Jose, Holland Nina T., et al. Effect of Organic Diet Intervention on Pesticide Exposures in Young Children Living in Low-Income Urban and Agricultural Communities. Environmental Health Perspectives. 1 oct 2015;123(10):1086‑93.

45. Baudry J, Debrauwer L, Durand G, Limon G, Delcambre A, Vidal R, et al. Urinary pesticide concentrations in French adults with low and high organic food consumption: results from the general population-based NutriNet-Santé. J Expo Sci Environ Epidemiol. mai 2019;29(3):366‑78.

46. Chiu Y-H, Williams PL, Mínguez-Alarcón L, Gillman M, Sun Q, Ospina M, et al. Comparison of questionnaire-based estimation of pesticide residue intake from fruits and vegetables with urinary concentrations of pesticide biomarkers. J Expo Sci Environ Epidemiol. janv 2018;28(1):31‑9.

47. Curl Cynthia L., Beresford Shirley A.A., Fenske Richard A., Fitzpatrick Annette L., Lu Chensheng, Nettleton Jennifer A., et al. Estimating Pesticide Exposure from Dietary Intake and Organic Food Choices: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Environmental Health Perspectives. 1 mai 2015;123(5):475‑83.

48. Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases | Antioxidants & Redox Signaling [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/ars.2012.4581

49. Non-Renal Effects and the Risk Assessment of Environmental Cadmium Exposure | Environmental Health Perspectives | Vol. 122, No. 5 [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.1307110

50. Influence of Phosphate Fertilizer on Cadmium in Agricultural Soils and Crops | Phosphate in Soils | Taylor & Francis Group [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: https://www.taylorfrancis.com/books/e/9781351228909/chapters/10.1201/9781351228909-9

51. Średnicka-Tober D, Barański M, Seal C, Sanderson R, Benbrook C, Steinshamn H, et al. Composition differences between organic and conventional meat: a systematic literature review and meta-analysis. Br J Nutr. 28 mars 2016;115(6):994‑1011.

52. Dietary sources of unsaturated fatty acids for animals and their transfer into meat, milk and eggs: A review - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871141309002674

53. Evaluation nutritionnelle et sanitaire des aliments issus de l'agriculture biologique AFSSA juillet 2003 [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-AgriBio.pdf

54. Palupi E, Jayanegara A, Ploeger A, Kahl J. Comparison of nutritional quality between conventional and organic dairy products: a meta-analysis. J Sci Food Agric. nov 2012;92(14):2774‑81.

55. Mie A, Andersen HR, Gunnarsson S, Kahl J, Kesse-Guyot E, Rembiałkowska E, et al. Human health implications of organic food and organic agriculture: a comprehensive review. Environmental Health. 27 oct 2017;16(1):111.

56. Baudry J, Ducros V, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Debrauwer L, et al. Some Differences in Nutritional Biomarkers are Detected Between Consumers and Nonconsumers of Organic Foods: Findings from the BioNutriNet Project. Curr Dev Nutr [Internet]. 15 nov 2018 [cité 6 nov 2019];3(3). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6397420/

57. Rist L, Mueller A, Barthel C, Snijders B, Jansen M, Simões-Wüst AP, et al. Influence of organic diet on the amount of conjugated linoleic acids in breast milk of lactating women in the Netherlands. Br J Nutr. avr 2007;97(4):735‑43.

58. Velimirov A, Plochberger K, Huspeka U, Schott W. The Influence of Biologically and Conventionally Cultivated Food on the Fertility of Rats. Biological Agriculture & Horticulture. 1 janv 1992;8(4):325‑37.

59. Baranska A, Skwarlo-Sonta K, Rembialkowska E, Brandt K, Lueck L, Leifert C. The effect of short term feeding with organic and conventional diets on selected immune parameters in rat. In 2007 [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: http://orgprints.org/9921/

60. Velimirov A, Huber M, Lauridsen C, Rembiałkowska E, Seidel K, Bügel S. Feeding trials in organic food quality and health research. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2010;90(2):175‑82.

61. Huber M, Vijver LPL van de, Parmentier H, Savelkoul H, Coulier L, Wopereis S, et al. Effects of organically and conventionally produced feed on biomarkers of health in a chicken model. British Journal of Nutrition. mars 2010;103(5):663‑76.

62. Roselli M, Finamore A, Brasili E, Capuani G, Kristensen HL, Micheloni C, et al. Impact of organic and conventional carrots on intestinal and peripheral immunity. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2012;92(14):2913‑22.

63. Barański M, Rempelos L, Iversen PO, Leifert C. Effects of organic food consumption on human health; the jury is still out! Food & Nutrition Research. 1 janv 2017;61(1):1287333.

64. Torjusen H, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Bakketeig LS, Lieblein G, et al. Reduced risk of pre-eclampsia with organic vegetable consumption: results from the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. BMJ Open. 10 sept 2014;4(9):e006143.

65. Christensen JS, Asklund C, Skakkebæk NE, Jørgensen N, Andersen HR, Jørgensen TM, et al. Association between organic dietary choice during pregnancy and hypospadias in offspring: a study of mothers of 306 boys operated on for hypospadias. J Urol. mars 2013;189(3):1077‑82.

66. Brantsæter AL, Torjusen H, Meltzer HM, Papadopoulou E, Hoppin JA, Alexander J, et al. Organic Food Consumption during Pregnancy and Hypospadias and Cryptorchidism at Birth: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Environ Health Perspect. mars 2016;124(3):357‑64.

67. Kummeling I, Thijs C, Huber M, van de Vijver LPL, Snijders BEP, Penders J, et al. Consumption of organic foods and risk of atopic disease during the first 2 years of life in the Netherlands. Br J Nutr. mars 2008;99(3):598‑605.

68. Alfvén T, Braun-Fahrländer C, Brunekreef B, Mutius E von, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARSIFAL study. Allergy. 2006;61(4):414‑21.

69. Kesse-Guyot E, Péneau S, Méjean C, Szabo de Edelenyi F, Galan P, Hercberg S, et al. Profiles of organic food consumers in a large sample of French adults: results from the Nutrinet-Santé cohort study. PLoS ONE. 2013;8(10):e76998.

70. Kesse-Guyot E, Baudry J, Assmann KE, Galan P, Hercberg S, Lairon D. Prospective association between consumption frequency of organic food and body weight change, risk of overweight or obesity: results from the NutriNet-Santé Study. British Journal of Nutrition. janv 2017;117(2):325‑34.

71. Baudry J, Méjean C, Péneau S, Galan P, Hercberg S, Lairon D, et al. Health and dietary traits of organic food consumers: results from the NutriNet-Santé study. Br J Nutr. 28 déc 2015;114(12):2064‑73.

72. Dangour AD, Lock K, Hayter A, Aikenhead A, Allen E, Uauy R. Nutrition-related health effects of organic foods: a systematic review. Am J Clin Nutr. juill 2010;92(1):203‑10.

73. Crinnion WJ. Organic Foods Contain Higher Levels of Certain Nutrients, Lower Levels of Pesticides, and May Provide Health Benefits for the Consumer. Environmental Medicine. 2010;9.

74. Ren H, Endo H, Hayashi T. Antioxidative and antimutagenic activities and polyphenol content of pesticide-free and organically cultivated green vegetables using water-soluble chitosan as a soil modifier and leaf surface spray. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2001;81(15):1426‑32.

75. Olsson ME, Andersson CS, Oredsson S, Berglund RH, Gustavsson K-E. Antioxidant levels and inhibition of cancer cell proliferation in vitro by extracts from organically and conventionally cultivated strawberries. J Agric Food Chem. 22 févr 2006;54(4):1248‑55.

76. Kazimierczak R, Hallmann E, Lipowski J, Drela N, Kowalik A, Püssa T, et al. Beetroot (Beta vulgaris L.) and naturally fermented beetroot juices from organic and conventional production: metabolomics, antioxidant levels and anticancer activity. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2014;94(13):2618‑29.

77. Étude de l'Alimentation Totale française (EAT2-2006-2010) Avis de l'Anses Rapport d'expertise JUIN 2011 [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf

78. InVS. exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement avril 2013 tome 2. 2013.

79. Organophosphate metabolites in urine samples from Danish children and women [Internet]. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: https://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2016/sep/democrophes/

80. Wielgomas B, Nahorski W, Czarnowski W. Urinary concentrations of pyrethroid metabolites in the convenience sample of an urban population of Northern Poland. Int J Hyg Environ Health. juin 2013;216(3):295‑300.

81. Roca M, Miralles-Marco A, Ferré J, Pérez R, Yusà V. Biomonitoring exposure assessment to contemporary pesticides in a school children population of Spain. Environ Res. mai 2014;131:77‑85.

82. Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J. Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. Int J Hyg Environ Health. mai 2006;209(3):293‑9.

83. Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 1 oct 2015;218(7):616‑26.

84. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami H-O. Pesticides and cancer. Cancer Causes Control. 1 mai 1997;8(3):420‑43.

85. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. Toxicology and Applied Pharmacology. avr 2013;268(2):157‑77.

86. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. Lancet Oncol. mai 2015;16(5):490‑1.

87. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. Arch Toxicol. févr 2017;91(2):549‑99.

88. Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlordécone_2019.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2019-06/Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlord%C3%A9cone_2019.pdf

89. Evaluation avant mise sur le marché des préparations commerciales phytopharmaceutiques | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-avant-mise-sur-le-march%C3%A9-des-pr%C3%A9parations-commerciales-phytopharmaceutiques

90. Parker CM, Van Gelder GA, Chai EY, Gellatly JB, Serota DG, Voelker RW, et al. Oncogenic evaluation of tetrachlorvinphos in the B6C3F1 mouse. Fundam Appl Toxicol. oct 1985;5(5):840‑54.

91. National Toxicology Program. Bioassay of parathion for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979;70:1‑123.

92. Rizzati V, Briand O, Guillou H, Gamet-Payrastre L. Effects of pesticide mixtures in human and animal models: An update of the recent literature. Chemico-Biological Interactions. 25 juill 2016;254:231‑46.

93. Androutsopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. Toxicology. 10 mai 2013;307:89‑94.

94. Graillot V, Takakura N, Hegarat LL, Fessard V, Audebert M, Cravedi J-P. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. Environ Mol Mutagen. avr 2012;53(3):173‑84.

95. Gamet-Payrastre L, Lukowicz C. Les effets des mélanges de pesticides. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 nov 2017;52(5):234‑8.

96. Ilboudo S, Fouche E, Rizzati V, Toé AM, Gamet-Payrastre L, Guissou PI. In vitro impact of five pesticides alone or in combination on human intestinal cell line Caco-2. Toxicology Reports. 1 janv 2014;1:474‑89.

97. Macon MB, Fenton SE. Endocrine disruptors and the breast: early life effects and later life disease. J Mammary Gland Biol Neoplasia. mars 2013;18(1):43‑61.

98. Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, et al. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. Environ Health Perspect. juill 2002;110(7):625‑8.

99. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-386.

100. Padel S, Foster C. Exploring the gap between attitudes and behaviour: Understanding why consumers buy or do not buy organic food. Morven M, Claire S, éditeurs. British Food Journal. 1 janv 2005;107(8):606‑25.

101. Hjelmar U. Consumers' purchase of organic food products. A matter of convenience and reflexive practices. Appetite. avr 2011;56(2):336‑44.

102. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Allès B, Seconda L, Latino-Martel P, et al. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. JAMA Intern Med. 01 2018;178(12):1597‑606.

103. Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, Roddam AW, Reeves GK, Green J, et al. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. Br J Cancer. 29 avr 2014;110(9):2321‑6.

104. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. CEBM. 2009 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

105. tableau oxford.

106. Baudry J, Péneau S, Allès B, Touvier M, Hercberg S, Galan P, et al. Food Choice Motives When Purchasing in Organic and Conventional Consumer Clusters: Focus on Sustainable Concerns (The NutriNet-Santé Cohort Study). Nutrients. 24 janv 2017;9(2).

107. Baudry J, Allès B, Péneau S, Touvier M, Méjean C, Hercberg S, et al. Dietary intakes and diet quality according to levels of organic food consumption by French adults: cross-sectional findings from the NutriNet-Santé Cohort Study. Public Health Nutr. 2017;20(4):638‑48.

108. Eisinger-Watzl M, Wittig F, Heuer T, Hoffmann I. Customers Purchasing Organic Food - Do They Live Healthier? Results of the German National Nutrition Survey II. European Journal of Nutrition & Food Safety. 2015;59‑71.

109. Bénard M, Baudry J, Méjean C, Lairon D, Giudici KV, Etilé F, et al. Association between time perspective and organic food consumption in a large sample of adults. Nutr J. 05 2018;17(1):1.

110. Andreeva VA, Deschamps V, Salanave B, Castetbon K, Verdot C, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of Dietary Intakes Between a Large Online Cohort Study (Etude

NutriNet-Santé) and a Nationally Representative Cross-Sectional Study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: Addressing the Issue of Generalizability in E-Epidemiology. Am J Epidemiol. 1 nov 2016;184(9):660‑9.

111. Les cancers en chiffres [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: https://www.frm.org/recherches-cancers/cancers-en-chiffres

112. Kesse-Guyot E, Assmann K, Andreeva V, Castetbon K, Méjean C, Touvier M, et al. Lessons Learned From Methodological Validation Research in E-Epidemiology. JMIR Public Health Surveill. 18 oct 2016;2(2):e160.

113. Hercberg S, Deheeger M, Preziosi P, Suvimax, le moullec N. SU.VI.MAX. Portions alimentaires. Manuel photos pour l'estimation des quantités. Paris: Editions Polytechnica; 2002. 132 p.

114. Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol. 1 mai 2010;25(5):287‑96.

115. Lassale C, Péneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of Web-Based Self-Reported Weight and Height: Results of the Nutrinet-Santé Study. Journal of Medical Internet Research. 2013;15(8):e152.

116. Vergnaud A-C, Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. Int J Public Health. 1 août 2011;56(4):407‑17.

117. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. British Journal of Nutrition. avr 2011;105(7):1055‑64.

118. BALDI (Isabelle), BALDI (Isabelle), BARD (Denis), BAROUKI (Robert), al et. Cancers et environnement. Une expertise collective de l'Inserm. Paris: INSERM; 2008.

119. ACS Guidelines for Nutrition and Physical Activity [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: https://www.cancer.org/healthy/eat-healthy-get-active/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention/guidelines.html

120. Hu Y, Chiu Y-H, Hauser R, Chavarro J, Sun Q. Overall and class-specific scores of pesticide residues from fruits and vegetables as a tool to rank intake of pesticide residues in United States: A validation study. Environ Int. août 2016;92‑93:294‑300.

121. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. Br J Nutr. 28 mars 2015;113(6):953‑62.

122. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by

Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. J Acad Nutr Diet. mars 2016;116(3):427-438.e5.

123. Vogt R, Bennett D, Cassady D, Frost J, Ritz B, Hertz-Picciotto I. Cancer and non-cancer health effects from food contaminant exposures for children and adults in California: a risk assessment. Environmental Health. 9 nov 2012;11(1):83.

124. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=70 Lymphomes non-hodgkiniens INSERM [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=70

125. Merhi M, Demur C, Racaud-Sultan C, Bertrand J, Canlet C, Estrada FBY, et al. Gender-linked haematopoietic and metabolic disturbances induced by a pesticide mixture administered at low dose to mice. Toxicology. 12 janv 2010;267(1‑3):80‑90.

126. Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides Gérard LASFARGUES, Bull. Acad. Natle Méd., 2017, 201, nos 7Gérard LASFARGUES. Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides. 2017.

127. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood Levels of Organochlorine Residues and Risk of Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 21 avr 1993;85(8):648‑52.

128. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://europepmc.org/article/med/1567239

129. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=DDT+and+Breast+Cancer+in+Young+Women%3A+New+Data+on+the+Significance+of+Age+at+Exposure++Barbara+A.

130. DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=DDT+and+Breast+Cancer%3A+Prospective+Study+of+Induction+Time+and+Susceptibility+Windows++Barbara+A+Cohn

131. Bryere J. Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France. 24 oct 2016;10.

132. Europe : plus de cas de cancers, mais moins de décès - Le Point [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/sante/europe-plus-de-cas-de-cancers-mais-moins-de-deces-12-09-2018-2250484_40.php

133. Park Y-MM, White A, Niehoff N, O'Brien K, Sandler D. Association Between Organic Food Consumption and Breast Cancer Risk: Findings from the Sister Study (P18-038-19). Curr Dev Nutr [Internet]. 1 juin 2019 [cité 5 déc 2019];3(Supplement_1). Disponible sur: https://academic.oup.com/cdn/article/3/Supplement_1/nzz039.P18-038-19/5517295

134. Effect of Mediterranean Diets Based on Organic and Conventional Foods - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03254537

ANNEXES

ANNEXE A : Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives autorisées en France et en Europe. INSERM 2013. (17)

Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives autorisées[16] en France et en Europe

Substances actives	Classification européenne	Présomption d'un lien[a]	Hypothèse mécanistique compatible[b]
Organophosphorés ***Insecticide***			
Chlorpyrifos	Tox aiguë cat 3	Leucémie (+) Neurodéveloppement enfant (+) LNH (±)	Oui (++) Oui (++) Oui (++)
Dithiocarbamates ***Fongicide***			
Mancozèbe/ Manèbe	Repro cat 2	Leucémie (+) Mélanome (+) Parkinson (en mélange avec paraquat) (±)	? ? Oui (+)
Phénoxyherbicides ***Herbicide***			
2,4-D	Tox aiguë cat 4	LNH (+)	?
MCPA	Tox aiguë cat 4	LNH (±)	?
Mécoprop	Tox aiguë cat 4	LNH (±)	?
Aminophosphonates glycine ***Herbicide***			
Glyphosate		LNH (+) Morts fœtales (±)	? ?

[a] Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++), présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

[b] Les cotations reprennent les hypothèses mécanistiques d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : (++) hypothèse soutenue par trois mécanismes de toxicité, (+) hypothèse soutenue par au moins un mécanisme de toxicité.

ANNEXE B : Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives interdites en France. INSERM 2013. (17)

Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives interdites en France

Substances actives	Année d'interdiction en Europe	CIRC	Présomption d'un lien[a]	Hypothèse mécanistique compatible[b]
Organochlorés ***Insecticide***				
Dieldrine	1978	3 ou Groupe 2 (US-EPA)	LNH[c] (±) Cancer prostate (±) Parkinson (±)	Oui (+) Oui (+) ?
DDT/DDE	1978	2B	LNH (++) Cancer testicule (+) Croissance pondérale enfant (++) Neurodéveloppement enfant (±) Atteintes sperma-tiques (+)	Oui (+) ? ? ? ?
Chlordane	1978	2B	LNH (±) Leucémie (+) Cancer prostate (±) Cancer testicule (+)	Oui (+) Oui (+) Oui (+) ?
Lindane (γ HCH)	2002/ 2004/ 2006/2007	2B[d]	LNH (++) Leucémie (+)	Oui (++) Oui (++)
β HCH	2002/ 2004/ 2006/2007	2B[d]	Cancer prostate (±)	?
Toxaphène	2004	2B	LNH[c] (±) Leucémie (+) Mélanome (+)	Oui (++) Oui (++) Oui (+)
Chlordécone	2004	2B	Cancer prostate (++) Atteintes sperma-tiques (+) Neurodéveloppement enfant (+)	Oui (+) ? ?
Heptachlore	1978	2B	Leucémie (+)	Oui (+)
Endosulfan	2005	Pas classé	?	Oui (+)
Organochlorés ***Fongicide***				
Hexachloroben-zène (HCB)	1978	2B	Croissance pondérale enfant (+)	?

Organophosphorés ***Insecticide***				
Terbufos	2003/ Dérogation 2007		LNH (+) Leucémie (+)	? ?
Diazinon	2008		LNH (+) Leucémie (+)	? ?
Malathion	2008	3	LNH (++) Leucémie (+) Neurodéveloppement enfant (+) Atteintes sperma-tiques (+)	Oui (+) Oui (+) ? ?
Fonofos	2003		LNH (±) Leucémie (+) Cancer prostate (+)	? ? ?
Parathion	2002	3	Mélanome (+)	?
Coumaphos	Aucune législation en Europe		Cancer prostate (+)	?
Carbamates ***Insecticide***				
Carbaryl	2008	3	LNH (±) Mélanome (+) Atteintes sperma-tiques (+)	? ? ?
Propoxur	2002		Neurodéveloppement enfant (+) Croissance fœtale (+)	? ?
Carbofuran	2008		LNH (±) Cancer prostate (+)	? ?
Thiocarbamates ***Herbicide***				
Butylate	2003		LNH (+) Cancer prostate (+)	?
EPTC	2003		Leucémie (+)	?
Triazines ***Herbicide***				
Atrazine	2005	3	LNH (±) Croissance fœtale (+)	Oui (+) ?
Cyanizine	2002/ 2007		LNH[c] (±)	?

Pyréthrinoïdes *Insecticide*				
Perméthrine	2002	3	Cancer prostate (+)	Oui (+)
Fenvalérate	1998	Non classé	Atteintes spermatiques (+)	?
Hydrocarbures aliphatiques bromés				
Bromure de méthyle *Fongicide, herbicide, insecticide*	2010	3	Cancer du testicule (+)	?
Dibromure d'éthylène ou Dibromoéthane *Fumigant*	Interdit	2A	Atteinte spermatique (+)	?
Dibromochloropropane (DBCP) *Nématicide*	Interdit	2B	Atteinte spermatique/ infertilité (+++) (lien de causalité établi)	Oui (+++) (mécanisme connu)
Autres familles				
Paraquat *Herbicide*	2007		Parkinson (+)	Oui (++)
Roténone *Insecticide*	2011		Parkinson (+)	Oui (++)
Alachlore *Herbicide*	2008		Leucémie (+)	Oui (++)

[a] Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++), présomption moyenne (+) et présomption faible (±)
[b] Les cotations reprennent les hypothèses mécanistiques d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : (++) hypothèse soutenue par trois mécanismes de toxicité, (+) hypothèse soutenue par au moins un mécanisme de toxicité.
[c] Résultats issus de données obtenues uniquement sur les populations porteuses d'une translocation t(14,18)
[d] C'est le mélange technique (α, β, γ HCH) qui est classé 2B par le Circ

ANNEXE C : Liste des études dont les résultats impliquent une association entre l'exposition aux pesticides et l'incidence de maladies chroniques (dont cancers). Mostafalou et Al 2013. (85)

Table 2. The list of studies whose results implicate on the association of exposure to pesticides with incidence of chronic diseases

Disease	Types	Reports			
		Case control	Cohort	Ecological	Others
Cancer	**Childhood Leukemia**	Alderton et al. 2006 Alexander et al. 2001 Buckley et al. 1989 Buckley et al. 1994 Infante-Rivard et al. 1999 Lafiura et al. 2007 Laval and Tuyns 1988 Leiss and Savitz 1995 Lowengart et al. 1987 Ma et al. 2002 Magnani et al. 1990 Meinert et al. 1996 Menegaux et al. 2006 Monge et al. 2007 Mulder et al. 1994 Rau et al. 2012 Reynolds et al. 2005 Rudant et al. 2007 Rull et al. 2009 Shu et al. 1988 Soldin et al. 2009		Carozza et al. 2008	Turner et al. 2010
	Adult Leukemia	Alavanja et al. 1990 Brown et al. 1990 Ciccone et al. 1993 Clavel et al. 1996 Miligi et al. 2006	Beane Freeman et al. 2005 Beard et al. 2003 Blair et al. 1983 Bonner et al. 2010 Cantor and Silberman 1999	Chrisman Jde et al. 2009 Delzell and Grufferman 1985 Mills 1998	Cuneo et al. 1992 Merhi et al. 2007 Van Maele-Fabry et al. 2008
	Hodgkin's Lymphoma	Orsi et al. 2007 Persson et al. 1993 Rudant et al. 2007 van Balen et al. 2006	Flower et al. 2004	Carozza et al. 2008 Cerhan et al. 1998	
	Non-Hodgkin's Lymphoma	Alavanja et al. 1990 Buckley et al. 2000 Cantor et al. 1992 Chiu et al. 2006 De Roos et al. 2003 Eriksson et al. 2008 Hardell and Eriksson 1999 Hardell et al. 2002 Hoar et al. 1986 McDuffie et al. 2001 Meinert et al. 2000 Miligi et al. 2006 Nordstrom et al. 1998 Pearce et al. 1985 Rudant et al. 2007 Schroeder et al. 2001 t Mannetje et al. 2008 Vajdic et al. 2007 Woods et al. 1987 Zahm et al. 1990 Zahm et al. 1993	Bonner et al. 2010 Kristensen et al. 1996b Morrison et al. 1994 Purdue et al. 2007 Ritter et al. 1990 Zhong and Rafnsson 1996		Khuder et al. 1998 Merhi et al. 2007
	Multiple myeloma	Burmeister et al. 1983 Pearce et al. 1985	Kristensen et al. 1996b Landgren et al. 2009 Lope et al. 2008	Cerhan et al. 1998	Merhi et al. 2007
	Neuroblastoma	Daniels et al. 2001 Walker et al. 2007	Feychting et al. 2001 Giordano et al. 2006 Kristensen et al. 1996b Littorin et al. 1993	Carozza et al. 2008	
	Soft tissue sarcoma	Kogevinas et al. 1995 Leiss and Savitz 1995 Magnani et al. 1989		Carozza et al. 2008 Chrisman Jde et al. 2009	
	Childhood Brain cancer	Bunin et al. 1994 Cordier et al. 1994 Davis et al. 1993 Efird et al. 2003 Gold et al. 1979 Holly et al. 1998 Pogoda and Preston-Martin 1997 Rosso et al. 2008	Kristensen et al. 1996a		

ACCEPTED MANUSCRIPT

		Ruder et al. 2006 Searles Nielsen et al. 2010 van Wijngaarden et al. 2003 Wilkins and Koutras 1988 Wilkins and Sinks 1990			
	Adult Brain cancer	Lee et al. 2005 Musicco et al. 1988 Provost et al. 2007 Rodvall et al. 1996 Samanic et al. 2008 Zheng et al. 2001	Blair et al. 1983 Figa-Talamanca et al. 1993 Kross et al. 1996 Viel et al. 1998	Delzell and Grufferman 1985 Mills 1998 Wesseling et al. 1999	Smith-Rooker et al. 1992
	Bone cancer	Merletti et al. 2006 Moore et al. 2005	Holly et al. 1992	Carozza et al. 2008 Wesseling et al. 1999	
	Prostate cancer	Cerhan et al. 1998 Dosemeci et al. 1994 Forastiere et al. 1993 Meyer et al. 2007 Mills and Yang 2003 Settimi et al. 2003	Alavanja et al. 2003 Chamie et al. 2008 Dich and Wiklund 1998 Fleming et al. 1999 Kross et al. 1996 MacLennan et al. 2002 Morrison et al. 1993	Chrisman Jde et al. 2009 Delzell and Grufferman 1985 Mills 1998	Keller-Byrne et al. 1997 Sharma-Wagner et al. 2000
	Breast cancer	Band et al. 2000 Brophy et al. 2002 Duell et al. 2000 Mills and Yang 2005 Teitelbaum et al. 2007	Dolapsakis et al. 2001		Ortega Jacome et al. 2010
	Colorectal cancer	Cerhan et al. 1998 Forastiere et al. 1993 Lo et al. 2010	Kang et al. 2008 Koutros et al. 2009 Kross et al. 1996 Lee et al. 2007 Samanic et al. 2006 van Bemmel et al. 2008 Zhong and Rafnsson 1996	Wesseling et al. 1999	
	Pancreatic cancer	Alguacil et al. 2000 Forastiere et al. 1993 Ji et al. 2001 Kauppinen et al. 1995	Andreotti et al. 2009 Cantor and Silberman 1999	Chrisman Jde et al. 2009	
		Lo et al. 2007 Partanen et al. 1994			
	Kidney cancer	Buzio et al. 2002 Fear et al. 1998 Forastiere et al. 1993 Hu et al. 2002 Karami et al. 2008 Mellemgaard et al. 1994 Olshan et al. 1993 Sharpe et al. 1995 Tsai et al. 2006	Kristensen et al. 1996b	Carozza et al. 2008	
	Lung cancer	Brownson et al. 1993 Bumroongkit et al. 2008 Pesatori et al. 1994	Alavanja et al. 2004 Barthel 1981 Beane Freeman et al. 2005 Blair et al. 1983 Lee et al. 2004b Rusiecki et al. 2006 Samanic et al. 2006	Wesseling et al. 1999	
	Stomach cancer	Forastiere et al. 1993 Mills and Yang 2007		Van Leeuwen et al. 1999	
	Esophageal cancer	Jansson et al. 2006		Chrisman Jde et al. 2009 Wesseling et al. 1999	
	Liver cancer		Giordano et al. 2006	Carozza et al. 2008 Wesseling et al. 1999	
	Testicular cancer	Mills et al. 1984	Fleming et al. 1999	Mills 1998	
	Bladder cancer	Forastiere et al. 1993	Koutros et al. 2009	Wesseling et al. 1999	
	Gallbladder cancer		Giordano et al. 2006	Wesseling et al. 1999	
	Thyroid Cancer		Ward et al. 2010	Carozza et al. 2008	
	Melanoma	Fortes et al. 2007	Dennis et al. 2010 Mahajan et al. 2007	Carozza et al. 2008 Wesseling et al. 1999	
	Eye cancer	Carozza et al. 2008	Kristensen et al. 1996b		

ACCEPTED MANUSCRIPT

	Lip cancer		Wiklund 1983	Cerhan et al. 1998 Chrisman Jde et al. 2009	
	Mouth cancer		Tarvainen et al. 2008		
	Larynx cancer			Wesseling et al. 1999	
	Sinonasal cancer				Tisch et al. 2002
	Ovarian cancer	Donna et al. 1989		Wesseling et al. 1999	
	Uteran Cancer			Wesseling et al. 1999	
	Cervical cancer		Fleming et al. 1999		

MANUSCRIPT

ANNEXE D : Mécanismes de génotoxicité en exposition professionnelle, de différents types de pesticides. Mostafalou et Al, 2013. (85)

Table 3. Genotoxicity biomarkers determined in populations occupationally exposed to different types of pesticides

Genetic damage	Pesticides	Reference
DNA strand breaks	Acephate, Chlorpyrifos, Dimethoate, Monocrotophos, Phorate, Cypermethrin, Fenvalerate, Carbendazim	Grover et al. 2003
	Dimethoate, Ethephon, Omethoate, Oxydemeton-Methyl, Thiometon, Befenthrin, B-Cyfluthrin, Deltamethrin, Mancozeb, Carbendazim, Endosulfan, Chlorothalanil, Iprodione, Diflufenicanil, L-Cyhalothrin, Pyrimethanil, fluroxypyr, Cyproconazole, Epoxyconazole, flutriafol, Tebucanazole, Atrazine	Lebailly et al. 1998
DNA adducts	Glyphosate, Methamidophos, Monocrotophos, Parathion Methyl, Methomyl, Metam-Sodium, Dazomet, Zineb, Benomyl, Carbendazim, Paraquat, Captan, Folpet, Endosulfan	Peluso et al. 1996
Chromosomal aberration	Acephate, Chlorpyrifos, Dimethoate, Fenitrothion, Fenthion, Fosetyl, Isofenphos, Methamidophos, Naled, Pyrazophos, Cypermethrin, Deltamethrin, Fenpropathrin, Fenvalerate, Methiocarb, Methomyl, Oxamyl, Mancozeb, Propineb, Zineb, Benomyl, Diquat, Paraquat, Captan, Folpet, Procymidone, Endosulfan, Abamectin, Kasugamycin, Iprodione, Oxadixyl, Buripimate, Metribuzin, Linuron, Methabenzthiazuron, Triforine, Vinclozolin, Bitertanol, Fenbutatin Oxide, Amitraz, Propargite, Dithiocarbamate	Carbonell et al. 1993
	Diazinon, Dichlorvos, Dimethoate, Malathion, Ethylazinophos, Monocrotophos, Parathion, Parathion Methyl, Phorate, Prothoate, Terbufos, Trichlorofon, Cypermethrin, Fenpropathrin, Permethrin, Maneb, Thiram, Dazomet, Mancozeb, Zineb, Ziram, Thiabendazole, Paraquat, Captan, Folpet, Endosulfan, Dodemorph, Chlorothalonil, Iprodione, Acetic Metaldehyde, Barium Polysulfide, Copper Oxychloride, Copper Sulphate, Sulphur, White Oil, Dinocap, DNOC, Alachlor, Simazine, MCPA, Linuron, Vinclozolin, Phenmedifam, Methalaxyl, Ethofumesate, 2,4-D, Dicofol	De Ferrari et al. 1991
	Dimethoate, Mevinphos, Monocrotofos, Parathion, Parathion Methyl, Aldicarb, Maneb, Dazomet, Propineb, Zineb, Captan, Endosulfan, Aldrin, Aramite, Chlordimeform, Heptachlor, Tetradifon	Dulout et al. 1985
	2,4-D	Garry et al. 2001
	Chlorpyriphos, Cypermethrin, Deltamethrin, Fenpropathrin, Methomyl, Thiram, Pirimicarb, Benomyl, Carbendazim, Endosulfan, Chlorothalonil, Iprodione, Buprofezin, Atrazine, Triforine, Vinclozolin, Cyhexatin, Fetin Acetate, Carboxin, 2,4-D, Chloridazon, Defenamide, Oxadiazon, Propargyl	Lander et al. 2000
Micronucleus formation	Metham Sodium, Dodemorph, Zineb, Antracol, Captan, Dazomet, Dichloropropane, Dichloropropene	Bolognesi et al. 1993
	Diazinon, Dichlorvos, Fosetyl-Aluminium, Malathion, Ethamidophos, Parathion Methyl, Cypermethin, Carbaryl, Methomyl, Mancozeb, Pirimicarb, Benomyl, Captan, Endosulfan, Lindane, Diuron, 2,4-D, Aldrin, Ametrina, BHC, DDT, Dacomil, Dieldrin, Di-Syxtox, Endrin, Furadan, Gusathion, Javelin, Metalaxyl, Nuvacron, Oxidemeton Methyl, Talstar, Tordon	Gomez-Arroyo et al. 2000
	Deltamethrin, Carbaryl, Mancozeb, Propineb, Benomyl	Pasquini et al. 1996
Sister chromatid exchange	Azynphos Methyl, Dimethoate, Malathion, Methyl Parathion, 2,4,5-T, 2,4-D	Laurent et al. 1996
	Mancozeb-Contained Fungicide	Jablonicka et al. 1989
	A Complex Mixture Of Pesticides (Atrazine, Alachlor, Cyanazine, 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid, and Malathion)	Zeljezic and Garaj-Vrhovac 2002
	DDT, BHC, Endosulfan, Malathion, Methyl Parathion, Phosphamidon, Dimethoate, Monocrotophos, Quinalphos Fenvelrate, And Cypermethrin	Rupa et al. 1991
	DDT, BHC Malathion, Parathion, Dimethoate, Fenitrothion, Urea And Gromor	Rupa et al. 1988

ACCEPTED MANUSCRIPT

ANNEXE E : Classement des pesticides par le CIRC

Classement des pesticides par le CIRC

Classement	Substance active	Catégorie	Famille
Groupe 1	Arsenic et dérivés inorganiques	protection du bois, fongicide, insecticide	
	Oxyde d'éthylène (oxacyclopropane, ...)	fumigant	époxyde
Groupe 2A	Captafol	fongicide	sulfanilamide
	Dibromoéthane ou dibromure d'éthylène	fumigant	dérivé halogéné
	Insecticides non arsenicaux (exposition professionnelle)		
	Glyphosate	Herbicide	
	Malathion	Insecticide	organophosphoré
	Diazinon	Insecticide	
Groupe 2B	1,2-Dibromo-3-chloropropane	fumigant, nématocide	dérivé halogéné
	1,3-Dichloropropene	fumigant, nématocide	dérivé halogéné
	Aramite	acaricide	2-(4-tert-Butylphenoxy) isopropyl-2-chloroethyl sulfite
	Chlordane	insecticide	organochloré
	Chlordecone	insecticide	organochloré
	Chlorothalonil	fongicide	organochloré dérivé du benzène
	DDT	insecticide	organochloré
	Dichlorométhane	insecticide	chlorure de méthylène
	Dichlorvos	insecticide	organophosphoré
	Heptachlore	insecticide	organochloré
	Hexachlorocyclohexanes (Lindane) (mélange technique des isomères α, β et γ)	insecticide	organochlorés
	Mirex	insecticide	organochloré
	Nitrofène	herbicide	Oxyde de 2,4-dichlorophényle et de 4-nitrophényle
	ortho-Phénylphénol et ses sels de sodium	biocide	Phénylphénol
	Pentachlorophénol	biocide préservation du bois	organochloré
	Sulfallate	herbicide	dithiocarbamate
	Toxaphène	insecticide	organochloré
	Chlorophénols (19 composés) (exposition professionnelle)	préservation du bois, antifongiques, herbicides, insecticides	organochlorés
	Chlorophénoxy herbicides (exposition professionnelle)	herbicides	
	Tétrachlorvinphos	insecticide	organophosphoré
	Parathion	insecticide	organophosphoré
	Naphtalene		
	Para-dichlorobenzene		
	Les composés de méthyl mercure		
	Oxyde de propylène		

Classement	Substance active	Catégorie	Famille
Groupe 3	1,2-Dichloropropane	fumigant	hydrocarbure aliphatique chloré
	Aldicarbe	insecticide	carbamate
	Aldrine	insecticide	organochloré
	Amitrole	herbicide	aminotriazole
	Bis(2-chloro-1-methylethyl) ether	fumigant	dérivé chloré
	Captan	fongicide	dicarboximide
	Carbaryl	insecticide	carbamate
	Chlordiméforme	acaricide	formamidine
	Chlorobenzilate	acaricide	organochloré
	Chloroprophame	herbicide	carbamate
	Oxyquinoléate de cuivre	fongicide, biocide	quinoléine
	Deltaméthrine	insecticide	pyréthrinoides
	Diallate	herbicide	thiocarbamate
	Dicofol	acaricide	organochloré
	Dieldrine	insecticide	organochloré
	Diméthoxane	fungicide, microbiocide/ microbiostat	2,4-Dimethyl-6-m-dioxanyl acétate;
	Endrine	insecticide	organochloré
	Ethyl selenac	fongicide	thiocarbamate
	Fenvalérate	insecticide	pyréthrinoïde
	Ferbame	fongicide	dithiocarbamate
	Fluometuron	herbicide	-Dimethyl-3-[3-(trifluoromethyl) phenyl]urea
	Manèbe	fongicide	dithiocarbamate
	Méthoxychlore	insecticide	organochloré
	Méthyle (bromure de) (bromométhane)	fumigant, traitement du sol	hydrocarbure aliphatique bromé
	Méthyl carbamate	insecticide	carbamate
	Méthyle (iodure de)	traitement du sol	dérivé iodé
	Monuron	herbicide	diméthylurée
	Pentachloroéthane	traitement du sol	hydrocarbure aliphatique chloré
	Perméthrine	insecticide	pyréthrinoïde
	Piclorame	herbicide	dérivé de l'acide chloropicolinique
	Pipéronyl butoxyde	synergiste	benzodioxole
	Prophame	herbicide	carbamate
	Quintozène	fongicide	Pentachloronitrobenzene
	Simazine	herbicide	dérivé chloré de la triazine
	Terpène polychlorinés (Strobane)	insecticide	organochlorés

Classement	Substance active	Catégorie	Famille
	Thirame	fongicide	dithiocarbamate
	Trichlorfon	insecticide	organophosphoré
	Trifluraline	herbicide	toluidine
	Zectran (Mexacarbate)	insecticide	carbamate
	Zinèbe	fongicide	dithiocarbamate
	Zirame	fongicide	dithiocarbamate

ANNEXE F : Familles et substances actives impliquées dans les pathologies hématopoïétiques : hypothèses mécanistiques. INSERM 2013. (17)

Familles et substances actives impliquées dans les pathologies hématopoïétiques : hypothèses mécanistiques

Familles Substances actives	Perturbation des voies de signalisation	Myélo-perturbateur	Perturbation de l'immunité
Organochlorés			
Lindane	Oui	Oui (*in vitro*)	Oui
Dieldrine	Oui	?	Oui
Chlordane		Oui	Oui
Toxaphène			Oui
DDT	Oui		Oui
Organophosphorés			
Chlorpyrifos	Oui		Oui
Triazines			
Atrazine	Oui	Oui	Oui
Pyréthrinoïdes			
Perméthrine	Oui	Oui	Oui
Chloroacétamides			
Alachlore	Oui	?	Oui
Aminophosphonates glycine			
Glyphosate	?	?	?

ANNEXE G : « Evidence Based Medecine ». Université d'oxford. (104)

Level	Type of study
1a	SR/MA of RCTs
1b	Individual RCT
2a	SR/MA of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT)
3a	SR/MA of case–control studies
3b	Individual case–control Study
4	Case series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Abbreviations: CEBM, Centre for Evidence-Based Medicine; MA, meta-analysis; RCT, randomized controlled trial; SR, systematic review.
Source: Adapted from OCEBM Levels of Evidence Working Group.[5]

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2020
NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : PRETERRE FLORIANE

TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS

La consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique réduit-elle l'incidence du cancer ? : Une revue systématique de la littérature

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

INTRODUCTION : Les liens entre alimentation et cancer sont maintenant établis. Les publications tendent à observer que l'exposition environnementale aux pesticides est cancérigène et que nous y sommes quotidiennement exposés via l'alimentation. Des études montrent une moindre exposition aux pesticides lors de la consommation d'aliments bio. Le consommateur s'alimentant bio par conviction d'accéder à une meilleure santé, nous avons voulu savoir si cette consommation pouvait réduire l'incidence du cancer.

MATERIEL ET METHODE : Nous avons effectué une recherche exhaustive de la littérature dans 8 moteurs de recherche dont PUBMED. Tous les types d'études, descriptives ou analytiques, ont été recherchés.

RESULTATS : Nous avons passé en revue 974 publications dont deux ont répondu aux critères d'inclusion.
Une première étude observe une réduction d'incidence de tous les cancers confondus chez les consommateurs de Bio (RR 0,75), la seconde ne montre pas de différence.
Les résultats concernant le cancer du sein sont discordants (RR 0,91 vs RR 0,66).
L'incidence du LNH est significativement réduite chez les consommateurs de bio dans les deux études (RR 0,79 et 0,14).

CONCLUSION : Les résultats de notre recherche ne nous permettent pas de conclure. Cette thèse aura eu pour finalité d'exposer un manque de données majeur.Il est nécessaire de promouvoir d'autres études analysant ce lien. En attendant, nous devons continuer à encourager nos patients à manger des fruits et légumes conventionnels si ils ne peuvent pas avoir accès au bio, et à suivre les recommandations du PNNS4 (activité physique, équilibre alimentaire).

MOTS-CLÉS :
Alimentation biologique - Nourriture biologique - Consommation biologique – Aliments biologiques - Incidence tumeur - Incidence cancer

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Does eating food from "organic" agriculture reduce the incidence of cancer? a systematic review of the literature

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Background :
The links between diet and cancer are now established. The literature tends to observe that environmental exposure to pesticides is carcinogenic and that we are exposed to it daily through food. Studies show less exposure to pesticides when eating organic food. Since consumers eat organic food out of belief that they can improve their health, we wanted to know if this consumption could reduce the incidence of cancer.
Methods :
We carried out an exhaustive search of the literature in 8 search engines including PUBMED. All types of studies, descriptive or analytical, were sought.
Results :
We reviewed 974 publications and two of which met the inclusion criteria. A first study observed a reduction in the incidence of all cancers combined among organic consumers (RR 0.75), while the second study showed no difference. Results for breast cancer were inconsistent (RR 0.91 vs RR 0.66). The NHL incidence was significantly reduced among organic consumers in both studies (RR 0,79 and 0,14).
Conclusions :
The search results do not allow us to conclude. The aim of this thesis was to expose a major lack of data. It is necessary to promote further studies analysing this link. In the meantime, we must continue to encourage our patients to eat conventional fruits and vegetables if they cannot access organic food, and to follow the PNNS4 recommendations (physical activity, food balance).

KEY WORDS :
Organic food - organic food consumption – tumor incidence – cancer incidence