



HAL
open science

Antécédents d'allergies et survenue de tumeurs du système nerveux central dans la cohorte Agrican

Sarah Rousseau

► **To cite this version:**

Sarah Rousseau. Antécédents d'allergies et survenue de tumeurs du système nerveux central dans la cohorte Agrican. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03204352

HAL Id: dumas-03204352

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03204352>

Submitted on 21 Apr 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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3021

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par ROUSSEAU ép. THEODORAKOPOULOS, Sarah

Née le 06/12/84 à Poitiers (86)

Le 09 Avril 2021

**ANTECEDENTS D'ALLERGIES ET SURVENUE
DE TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
DANS LA COHORTE AGRICAN**

Sous la direction de : Isabelle BALDI

Membres du jury :

M. DRUET-CABANAC, Michel, PU-PH
M. LEBAILLY, Pierre, HDR
Mme VERDUN-ESQUER, Catherine, PH
Mme BALDI, Isabelle, PU-PH
Mme DELVA, Fleur, PH

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur

A la mémoire de M. Joe, ton amour inconditionnel
et les valeurs de travail et de persévérance que tu nous
as transmises, qui font de nous ce que nous sommes aujourd'hui.

Remerciements

A Isabelle Baldi, la substance grise de ce travail, merci pour ta disponibilité, ta confiance et ton soutien. Ton acuité et ta bienveillance sont inspirantes, et j'espère que ces travaux ne sont que les prémices d'une longue collaboration.

A Pierre Lebailly, le cortex moteur de l'étude, merci pour la coordination de ce beau projet, et de ceux à venir, ainsi qu'à la correction du mémoire en un temps record.

Merci à Lucie, Christel et l'ensemble de l'équipe Pesticides, pour leur gentillesse et leur aide. Nos réunions mensuelles ont humanisé et brisé la monotonie de cette période si particulière.

Merci aux personnes qui font briller notre spécialité, encore méconnue malgré sa richesse et sa pluridisciplinarité, Catherine Verdun-Esquer, Fleur Delva, Camille Carles et Véronique Caillaud.

Enfin, à mes hémisphères gauches, mes parents et Mamou, soutien indéfectible depuis toutes ces années. Maman, pour ton amour qui nous élève, et Papa, pour cette passion transmise avec humilité et générosité.

Mamou, merci d'être toujours là pour nous, avec amour et bienveillance, je n'aurais pas réussi sans toi.

Et surtout, mon adrénaline et ma dopamine, Yanni et Lou, pour me donner la force de réaliser mes rêves et mes desseins, et bientôt....

Table des matières

I. INTRODUCTION	11
1. Tumeurs cérébrales	11
1) Définition et classification	11
2) Prise en charge médicale	14
3) Épidémiologie	17
4) Étiologies	22
2. Système immunitaire	31
1) La réponse immunitaire innée	32
2) La réponse immunitaire adaptative	35
3) Réactions d'hypersensibilité	38
4) Allergies	40
3. Tumeurs cérébrales et allergies : données épidémiologiques	45
1) Tumeurs cérébrales et allergies auto-rapportées	45
2) Tumeurs cérébrales et IgE	59
3) Tumeurs cérébrales, allergies et études génétiques	62
II. MATERIEL ET METHODES	67
1. Population	67
2. Questionnaire et recueil des expositions	67
3. Suivi et recueil des décès et cancers	68
4. Données sélectionnées	69
1) Données générales	69
2) Données d'exposition	70
3) Données relatives à la maladie	70
5. Analyses statistiques	71
III. RESULTATS	72
1. Description de la population d'étude	72
2. Description des expositions	74
3. Description des tumeurs du système nerveux central	77
4. Associations entre antécédents d'allergies et tumeurs du système nerveux central	82
5. Effet du travail sur une exploitation agricole	85
6. Effet de la résidence sur une exploitation agricole durant la petite enfance	87
IV. DISCUSSION	89
V. CONCLUSION	93
VI. BIBLIOGRAPHIE	94
VII. ANNEXES	105
1. Données bibliographiques	105
2. Questionnaire AGRICAN	108
3. Analyses univariées	116

Liste des figures

Figure 1 : Histologie du système nerveux central, D. Daubas - gersite	11
Figure 2 : Types de tumeurs cérébrales, L. Dsili	12
Figure 3 : Exemple d'algorithme utilisé pour le diagnostic des tumeurs gliales et grades respectifs, selon l'OMS 2016	13
Figure 4 : Codage CIM 10 des tumeurs malignes du système nerveux central, Mathieu-Daudé et De Saxcé, 2019	14
Figure 5 : Astrocytome pilocytique (grade I).....	15
Figure 6 : Astrocytome diffus (grade II).....	15
Figure 7 : Glioblastome (grade IV).....	15
Figure 8 : Incidence des tumeurs du système nerveux central pour 100 000 habitants en 2016, Patel et al, 2019.....	17
Figure 9 : Distribution des tumeurs cérébrales par type histologique, Ostrom et al, 2020	18
Figure 10 : Registres généraux et spécialisés des Cancers en France, FRANCIM	18
Figure 11 : circuit de l'information au sein du Registre Général des Cancers de la Gironde, EPICENE –INSERM U1219	19
Figure 12 : Évolution du nombre de tumeurs cérébrales par sexe en Gironde entre 2000 et 2017.....	19
Figure 13 : Constitution et suivi de la cohorte AGRICAN, Inserm, 2018	21
Figure 14 : Incidence des tumeurs cérébrales (neuro-épithéliales à gauche, et méningiomes à droite) en fonction de l'âge et du sexe.....	22
Figure 15 : Différence d'incidence pour les tumeurs cérébrales entre les 2 sexes, par type histologique, Ostrom, 2020.....	22
Figure 16 : Classification des rayonnements ionisants et non ionisants selon leur fréquence, IRSN, 2019	24
Figure 17 : Tumeurs cérébrales et rayonnements ionisants : principales études épidémiologiques, Ostrom, 2017	25
Figure 18 : Tumeurs cérébrales et téléphone portable : principales études épidémiologiques, Ostrom, 2017	26
Figure 19: Risque de développer un gliome selon le nombre de paquets-année, Ahn et al, 2020.....	27
Figure 20 : Hypothèses des mécanismes de protection des allergies dans la survenue des tumeurs cérébrales	29
Figure 21 : Immunité innée et immunité adaptative : acteurs et délais.....	31
Figure 22 : Modèle simplifié de l'hématopoïèse, Rad, 2009	32
Figure 23 : Phagocytose indirecte (Ac = anticorps).....	33

Figure 24 : Voies du complément : opsonisation, lyse cellulaire, inflammation.....	33
Figure 25 : Lyse cellulaire des cellules <i>natural killers</i> , Janeway, 2017.....	34
Figure 26 : Réaction inflammatoire en trois phases.....	35
Figure 27 : Réponse immunitaire acquise à médiation humorale, Keskas, 2020.....	36
Figure 28 : Différenciation des LT4 dans la réponse immunitaire acquise à médiation cellulaire, Keskas, 2020.....	37
Figure 29 : Hypersensibilité de type 1.....	39
Figure 30 : Courbe débit-volume, Collège des Enseignants de Pneumologie, 2020.....	40
Figure 31 : Réaction d'hypersensibilité de l'asthme allergique.....	41
Figure 32 : Résultats de prick-tests chez une infirmière allergique au latex, © Photo Dr Crépy, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.....	42
Figure 33 : Lésions caractéristiques de l'eczéma.....	42
Figure 34 : Tests epicutanés ou <i>patch-tests</i> , Collège des Enseignants en Dermatologie de France, 2018.....	43
Figure 35 : Théorie hygiéniste.....	43
Figure 36 : Liens entre gliomes et allergies, méta-analyse de Linos et al, 2007.....	49
Figure 37 : Liens entre asthme (A), eczéma (B) et gliomes, méta-analyse de Linos et al, 2007	50
Figure 38 : Allergies et gliome, méta-analyse de Chen et al, 2011.....	51
Figure 39 : Asthme, eczéma, rhinite et gliome, méta-analyse de Chen et al, 2011.....	52
Figure 40 : Eczéma et gliome, méta-analyse de Wang et al, 2016.....	53
Figure 41 : Allergies et gliome, méta-analyse de Zhang et al, 2017.....	53
Figure 42 : Asthme (en haut), Eczéma (en bas) et gliome, méta-analyse de Zhang et al, 2017	54
Figure 43 : Corrélations entre méningiomes et allergies, méta-analyse de Linos et al, 2007.....	57
Figure 44 : Allergies et méningiome, méta-analyse de Wang et al, 2017.....	57
Figure 45 : Corrélations entre gliomes et taux d'IgE ou allergies auto-rapportées, totales ou spécifiques (alimentaires et respiratoires).....	59
Figure 46 : Taux d'IgE totales et tumeurs cérébrales, méta-analyse de Ma et al, 2015.....	61
Figure 47 : Taux d'IgE respiratoires et tumeurs cérébrales, méta-analyse de Ma et al, 2015	62
Figure 48 : <i>Odds ratios</i> du risque de développer un gliome selon le nombre de variants alléliques.....	64
Figure 49 : Probabilité de survie chez les patients atteints de gliomes en fonction du taux d'expression de FOSL2 (A) et APOBR (B), Lehrer et al, 2019.....	65
Figure 50 : déroulement de l'étude AGRICAN.....	68
Figure 51 : Éléments de chronologie. Date de point : 31 décembre 2015.....	71

Figure 52 : Fréquence des allergies rapportées par type d'allergies	74
Figure 53 : âge du diagnostic des allergies auto-rapportées	75
Figure 54 : Répartition des tumeurs du système nerveux central par type histologique	77
Figure 55 : Nombre de cas de tumeurs du système nerveux central par année	77
Figure 56 : Nombre de cas de tumeurs cérébrales par département	78
Figure 57 : Associations entre tumeurs du système nerveux central (toutes tumeurs) et allergies, rhinite, asthme et eczéma.	82
Figure 58 : Associations entre gliomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma.	83
Figure 59 : Associations entre méningiomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma.	84
Figure 60 : Questionnaire AGRICAN.....	115

Liste des tableaux

Tableau 1 : Traitement et pronostic des tumeurs cérébrales, Collège des Enseignants de Neurologie, 2016	16
Tableau 2 : Maladies génétiques syndromiques associées aux tumeurs cérébrales, Rice et al, 2015.....	23
Tableau 3 : Hypersensibilités : mécanismes et exemples de pathologies associées.....	38
Tableau 4 : Codes CIM-O-3 des types histologiques de tumeurs cérébrales primitives sélectionnées pour l'étude	69
Tableau 5 : Description de la population d'étude à l'inclusion, cohorte AGRICAN.....	73
Tableau 6 : Description des variables selon l'exposition (allergiques ou non allergiques)	76
Tableau 7 : Description des variables chez les cas de tumeurs du système nerveux central et les non malades.....	79
Tableau 8 : Description des variables chez les cas de gliomes et de méningiomes, et les non malades Différences significatives ($p < 0,05$) pour l'âge, le sexe, le premier domicile sur une ferme, et le niveau de formation pour les méningiomes (cf. Annexe)	81
Tableau 9 : Associations entre tumeurs du système nerveux central et allergies, rhinite, asthme et eczéma, selon le statut "travail sur une exploitation agricole".....	85
Tableau 10 : Associations entre gliomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma, chez les sujets travaillant sur une exploitation agricole.....	86
Tableau 11 : Associations entre méningiomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma, chez les sujets travaillant sur une exploitation agricole	86
Tableau 12 : Associations entre tumeurs du système nerveux central et allergies, rhinite, asthme et eczéma selon le statut « résidence sur une exploitation agricole dans la petite enfance »	87
Tableau 13 : Associations entre gliomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma selon le statut « résidence sur une exploitation agricole dans la petite enfance »	88
Tableau 14 : Associations entre méningiomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma selon le statut « résidence sur une exploitation agricole dans la petite enfance »	88
Tableau 15 : Études épidémiologiques : associations entre gliomes et allergies auto-rapportées.....	106
Tableau 16 : Études épidémiologiques : associations entre méningiomes et allergies auto-rapportées.....	107
Tableau 17 : Associations entre allergies et variables.....	116
Tableau 18 : Association entre tumeurs du système nerveux central et variables.....	117
Tableau 19 : Association entre gliomes et variables	118
Tableau 20 : Association entre méningiomes et variables	119

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ADAM33	<i>A Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33</i>
ADN	Acide Désoxyribonucléique
APOBR	<i>Apolipoprotein B Receptor</i>
ATRX	<i>Alpha Thalassemia/mental Retardation syndrome X-linked</i>
BAC	Baccalauréat
BD	Bronchodilatateurs
BEP	Brevet d'Etudes Professionnelles
BTS	Brevet de Technicien Supérieur
CAP	Capacité d'Aptitude Professionnelle
CBTRUS	<i>Central Brain Tumor Registry of the United States</i>
CCDC26	<i>Coiled-Coil Domain Containing 26</i>
CD	Cluster de Différentiation
CDKN	<i>Cyclin-Dependent Kinase inhibitor</i>
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicale de Décès
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
COX	Cyclooxygénase
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CRP	<i>C Reactive Protein</i>
CVF	Capacité Vitale Forcée
DDX6	<i>DEAD-Box Helicase 6</i>
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
EPICENE	Épidémiologie du cancer et expositions environnementales
EPI-PHARE	Épidémiologie des produits de santé
GBM	Glioblastome
GICC	<i>Glioma International Cas-Control Study</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
Fab	<i>Fragment Antigen Binding</i>
Fc	Fragment cristallisable
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FOSL2	<i>FOS Like 2</i>
FRANCIM	FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité
IC (CI)	Intervalle de Confiance
IDH 1/2	<i>Isocitrate Dehydrogenase 1/2</i>
IFN	Interféron Gamma
Ig	Immunoglobuline
IHC	Immunohistochimie
IL	Interleukine
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

LB	Lymphocyte B
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LT	Lymphocyte T
LTh	Lymphocyte <i>Helper</i>
MLH1	<i>MutL homolog 1</i>
MLZE	<i>Melanoma-Derived Leucine Zipper-Containing Extranuclear Factor</i>
MSA	Mutualité Sociale Agricole
MSH2/6	<i>MutS homolog 1/6</i>
NCF4	<i>Neutrophil cytosolic factor 4</i>
NF1/2	Neurofibromine 1/2
NK	<i>Natural Killers</i>
NO	Nitroso
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
OR	<i>Odd Ratio</i>
PAC	<i>Predetermined Asthma Criteria</i>
PHLDB1	<i>Pleckstrin Homology Like Domain Family B Member 1</i>
PMS2	<i>Postmeiotic Segregation increased 2</i>
POT1	<i>Protection of telomerase 1</i>
RNIPP	Répertoire national d'identification des personnes physiques
RR	<i>Risk Ratio</i>
RTEL1	<i>Regulator of telomere elongation helicase 1</i>
SEARCH	<i>Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SNC	Système Nerveux Central
SNP	<i>Single Nucleotid Polymorphims</i>
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TP53	<i>Tumor Protein P53</i>
TSC1/2	<i>Tuberous Sclerosis 1/2</i>
TVO	Trouble Ventilatoire Obstructif
UCSF	Université de Californie à San Francisco
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde

I. INTRODUCTION

1. Tumeurs cérébrales

1) Définition et classification

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) correspondent à l'ensemble des dysplasies présentes dans le parenchyme intracrânien ou médullaire, et peuvent être primitives ou métastatiques. Les tumeurs métastatiques, principalement d'origine pulmonaire, mammaire, colorectale ou rénale, représentent plus de 50% des tumeurs du cerveau, et compliquent 20% des cancers en général (1). Les tumeurs primitives, qui dérivent de cellules présentes initialement dans le tissu cérébral, sont issues de :

- Cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes, cellules microgliales), type cellulaire le plus représenté au niveau cérébral, et impliqué dans la neurogenèse et la protection neuronale,
- Méninges : enveloppes protectrices du cerveau,
- Neurones : cellule nerveuse excitable, unité fonctionnelle de base du système nerveux.

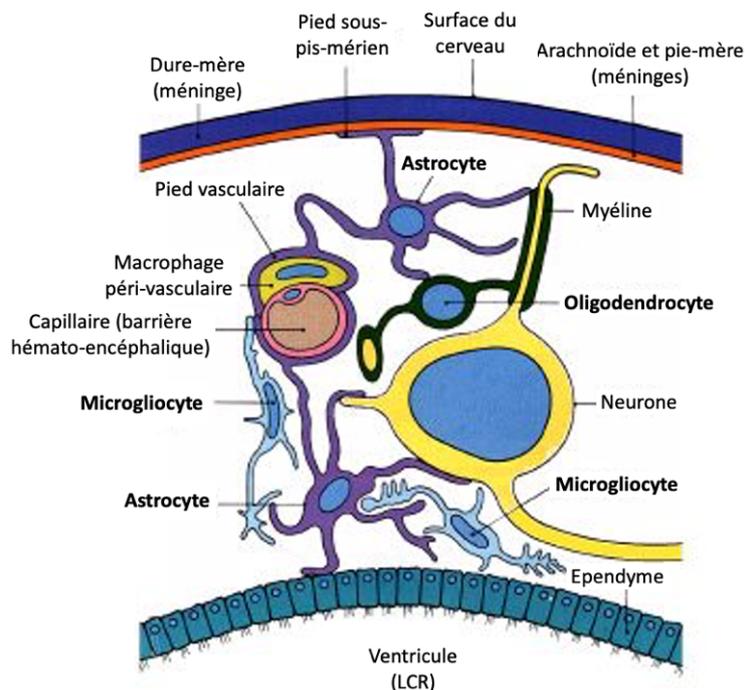


Figure 1 : Histologie du système nerveux central, D. Daubas - gersite

Parmi les tumeurs cérébrales primitives, on distingue par ordre de fréquence :

- Les méningiomes (40%)
- Les gliomes ou tumeurs neuro-épithéliales (30%)
- Les lymphomes, les neurinomes, les adénomes et autres tumeurs de la selle turcique.

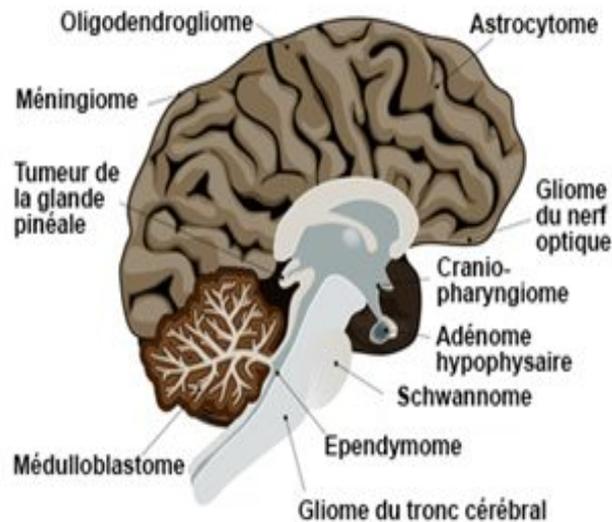


Figure 2 : Types de tumeurs cérébrales, L. Dsili

Jusqu'en 2016, la classification des tumeurs cérébrales était basée sur des données histologiques et immuno-histochimiques des tissus atteints. A partir de 2016, les avancées dans le domaine de la biologie moléculaire ont montré que plusieurs mutations (IDH, TERT, TP53, ATRX) ou délétion (1p/19q) étaient impliquées dans la survenue et la sévérité des gliomes. Ces données ont donc permis d'établir une nouvelle classification, avec plus de 200 tumeurs cérébrales différentes, et d'envisager une meilleure prise en charge thérapeutique adaptée au profil des tumeurs (2). Des algorithmes décisionnels ont été définis afin de faciliter les analyses des marqueurs et le diagnostic (3)

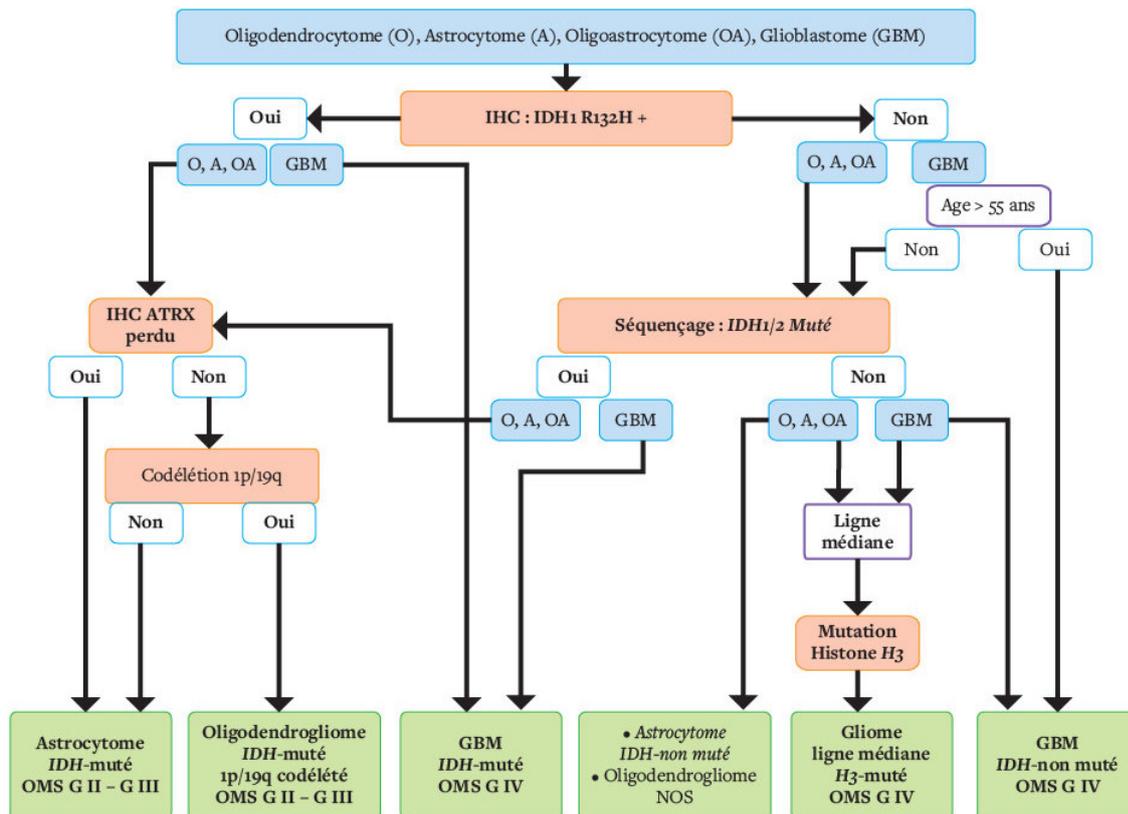


Figure 3 : Exemple d'algorithme utilisé pour le diagnostic des tumeurs gliales et grades respectifs, selon l'OMS 2016

Plus de la moitié des gliomes correspondent à des glioblastomes, tumeurs de haut grade (grade IV) et dont le pronostic est sombre, avec une espérance de vie de 12 à 18 mois, contre 5 ans à la guérison complète pour les méningiomes et autres gliomes (grades I à III). Toutes tumeurs confondues, le taux de survie à 5 ans est de 20% (4).

Le grade de la tumeur et le type de tissu primitif permettent également de codifier les tumeurs cérébrales, dans le cadre de classifications internationales, afin d'uniformiser les données en épidémiologie. Il existe deux classifications pour les tumeurs cérébrales :

- La 3^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O-3) avec un code à 5 chiffres selon le type histologique (premiers chiffres) et le degré de malignité (dernier chiffre) classé de 0 à 3 pour les tumeurs les plus sévères (par exemple 938x/3 pour les glioblastomes)
- La 10^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) avec un code alphanumérique à 3 ou 4 caractères selon la malignité (C pour les tumeurs malignes et D pour les tumeurs bénignes) et la localisation dans le SNC (C710 par exemple pour les glioblastomes cérébraux).

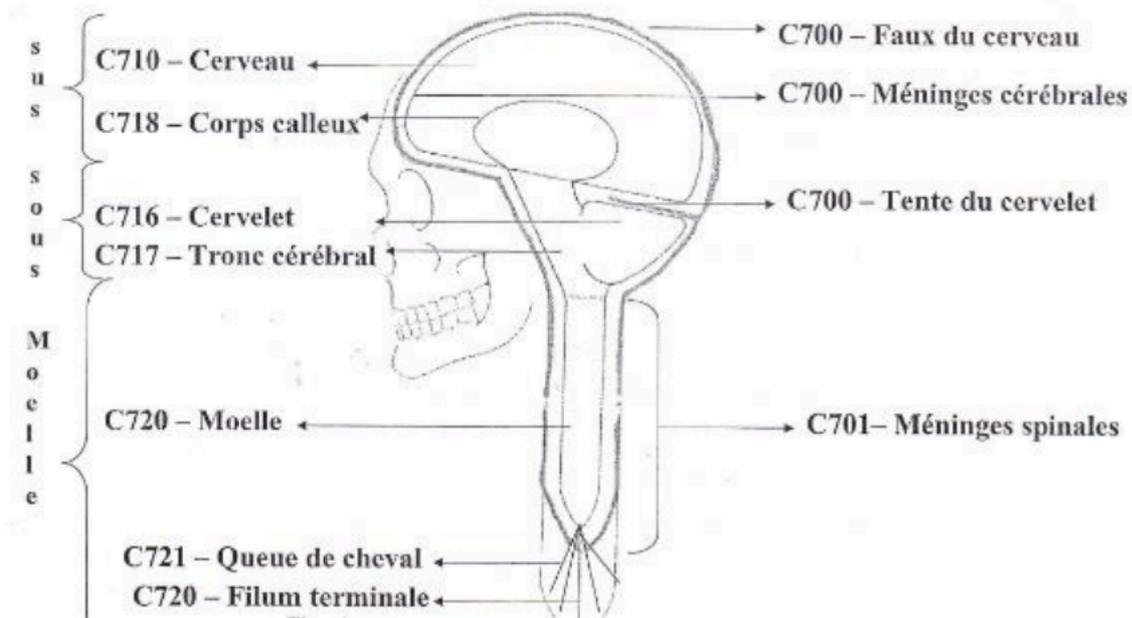


Figure 4 : Codage CIM 10 des tumeurs malignes du système nerveux central, Mathieu-Daudé et De Saxcé, 2019

2) Prise en charge médicale

Les tumeurs cérébrales sont généralement mises en évidence sur un point d'appel clinique : signes d'hypertension intracrânienne (caractérisée par des céphalées, des vomissements, une diplopie, ...), crise d'épilepsie (révélatrice d'une tumeur cérébrale sur trois), déficits focaux, syndrome confusionnel...

En cas de suspicion de tumeur cérébrale, la réalisation d'une IRM injectée est l'examen de choix pour caractériser la tumeur (localisation, orientation vers le type de tumeur, complications associées : engagement cérébral, hémorragie, hydrocéphalie, ...) et orienter la prise en charge thérapeutique. Elle permet également d'éliminer les diagnostics différentiels, à savoir abcès cérébral, tuberculose ou toxoplasmose, maladie inflammatoire (type sarcoïdose, sclérose en plaque, Behçet, ...).



Figure 5 : Astrocytome pilocytique (grade I).
IRM en séquence T1 injectée chez un patient de 22 ans présentant un syndrome d'hypertension intracrânienne

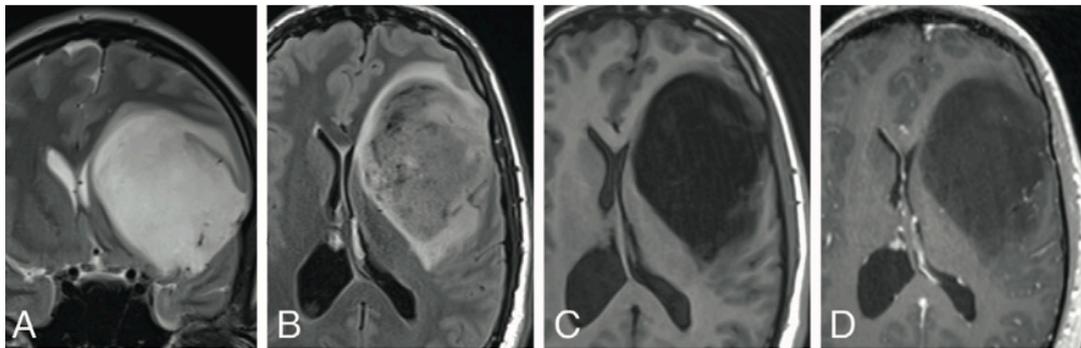


Figure 6 : Astrocytome diffus (grade II).
IRM en séquences T2 (A), FLAIR (B), T1 (C) et T1 injecté (D) chez un patient de 26 ans avec crises comitiales partielles

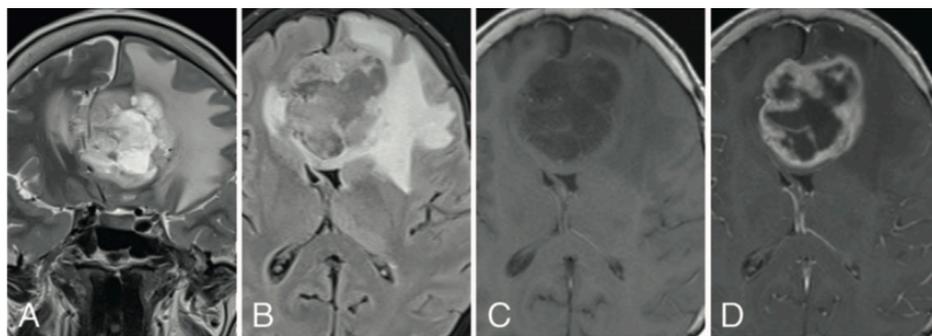


Figure 7 : Glioblastome (grade IV).
IRM en séquences T2 (A), FLAIR (B), T1 (C) et T1 injectée (D) chez une patiente de 67 ans, avec céphalées et troubles de la parole

La prise en charge thérapeutique est chirurgicale quand elle est possible, à visée curative ou seulement à visée palliative pour les tumeurs de haut grade, et ce afin de soulager les symptômes liés à sa compression, comme ceux liés à l'hypertension intracrânienne ou les déficits focaux.

Le traitement de référence des tumeurs malignes, après la chirurgie, est la radiothérapie. Elle peut être totale ou focale selon le type de tumeur cérébrale, précédée ou non de séances de chimiothérapie.

Enfin, il existe d'autres traitements comme les corticoïdes (anti-tumoral, mais aussi réducteur de l'œdème péri-tumoral, de l'hypertension intracrânienne, des déficits et des crises comitiales), les traitements antiépileptiques ou autres traitements symptomatiques (antidépresseurs, anxiolytiques, antalgiques, ...).

Tumeur	Traitement	Pronostic
Astrocytome pilocytique	Chirurgie	Grade I Guérison
Gliome diffus de bas grade 10% des gliomes	Chirurgie Radio-chimiothérapie si inopérable ou facteurs de mauvais pronostic	Grade II Variable selon le profil 5-10 ans
Gliome anaplasique 30% des gliomes	Chirurgie + radiothérapie focale +/- chimiothérapie (selon le profil moléculaire)	Grade III Variable selon le profil 2-10 ans (Si co-délétion 1p-19q : > 10 ans)
Glioblastome 60% des gliomes	Chirurgie + radiothérapie focale + chimiothérapie par Temozolomide	Grade IV 12-18 mois
Méningiome	Chirurgie	Guérison
Lymphome primitif du SNC	Chimiothérapie par Methotrexate +/- radiothérapie ou autogreffe	3-4 ans Guérison : 20-30%

Tableau 1 : Traitement et pronostic des tumeurs cérébrales, Collège des Enseignants de Neurologie, 2016

3) Épidémiologie

Les tumeurs cérébrales sont rares et représentent 2% du nombre total de cancers de l'adulte dans le monde (5). Leur incidence mondiale en 2016 est estimée à 4,6 cas par an pour 100 000 habitants (6), avec une augmentation de 17,3% entre 1990 et 2016. Le taux de mortalité est de 3,24 pour 100 000 habitants/an, sans variation significative depuis 1990.

Des disparités importantes sont observables entre les pays, les pays nordiques enregistrant les taux les plus élevés (avec plus de 20 cas pour 100 000 habitants en Islande). Ces données ont été obtenues grâce à la compilation des données d'incidence des registres nationaux par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Les disparités s'expliquent en partie les différences dans la définition des tumeurs enregistrées (certains registres n'incluent pas les tumeurs bénignes).

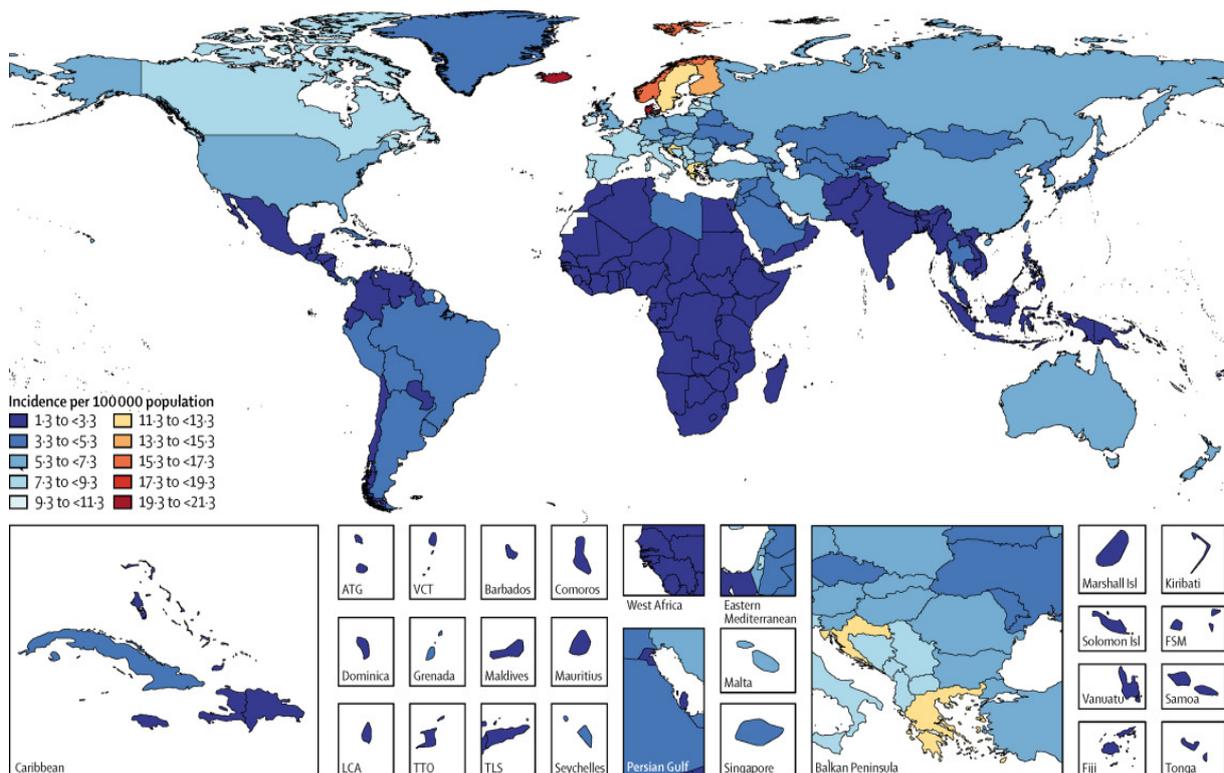


Figure 8 : Incidence des tumeurs du système nerveux central pour 100 000 habitants en 2016, Patel et al, 2019

Malgré l'utilisation de classifications internationales, le recueil des données épidémiologiques est complexe, d'une part car les tumeurs cérébrales sont rares et hétérogènes, et d'autre part car l'accès au soin et à l'imagerie est inégal d'un pays à l'autre.

Aux États-Unis, un important dispositif de recueil de données d'incidence, couvrant l'ensemble de la population américaine, a été mis en place (CBTRUS pour *Central Brain Tumor Registry of the United States*) en collaboration avec les centres pour le contrôle des maladies et l'Institut

National du Cancer. Entre 2013 et 2017, l'incidence cumulée a été estimée à 23,8 cas pour 100 000 habitants, avec un taux plus important chez les femmes (26,3 versus 21 chez les hommes) (7). Dans ce registre, les méningiomes représentent 40% des tumeurs du SNC, et les gliomes 35%.

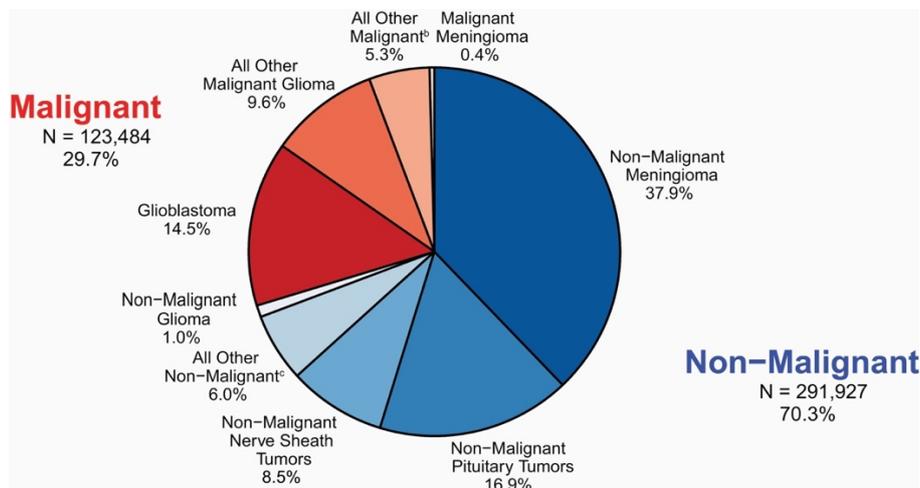


Figure 9 : Distribution des tumeurs cérébrales par type histologique, Ostrom et al, 2020

En France, les données d'incidence sont issues des registres généraux et spécialisés des cancers, coordonnés par le réseau FRANCIM (FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité) depuis 1991. Douze registres généraux, couvrant certaines zones géographiques, et douze registres spécialisés, par types de cancers ou populations particulières, existent en France, et couvrent 10 à 15% de la population générale. Les données de mortalité sont issues du Centre d'épidémiologie sur les causes médicale de Décès (CépiDC).

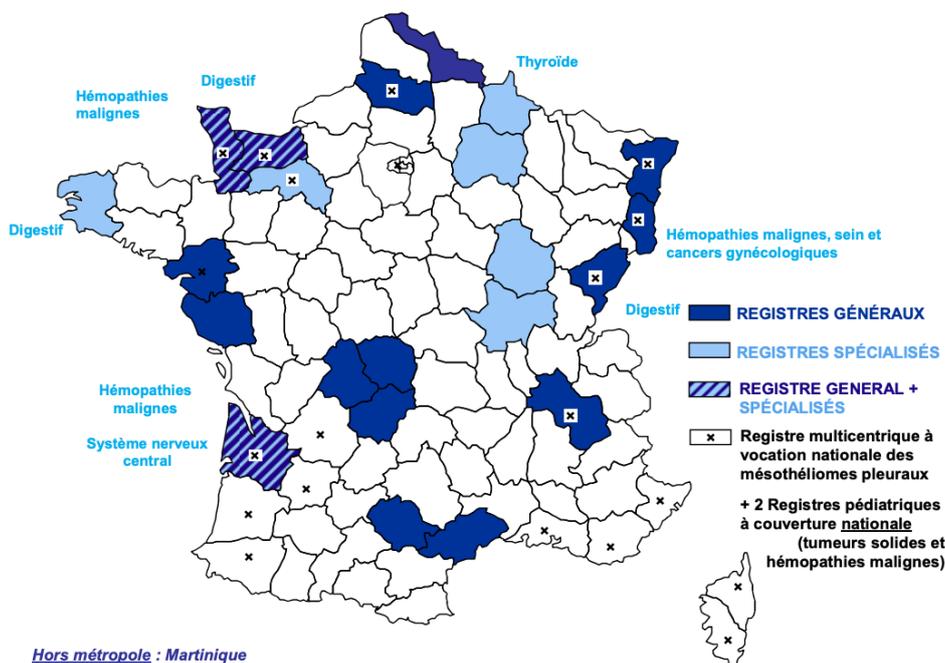


Figure 10 : Registres généraux et spécialisés des Cancers en France, FRANCIM

Un registre général des cancers a été créé en 2005 par l'équipe EPICENE, Centre INSERM U1219.

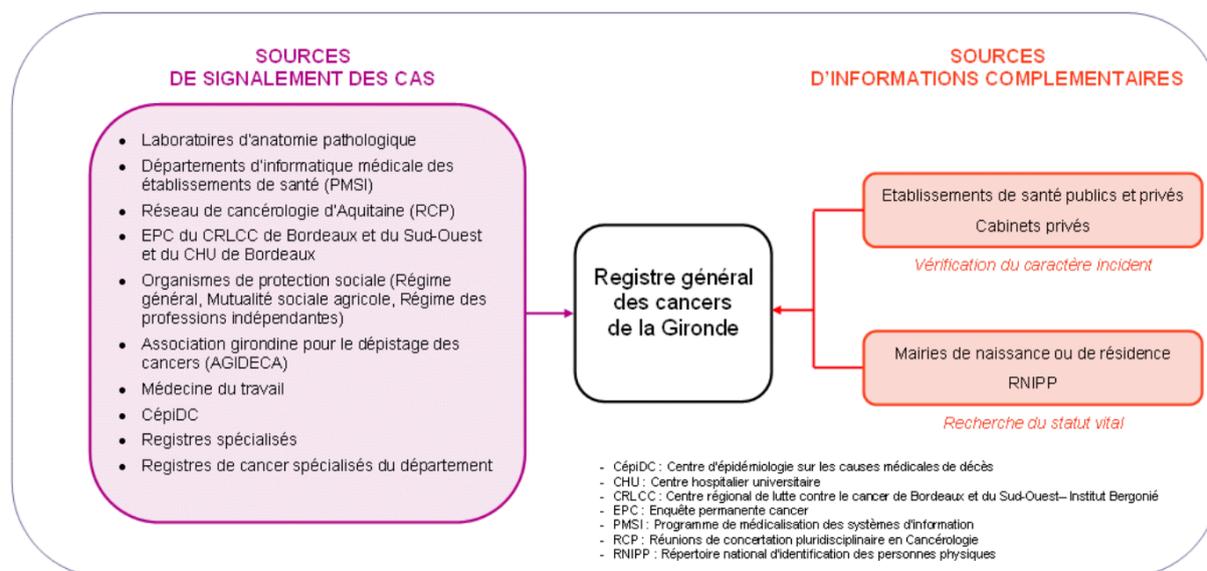


Figure 11 : circuit de l'information au sein du Registre Général des Cancers de la Gironde, EPICENE –INSERM U1219

De plus, un registre spécifique a été mis en place en 1999 en Gironde et enregistre tous les cas de tumeurs cérébrales et médullaires, bénignes et malignes, survenant en Gironde. Ce registre, unique en France pour ce type de tumeurs, a permis l'enregistrement de plus de 6 000 tumeurs du système nerveux central entre 2000 et 2017.

Les résultats par type histologique sont comparables à ceux du CBTRUS, les méningiomes et les gliomes représentant respectivement 41 et 35% des tumeurs du SNC enregistrées en Gironde.

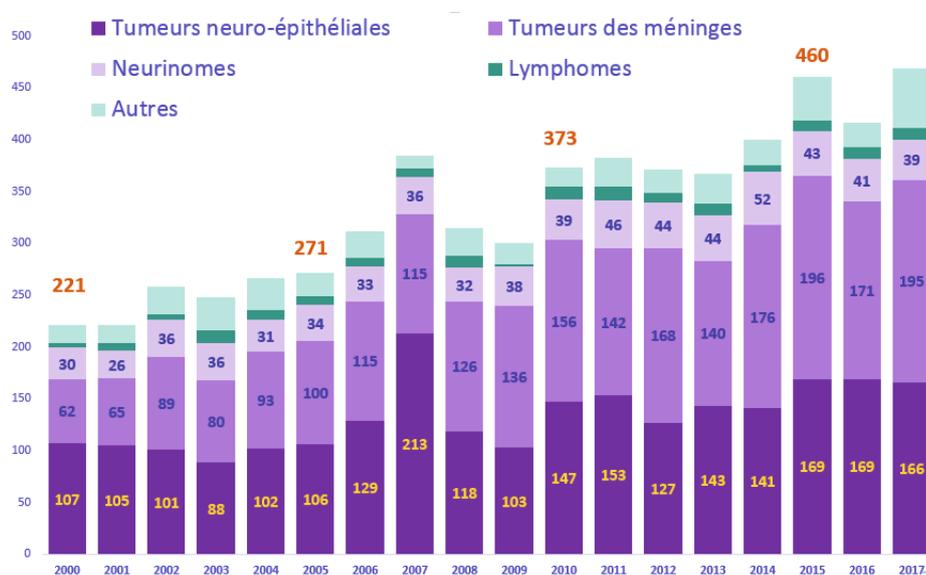


Figure 12 : Évolution du nombre de tumeurs cérébrales par sexe en Gironde entre 2000 et 2017

Ces données françaises ont confirmé l'augmentation de leur incidence au cours des vingt dernières années (8). Au-delà des progrès de dépistage et de l'âge vieillissant de la population, cette augmentation pourrait être expliquée par l'exposition à des facteurs professionnels et environnementaux, tels que les pesticides. Les études ont notamment montré un excès de risque de tumeurs du système nerveux central chez les agriculteurs exposés aux pesticides. Une étude menée en Gironde a montré un doublement de risque chez les grands utilisateurs de pesticides (OR = 2,16 (IC : 1,10- 4,23)) (9).

Afin d'étudier la santé en milieu agricole, et notamment la survenue de cancers, l'étude de cohorte AGRICAN (pour AGRiculture et CANcer) a été mise en place en 2005 en incluant des affiliés de la Mutualité Sociale Agricole (la MSA, système de protection sociale de tous les exploitants et les salariés agricoles français). Il s'agit de la plus grande étude conduite dans le monde sur les cancers et les expositions chez les professionnels de l'agriculture et des secteurs connexes (espaces verts, forêts, tertiaire, ...). Les participants ont été inclus sur les critères suivants : être affilié au régime agricole adulte en 2004 (tous statuts confondus : salariés, non salariés, actifs, retraités), avoir cotisé au moins 3 ans, résidé dans un des 11 départements suivants : Somme, Manche, Loire-Atlantique, Vendée, Gironde, Tarn, Isère, Doubs, Cote d'or, Haut et Bas-Rhin, et répondre au questionnaire d'inclusion. Ce questionnaire portait sur leurs activités professionnelles (types de cultures, types d'élevage, type de tâches, utilisation de pesticides, ...), leurs habitudes de vie (alcool, tabac, alimentation), leurs antécédents médicaux (basé sur 15 pathologies type cancers, allergies, maladies neurodégénératives,...),

AGRICAN a inclus, entre 2005 et 2007, plus de 180 000 participants issus de 11 départements français.

A partir de l'inclusion, les participants sont suivis de manière indirecte, par croisement répété avec les registres de cancers (réseau FRANCIM) et de décès (répertoire national d'identification des personnes physiques et CépiDC = centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), et de manière directe par des questionnaires de suivi sur les activités agricoles et les habitudes de vie.

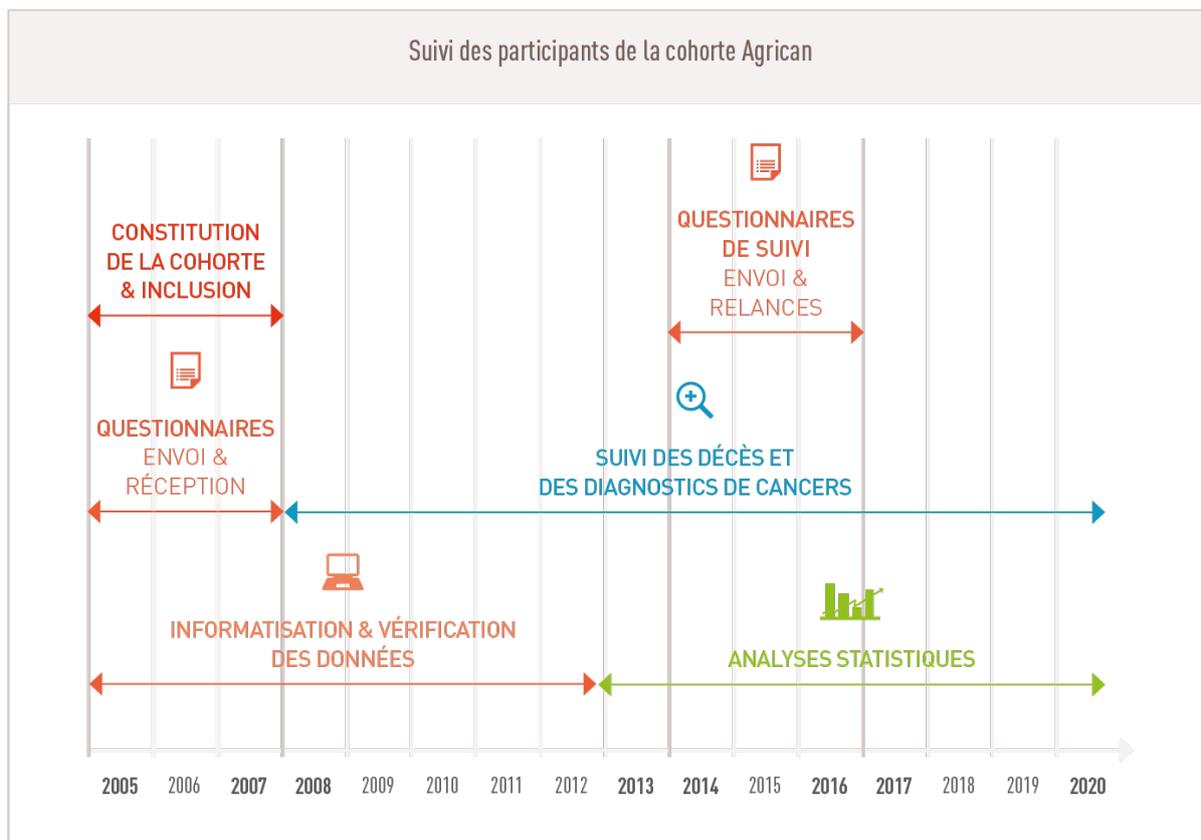


Figure 13 : Constitution et suivi de la cohorte AGRICAN, Inserm, 2018

Cette cohorte a mis en évidence une augmentation du risque de tumeurs du SNC chez les agriculteurs exposés aux pesticides (10). Elle a produit des données originales sur les types de cultures et d'élevages spécifiquement associés à la survenue des tumeurs cérébrales (11,12), notamment le pois fourrager ou/et la culture de féveroles, les betteraves et les pommes de terre. Enfin, elle a permis de montrer des associations fortes avec certains types de pesticides de la famille des carbamates (carbamates et thiocarbamates insecticides, dithiocarbamates fongicides) (12,13).

4) Étiologies

a) Facteurs de risque

Hormis l'âge et du sexe, seuls deux autres types de facteurs de risque sont aujourd'hui avérés : les facteurs génétiques et les rayonnements ionisants (14). D'autres facteurs sont suspectés, comme les pesticides ou les rayonnements non ionisants, mais les études sont fréquemment limitées en puissance, du fait de l'hétérogénéité histologique et de la faible prévalence des tumeurs du SNC.

Age et sexe : L'incidence augmente avec l'âge (4), excepté pour le médulloblastome, dont la majorité des cas surviennent avant l'âge de 10 ans (40% avant 5 ans et 75% avant 10 ans) (15), et varie selon le sexe.

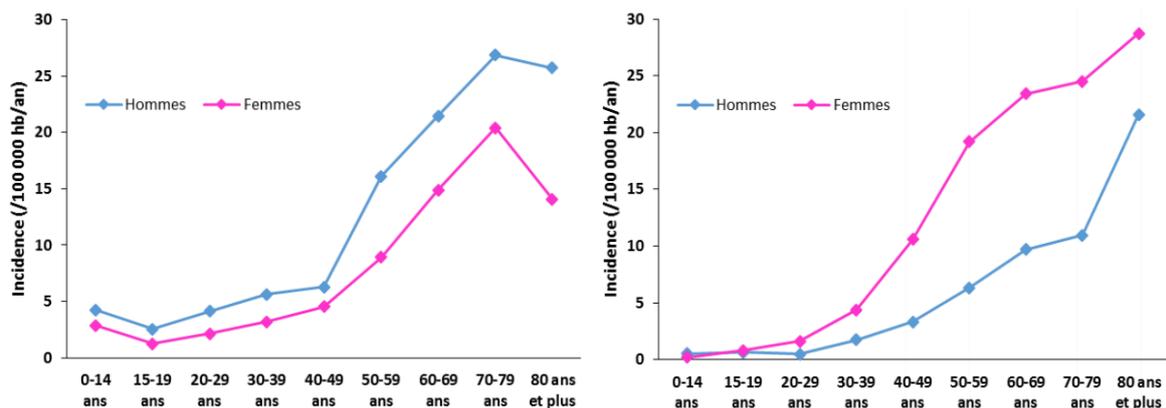


Figure 14 : Incidence des tumeurs cérébrales (neuro-épithéliales à gauche, et méningiomes à droite) en fonction de l'âge et du sexe

De plus, les tumeurs neuro-épithéliales sont plus fréquentes chez l'homme (ratio de 1,6 pour les glioblastomes) (7), à l'inverse des méningiomes, dont 70% des cas sont féminins (16,17).

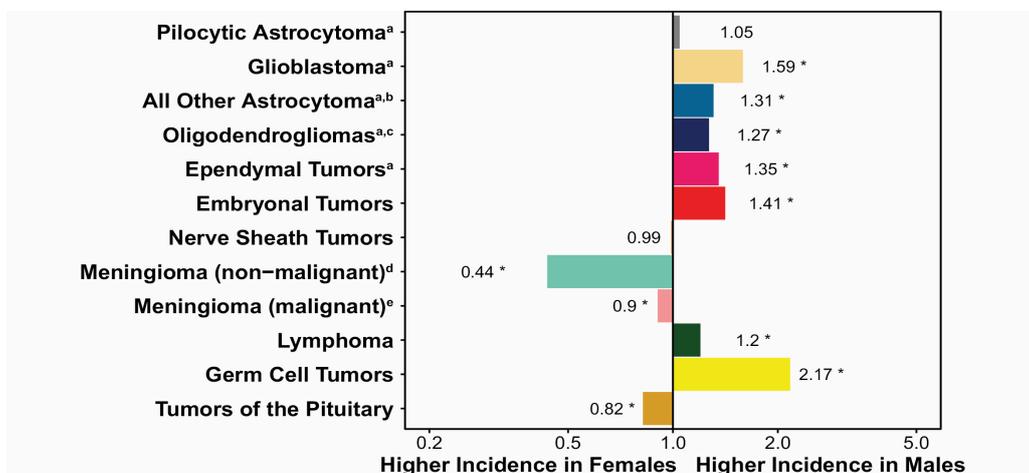


Figure 15 : Différence d'incidence pour les tumeurs cérébrales entre les 2 sexes, par type histologique, Ostrom, 2020

Parmi les hypothèses pouvant expliquer ces différences, des mécanismes hormonaux et/ou génétiques ont été évoqués. En effet ce sex-ratio est plus marqué durant la période d'activité ovarienne (18), D'autre part les études génétiques ont permis l'identification de régions chromosomiques associées aux tumeurs cérébrales différentes entre les deux sexes (19).

Polymorphismes génétiques : Les études ont montré qu'une part du déterminisme des tumeurs cérébrales était génétique. Cinq pour cent des gliomes correspondent à des formes familiales (20), notamment dans un contexte syndromique, c'est-à-dire combinant plusieurs pathologies. Parmi elles, le syndrome de *Li-Fraumeni*, qui prédispose aux cancers des tissus mous (cancers du sein, sarcomes, tumeurs cérébrales et corticosurrénales), est le plus fréquent, devant les neurofibromatoses responsables de tumeurs bénignes du système nerveux (neurofibromes, gliomes cérébraux et du nerf optique). Les gènes responsables de ces maladies autosomiques dominantes, identifiés depuis les années 90, sont respectivement TP53, facteur de transcription régulant la mitose et la mort cellulaire programmée, et NF1/2, suppresseurs de tumeurs.

Au total, près d'une dizaine de maladies génétiques à pénétrance importante ont été identifiées (20). De ce fait, les apparentés d'un individu atteint sont fortement prédisposés à la survenue d'une tumeur.

Syndrome	Gène	Manifestations cliniques	Tumeurs cérébrales
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53 (tumor protein P53)	Prédisposition aux cancers	
Neurofibromatose 1	NF1 (Neurofibromine 1)	Neurofibromes, schwannomes, taches café-au-lait	Astrocytomes, gliomes du nerf optique
Neurofibromatose 2	NF2 (Neurofibromine 2)	Neurinomes de l'acoustique, méningiomes, neurofibromes, atteintes oculaires	Ependymomes
Sclérose Tubéreuse de Bourneville	TSC1, TSC2 (Tuberous sclerosis 1/2)	Tumeurs bénignes multiples	Astrocytomes à cellules géantes
Syndrome de Lynch	MSH2, MSH6 (mutS homolog 1/6), MLH1 (mutL homolog 1), PMS2 (postmeiotic segregation increased 2)	Prédisposition aux cancers gastro-intestinaux, endométriaux, et autres	Gliomes, glioblastomes
Syndrome mélanome-tumeurs du système nerveux	CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Prédisposition aux mélanomes et aux tumeurs malignes du système nerveux	Gliomes
Maladie d'Ollier, syndrome de Maffucci	IDH1, IDH2 (isocitrate dehydrogenase 1/2)	Tumeurs bénignes intraosseuses cartilagineuses prédisposition aux cancers	Gliomes
	POT 1 (protection of telomeres 1)	Formes familiales de mélanomes	Oligodendrocytomes

Tableau 2 : Maladies génétiques syndromiques associées aux tumeurs cérébrales, Rice et al, 2015

Depuis les années 2000, l'émergence des études d'association pan-génomiques (GWAS ou *Genome-Wide Association Studies*) a permis l'identification de nouveaux polymorphismes génétiques sans *a priori* et à l'échelle du génome. Une trentaine de régions chromosomiques

impliquées dans le déterminisme des gliomes ont ainsi été identifiées (21–24). Les gènes identifiés sont principalement impliqués dans la réparation de l'ADN, l'apoptose cellulaire, l'activité anti-tumorale, ou la régulation de la longueur des télomères. La région la plus significative a été identifiée sur le bras long de chromosome 8 (8q24.21), et est associée à un risque multiplié par 6 chez les porteurs de mutations des gènes IDH1 et 2 (isocitrate dehydrogénase 1/2), codant pour des enzymes intervenant dans le cycle de Krebs et la défense contre le stress oxydant. Les mutations sur les autres régions chromosomiques augmentent le risque de gliomes de 20 à 40% (20). En parallèle, des études gène-candidat ont été réalisées à partir de certains gènes dont les fonctions sont connues et peuvent être impliquées dans la survenue de gliomes (gènes de réparation de l'ADN (25), apoptose et contrôle du cycle cellulaire (26), métabolisme des folates (27)). Cependant ces études n'ont mis en évidence que des associations modestes. Ces résultats laissent suggérer que le risque génétique de survenue des tumeurs cérébrales est expliqué par une combinaison de polymorphismes communs aux effets modestes (plutôt que des effets forts d'allèles majeurs) et des interactions possibles avec des facteurs extrinsèques.

Rayonnements ionisants : Le rayonnement est une émission d'énergie, il est dit ionisant s'il est suffisamment important pour transformer les atomes en ions (gain ou perte d'électrons). Les principales sources d'exposition sont médicales (liées aux radiothérapies tumorales et à l'imagerie), naturelles (radon, principalement - gaz naturel issu de la croûte terrestre et cosmique) et professionnelles (personnel naviguant, professionnels de santé et de la recherche) (28) .

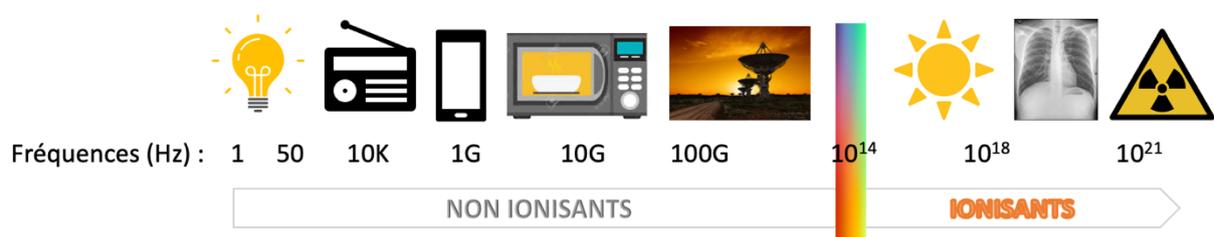


Figure 16 : Classification des rayonnements ionisants et non ionisants selon leur fréquence, IRSN, 2019

Les rayonnements ionisants entraînent une cassure de l'ADN, engendrant des effets délétères sur la santé qui peuvent se révéler plusieurs dizaines d'années après l'exposition. Ils sont classés cancérogènes avérés pour l'homme (groupe 1 du CIRC) (29) et sont à ce jour le seul facteur de risque exogène certain pour les tumeurs cérébrales (30). Des résultats non significatifs avaient été identifiés dans une étude portant sur 2 000 survivants de la bombe atomique de 1945 au Japon, en fonction de la dose de radiation (31). Un risque multiplié par 2,6 (IC : 0,8-8,6) a été mis en évidence dans un groupe d'Israéliens traités par radiation

(1,5Gy) pour des tumeurs après 40 ans de suivi (32). Enfin, des risques multipliés par 6,8 (IC : 1,5-30) (33) et 2,8 (IC : 1,3-6) (34) ont été montrés dans deux études portant sur des enfants traités par radiothérapie pour des leucémies et ayant développé des tumeurs cérébrales secondaires.

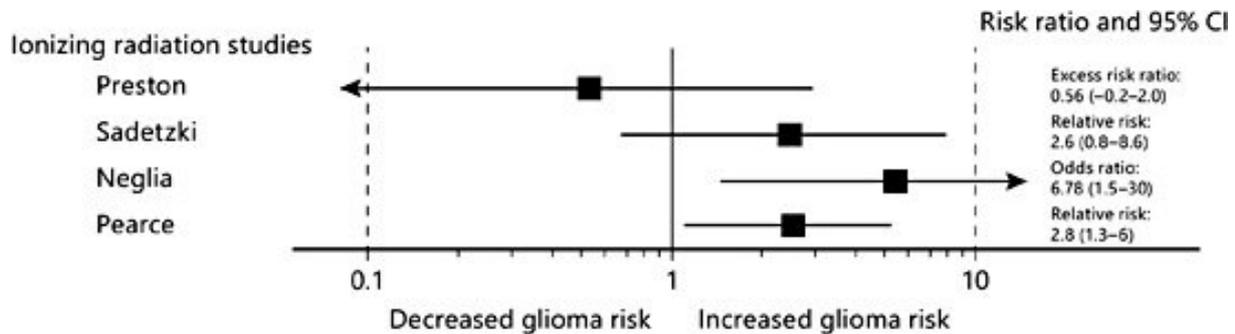


Figure 17 : Tumeurs cérébrales et rayonnements ionisants : principales études épidémiologiques, Ostrom, 2017

Rayonnements non ionisants : Le téléphone portable et les lignes à haute tension (hautes et basses fréquences, respectivement) sont également suspectés. Elles sont classées carcinogènes possibles (groupe 2B) par le CIRC depuis 2011. L'étude cas-témoins multicentrique INTERPHONE, publiée en 2010, n'avait pas montré d'augmentation claire du risque de développer un gliome ou un méningiome après 10 ans d'utilisation du téléphone portable (OR = 0,98 (IC : 0,76-1,26) et OR = 0,83 (0,61-1,14), respectivement), sauf chez les très grands utilisateurs (< 1640 h) dans le cas des gliomes (OR = 1,4 (IC : 1,03-1,89) (35). Par la suite, deux grandes études de cohortes ont été réalisées au Danemark (3,8 millions de personnes suivies) (36), et au Royaume-Uni (1,3 million de femmes suivies) (37), et n'ont pas retrouvé d'association entre la survenue de tumeurs cérébrales et la souscription à un forfait téléphonique, ou à l'utilisation du téléphone portable (OR = 1 (IC : 0,6-2) et 0,8 (IC : 0,5-1,1) respectivement). Dans une étude cas-témoin suédoise (593 cas et 1368 témoins), le risque est multiplié par 1,6 (IC : 0,996-2,7) chez les utilisateurs de téléphone portable, et par 3 pour une utilisation supérieure à 2 736 h (OR = 2,8 (IC : 1,6-4,8) (38). En France, l'étude cas-témoins CEREPHY menée en Gironde a montré un risque augmenté de survenue de gliomes et de méningiomes chez les grands utilisateurs de téléphones portables (896 h au moins) (OR=2,89 (IC : 1,41-5,93) et OR=2,57 (IC : 1,02-6,44), respectivement). Le risque de gliome était également élevé (OR=2,1 (IC : 1,03-4,31)) pour un nombre d'appels importants (plus de 18 360 appels) (39).

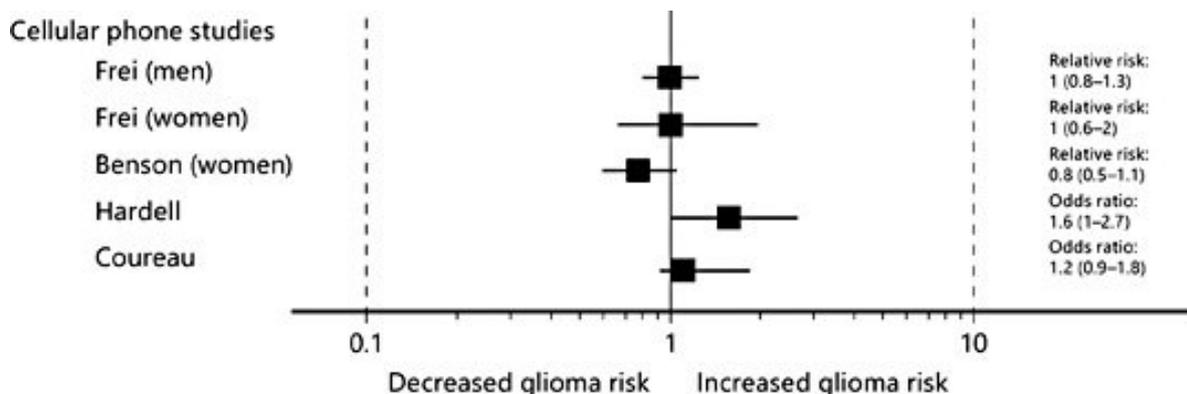


Figure 18 : Tumeurs cérébrales et téléphone portable : principales études épidémiologiques, Ostrom, 2017

Pesticides : L'association entre exposition aux pesticides et tumeurs du SNC a fait l'objet de nombreuses études (40). Les premières études, datant des années 90, ont d'abord montré un excès de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs (41,42) sans tenir compte spécifiquement de l'exposition aux pesticides. Une dizaine d'études a ensuite exploré le lien entre pesticides et tumeurs cérébrales, mais les niveaux de preuves restaient limités (43). A partir des années 2000, des études cas-témoins de grande ampleur ont été réalisées, avec des divergences dans les résultats, montrant soit une absence d'association (44), soit des tendances positives non significatives (45–47). En s'intéressant aux liens entre tumeurs cérébrales et tâches ou classes de pesticides spécifiques, des associations significatives ont cependant été mises en évidence dans certaines études (utilisation des pesticides sans lavage des mains (OR = 3,08 (IC : 1,78-5,34), sans changement de vêtement après application (2,84 (IC : 1,04-7,78)) (48). Une augmentation du risque de survenue de méningiomes a également été montrée chez les utilisateurs d'herbicides (OR = 2.4 (IC : 1,4-4,3) (49)). En France, l'étude cas-témoins CEREPHY, menée en Gironde à partir des données du registre des tumeurs cérébrales, a montré un risque multiplié par 2 de développer une tumeur cérébrale, et un risque multiplié par 3 de survenue de gliomes lors de l'exposition cumulée aux pesticides (OR = 2,16 (IC : 1,1-4,23) et 3,21 (IC : 1,13-9,11), respectivement) (50). L'étude CERENAT (51), étude cas-témoins mise en place en 2004, montre également un risque plus élevé de 11% de décès par tumeur cérébrale en France pour les expositions viticoles, et un risque multiplié par 3 chez les agriculteurs exposés depuis plus de 10 ans (52). Récemment, les données de l'étude de cohorte AGRICAN ont apporté des informations précieuses sur les types de cultures et de pesticides les plus associés à la survenue de tumeurs. D'une part, elles ont permis de confirmer les associations entre expositions aux pesticides et survenue de tumeurs du SNC tous types confondus (RR = 1,84 IC : 1,17-2,91), ou gliomes spécifiquement (RR=1,89 (IC : 1,03-3,47) (10), d'autre part des associations avec des types de cultures spécifiques ont été mises en évidence, notamment le pois fourrager ou/et la culture de féveroles, les betteraves et les pommes de terre. Enfin, les analyses menées précisément sur la famille des carbamates

ont montré des associations fortes avec certaines matières actives, à savoir certains carbamates et thiocarbamates insecticides (carbaryl, fenoxycarbe, pyrimicarbe, thiodicarbe, asulam, chlorpropham, diallate, triallate, ...) et quelques dithiocarbamates fongicides (benthiavalicarbe, iprovalicarbe, mancozèbe, manèbe, metirame, propinèbe) (12,13).

Dérivés N-nitrosés : suspectés pour être impliqués dans la survenue des tumeurs cérébrales (40), ils sont classés cancérigènes probables par le CIRC (groupe 2A), voire certains pour des molécules comme le N-nitrosornicotine. Les principales sources d'expositions sont digestives et respiratoires. Ils sont essentiellement présents dans l'alimentation, comme par exemple les N-nitrosamines (molécules contenant un groupe nitrite ou nitrate transformé en groupe nitroso- (NO)). Le nitrite de sodium est notamment utilisé en additif alimentaire dans les charcuteries.

Les nitrosamines sont également présents dans les fumées de tabac et l'industrie (combustion du gasoil dans les moteurs diesel, industrie du caoutchouc, fonderies, tanneries, tirs de fusées,...). Pour le tabac, une étude de cohorte de 9 millions de personnes, suivies pendant 20 ans et sans antécédent de cancer à l'inclusion, a montré que les fumeurs avaient 20% de risque de plus que les non-fumeurs de développer un gliome (IC : 1,13-1,32), et que ce risque augmentait avec le nombre de paquet-année (53). Cependant, aucune association n'a été retrouvée dans des méta-analyses pour les gliomes (7 études cas-témoins, et 19 études cas-témoins et 6 études de cohortes, respectivement, (54,55)) ou pour les méningiomes (7 études cas-témoins et 2 études de cohortes (OR = 0,95 (IC : 0,87-1,05)) (56)). De plus, aucune corrélation n'a été retrouvée entre la consommation de viande rouge et le risque de gliomes dans deux études de cohortes (290 000 participants (RR = 0,92 (0,48-1,77)) (57) et 550 000 participants (RR = 1,05 (0,8-1,37)) (58) et une étude cas-témoins internationale (1 185 cas de tumeurs cérébrales, OR = 0,9 (0,7-1,2) (59))

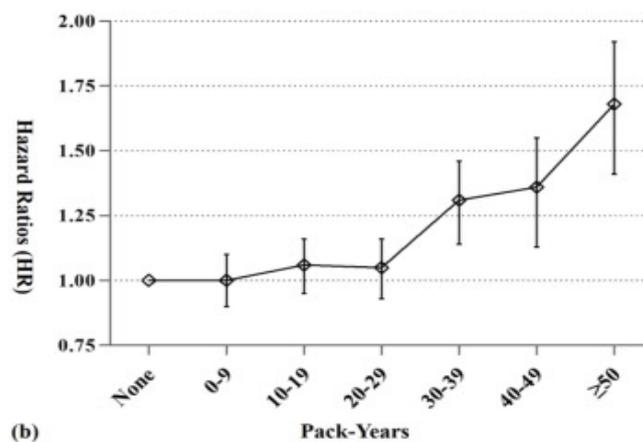


Figure 19: Risque de développer un gliome selon le nombre de paquets-année, Ahn et al, 2020

Métaux : Le plomb est suspecté pour être associé à la survenue des tumeurs cérébrales. Classé potentiellement cancérigène pour l'homme (groupe 2B selon le CIRC), il est neurotoxique chez l'enfant, associé à un retard du développement cérébral (60), et chez l'adulte, identifié comme facteurs de risque dans les pathologies neurodégénératives type Parkinson ou Alzheimer (61). Une méta-analyse récente, incluant 18 études épidémiologiques dont 12 études de cohortes, a conclu à un *odds ratio* significatif de 1,13 (IC : 1,04-1,25) en tenant compte des études portant sur les tumeurs cérébrales malignes (et OR=1,1 (IC : 0,95-1,29) pour toutes tumeurs cérébrales confondues) (62). A l'inverse, une étude récente multicentrique portant sur 1800 cas de gliomes n'a pas retrouvé d'association avec d'autres métaux comme le cadmium, le nickel, le chrome ou le fer (63).

D'autres facteurs extrinsèques, comme l'alimentation, pourraient être impliqués mais les résultats restent contradictoires, notamment entre les gliomes et les méningiomes (64) et d'autres études sont nécessaires pour explorer les associations (14,65). Les études récentes ne montrent pas d'influence de l'alcool sur les gliomes (méta-analyse de 19 études : 4 cohortes et 15 cas-témoins (66)), mais un effet protecteur possible du café, du thé, des fruits et légumes et du poisson (67).

Récemment, l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a alerté sur le sur-risque de méningiomes lors de l'utilisation d'acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques), progestatifs utilisés dans le traitement de la ménopause et des troubles des cycles menstruels. Le risque de survenue de méningiome est multiplié par 3,3 et 3,4 chez les femmes traitées plus de 6 mois par l'une de ces molécules, et par 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement. Ces résultats sont issus de l'étude de cohorte EPI-PHARE (Épidémiologie des produits de santé), réalisée à partir des données nationales de remboursement de l'Assurance Maladie sur 1,8 et 1,5 millions de femmes entre 2007 et 2018 (68). Cette même étude avait également montré un sur-risque de chirurgie pour méningiome chez les patientes traitées par fortes doses d'acétate de cyproterone, un progestatif indiqué dans le traitement de l'hyperandrogénisme.

c) Facteurs protecteurs

A l'inverse, le terrain atopique et les antécédents d'allergies semblent diminuer le risque de développer une tumeur cérébrale. Une cinquantaine d'études épidémiologiques ont été réalisées sur cette question, principalement de type cas-témoins, et les résultats tendent vers un effet protecteur des allergies, avec une diminution de 30 à 40% selon les études, plus significatif pour les gliomes que pour les méningiomes. Ces études seront détaillées dans la 3ème partie de l'introduction de la thèse.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer les mécanismes sous-jacents liés à cette relation inverse (70). La première hypothèse est celle de l'hyperstimulation du système immunitaire, présente chez les personnes allergiques, et qui favorise la destruction des cellules tumorales, cellules du soi altéré reconnues et éliminées par l'organisme (71–73), encore appelé phénomène d'« immunosurveillance ». La deuxième hypothèse est une réaction croisée des anticorps spécifiques des allergies, les immunoglobulines E ou IgE, qui seraient capables de détruire les cellules tumorales (74,75). Enfin, la troisième hypothèse concerne l'élimination par l'organisme des xénobiotiques, agents exogènes toxiques associés à la survenue des tumeurs (pesticides par exemple), élimination qui serait favorisée par l'environnement inflammatoire allergique (76,77).

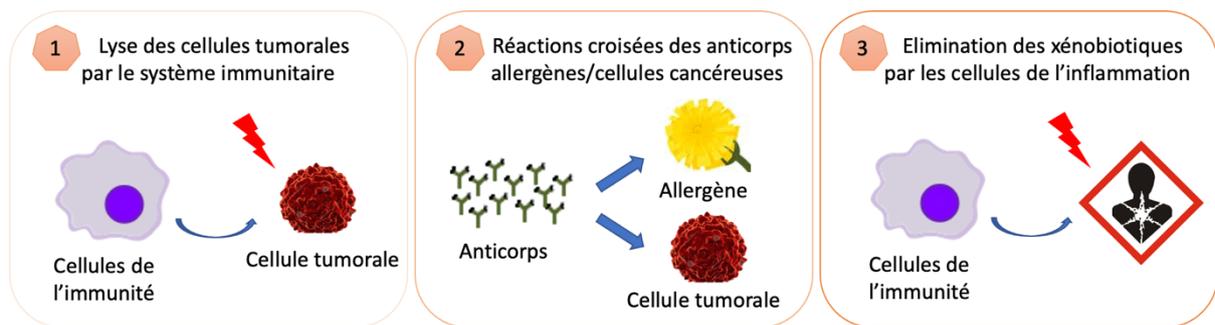


Figure 20 : Hypothèses des mécanismes de protection des allergies dans la survenue des tumeurs cérébrales

Des associations inverses ont également été mises en évidence pour d'autres types de cancers, comme les hémopathies malignes (hors lymphomes), les cancers gastro-œsophagiens, le cancer de la vessie, le cancer du pancréas dans plusieurs études cas-témoins (et non dans les études de cohortes) (78). A l'inverse, des corrélations positives ont été mis en évidence entre le cancer du poumon et l'asthme.

Le système immunitaire est un ensemble de mécanismes complexes de lutte contre les agents pathogènes et les cellules altérées de l'organisme, faisant intervenir de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires, dont les rôles sont imbriqués. Des dysfonctionnements du système immunitaire, notamment une stimulation exacerbée, peuvent être responsables d'hypersensibilités allergiques ou de maladies auto-immunes.

2. Système immunitaire

Le système immunitaire correspond au système de défense de l'organisme contre le « non-soi » ou le « soi altéré » tel que les cellules cancéreuses. Une première ligne de défense non spécifique intervient quelques heures après l'infection : la réponse immunitaire innée. En cas d'échec, un système de défense plus élaboré, spécifique et doué de mémoire, prend le relai : il s'agit de la réponse immunitaire adaptative (79).

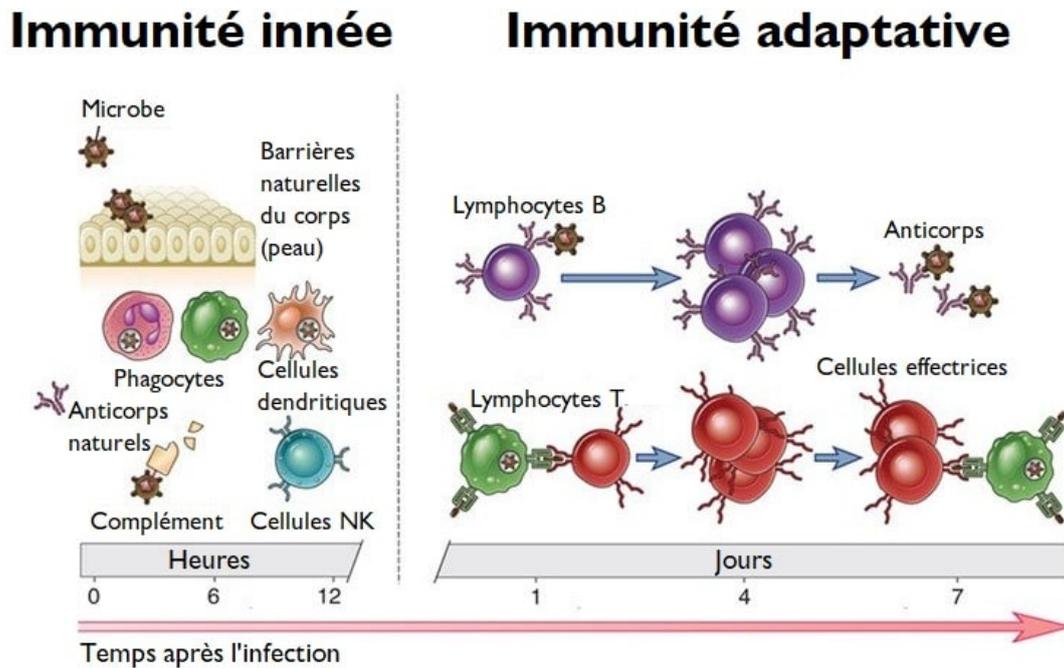


Figure 21 : Immunité innée et immunité adaptative : acteurs et délais

Ces deux réponses font intervenir de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires, tous issus de cellules souches hématopoïétiques, naissant dans la moëlle osseuse. Les cellules de la lignée myéloïde sont principalement impliquées dans la réponse innée (phagocytose, réaction inflammatoire), alors que la réponse acquise est initiée par la présentation des antigènes par les cellules dendritiques aux autres cellules immunitaires. Les cellules de la lignée lymphoïde sont représentées par les *natural killers*, cellules cytotoxiques de la réponse innée, et les lymphocytes T (car maturation dans le Thymus) et B (maturation dans la moëlle osseuse, et dans la Bourse de Fabricius chez les oiseaux), principaux acteurs de la réponse adaptative.

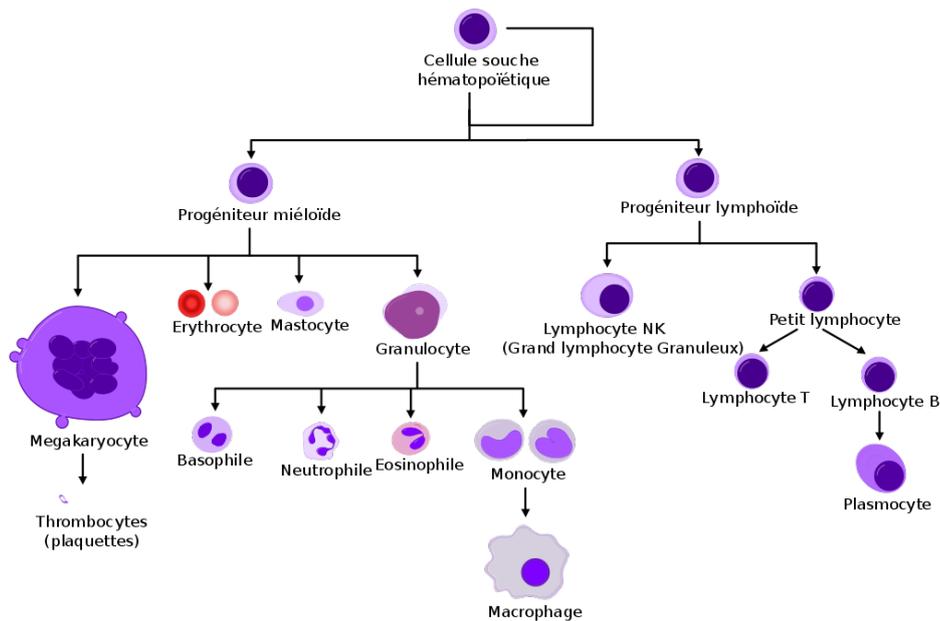


Figure 22 : Modèle simplifié de l'hématopoïèse, Rad, 2009

1) La réponse immunitaire innée

Le premier mécanisme de défense de la réponse immunitaire innée est la barrière physico-chimique, faisant intervenir la peau (couche cornée, sébum, pH, lysozyme) et les muqueuses (sécrétions, mucus, cils, enzymes protéolytiques, péristaltisme intestinal, flore commensale). En cas d'échec, l'élément représentant un danger pour l'organisme va être reconnu par les cellules de l'organisme, entraînant initialement l'activation de la phagocytose et la réaction inflammatoire, et dans un deuxième temps l'initiation de la réponse adaptative (80).

a) La phagocytose

La phagocytose correspond à la reconnaissance et à la destruction des pathogènes par les phagocytes (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires). La reconnaissance est directe ou indirecte faisant intervenir des molécules intermédiaires, les opsonines (immunoglobulines, fragments du complément), on parle alors d'opsonisation (81).

Les immunoglobulines sont des anticorps (Ac) sécrétés par les plasmocytes (issus des lymphocytes B). Leurs extrémités (fragment Fab) se fixent aux antigènes, alors que leurs bases (fragment Fc) interagissent avec les récepteurs des cellules du soi.

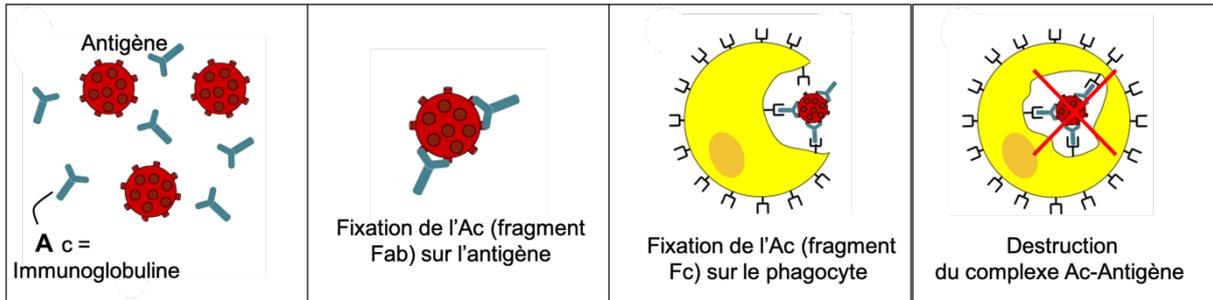


Figure 23 : Phagocytose indirecte (Ac = anticorps)

Lorsque les pathogènes sont de taille trop importante pour être phagocytés, les neutrophiles (ou les éosinophiles dans le cas des infections parasitaires) libèrent des molécules toxiques. Au-delà du rôle de destruction immédiate, la phagocytose permet également l'initiation de la réponse adaptative, par la présentation de l'antigène au lymphocyte T, le phagocyte est alors appelé cellule dendritique.

b) Système du complément

Composé d'une vingtaine de protéines, il a pour objectif de faciliter la phagocytose et d'activer l'inflammation, via une cascade d'activation, notamment par la protéine du complément C3. Il induit la destruction du pathogène par opsonisation phagocytaire, lyse cellulaire ou inflammation.

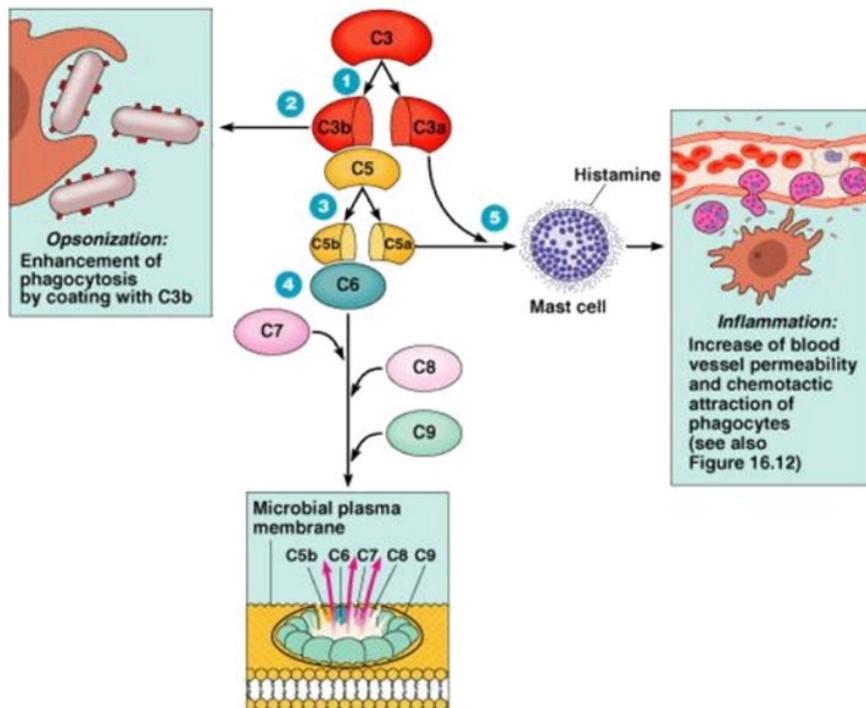


Figure 24 : Voies du complément : opsonisation, lyse cellulaire, inflammation

c) *Cytotoxicité des cellules natural killer (NK)*

Les cellules *Natural Killer* sont des cellules capables de lyser les cellules infectées ou tumorales par reconnaissance des anticorps se fixant sur les antigènes des cellules à éliminer. Elles produisent également des interférons gamma, stimulant la réponse immunitaire acquise, et des cytokines pro-inflammatoires type interleukine 10 (82) et l'interferon $IFN\gamma$.

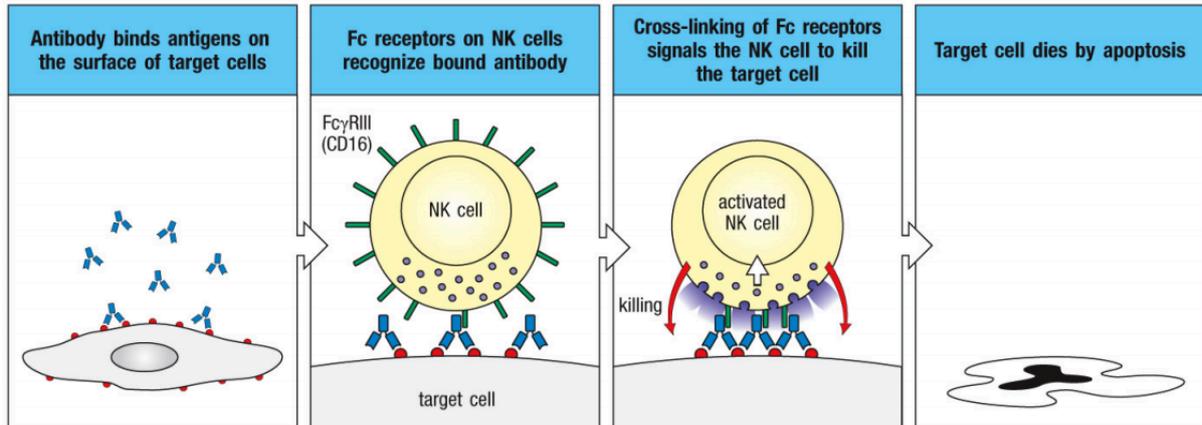


Figure 25 : Lyse cellulaire des cellules *natural killers*, Janeway, 2017

d) *La réaction inflammatoire*

Réaction de destruction locale, elle est composée de 3 phases :

1/ L'initiation : La reconnaissance de l'agent pathogène par les macrophages ou les cellules dendritiques entraîne la production de cytokines (notamment les IL 6 qui stimulent la synthèse hépatique des cytokines ($TNF\alpha$, IL1, 12,...), qui participent au recrutement des cellules effectrices), et la production de substances vasodilatatrices (monoxyde d'azote, prostaglandine) à l'origine de la réaction inflammatoire locale (rougeur, chaleur, œdème et douleur).

2/ L'amplification : elle correspond à la migration et à la mobilisation des cellules effectrices (granulocytes, polynucléaires, ...) par passage à travers la paroi des capillaires.

3/ La résolution : une fois le pathogène éliminé par les cellules effectrices, le signal d'initiation est inhibé grâce aux cytokines anti-inflammatoires : IL10, $TNF\beta$.

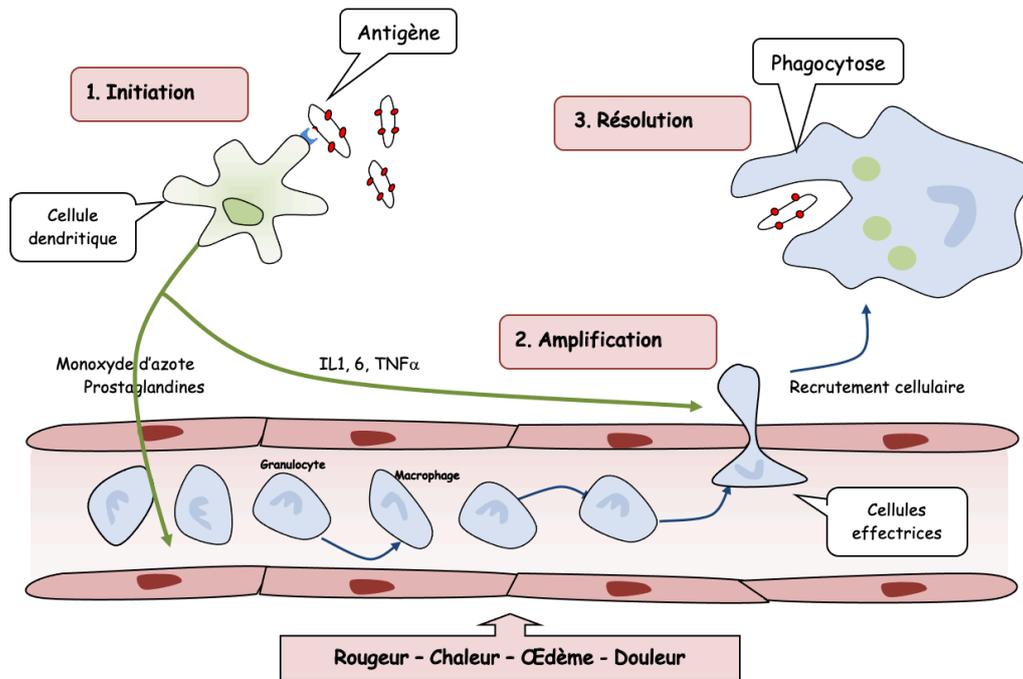


Figure 26 : Réaction inflammatoire en trois phases

En cas d'échec de la destruction du pathogène, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) - macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques – activent la réponse immunitaire acquise en les présentant aux lymphocytes B et T immatures qui deviendront spécifiques de cet antigène.

2) La réponse immunitaire adaptative

Spécifique aux vertébrés, elle intervient lors de l'échec de l'immunité innée, quelques jours après l'infection. Elle nécessite la mise en place d'une mémorisation immunologique, par différenciation et spécification cellulaire.

a) Réponse à médiation humorale

Acteurs principaux de la réponse humorale, les lymphocytes B reconnaissent l'antigène au niveau des ganglions lymphatiques, puis se différencient en deux types cellulaires : les lymphocytes B mémoires, à durée de vie longue, et les plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécifiques. Ces derniers se fixent sur l'antigène circulant et activent la phagocytose pour destruction.

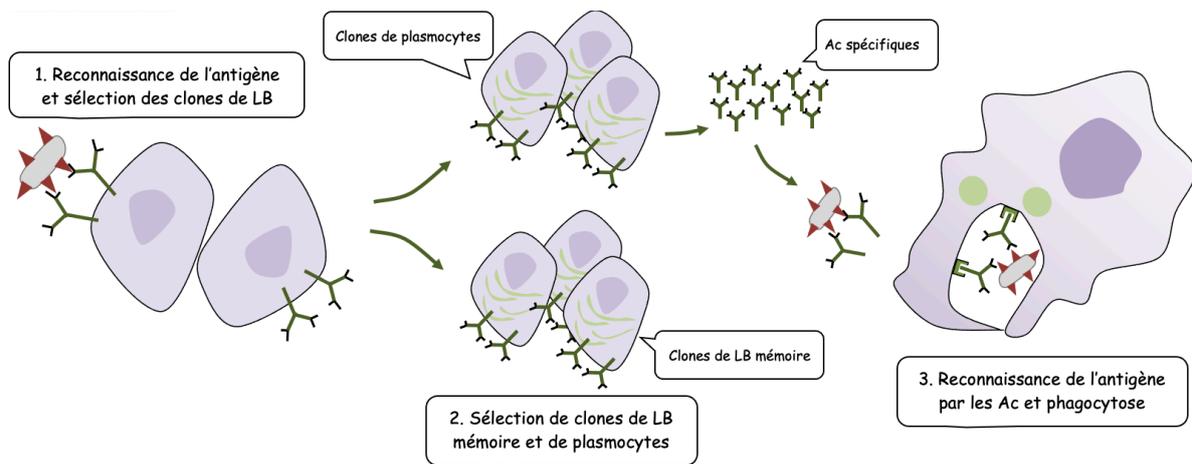


Figure 27 : Réponse immunitaire acquise à médiation humorale, Keskas, 2020

b) Réponse à médiation cellulaire

Les protagonistes principaux de la réponse cellulaire sont les lymphocytes T. Ils existent sous deux formes : les lymphocytes T cytotoxiques, capables de détruire de manière directe les pathogènes, et les lymphocytes T auxiliaires ou *helper* (LTh) sécréteurs d'interleukines :

- **LTh de type 1** : activés par $IFN\alpha$ et $IL12$, les LTh1 activent la phagocytose, par la sécrétion d' $IL2$, d' $IFN\gamma$ et de $TNF\beta$. Ils ont une action anti-bactérienne, anti-virale, anti-tumorale et dans l'auto-immunité.
- **LTh de type 2** : activés par $IL2$ et 4 , les LTh2 aident les lymphocytes B à produire des anticorps grâce à la sécrétion d' $IL4$, 5 , 13 , 10 , 25 . Ils luttent contre les parasites et ont un rôle dans les allergies.
- **LTh de type 17** : stimulés par $TNF\beta$, $IL6$, 21 , 23 , ils participent à l'élimination des parasites, des champignons et à la régulation de l'immunité via la sécrétion d' $IL17$, 21 , et 22 .

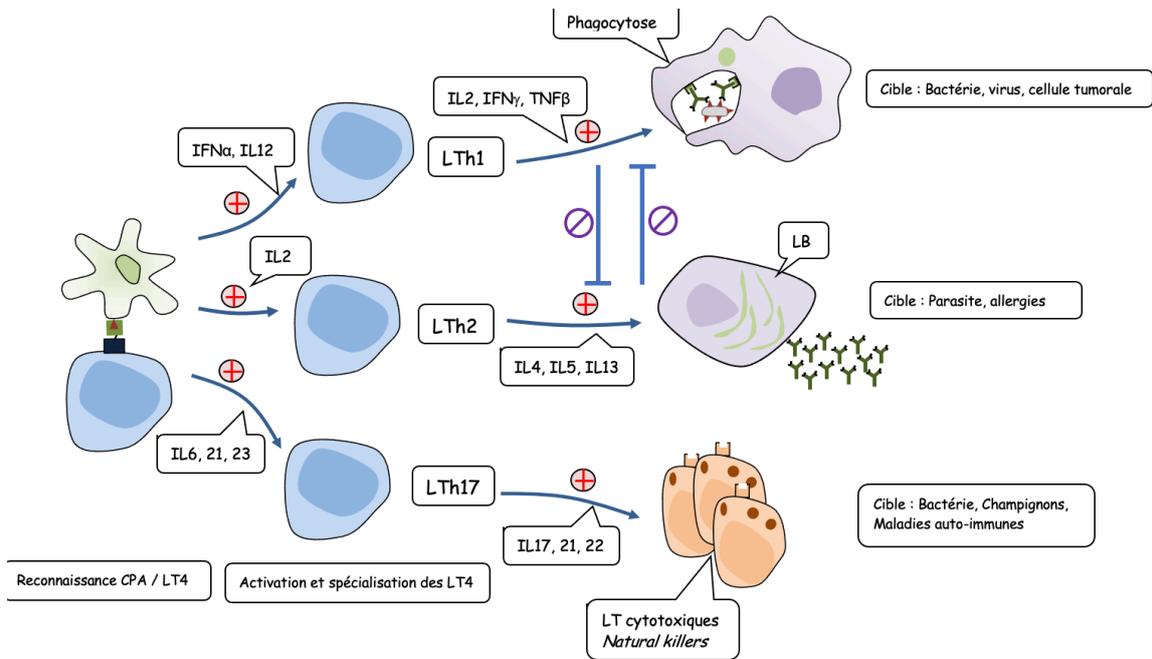


Figure 28 : Différenciation des LT4 dans la réponse immunitaire acquise à médiation cellulaire, Keskas, 2020

Il existe un équilibre physiologique entre ces différentes voies, les cytokines qui activent la voie Th1 possédant des propriétés inhibitrices de la voie Th2, et inversement.

Des défaillances dans ce système complexe, qu'il s'agisse de déséquilibres de la réponse innée ou de la réponse acquise, peuvent être à l'origine de pathologies comme les allergies ou les maladies auto-immunes, réparties selon 4 grands types de réactions d'hypersensibilités immunitaires.

3) Réactions d'hypersensibilité

L'hypersensibilité correspond à une réponse immunitaire anormale, excessive vis-à-vis d'un antigène ou allergène, non dangereux à l'état physiologique (ex : pollen, protéines de lait de vache, ...), ou inappropriée car dirigée contre ses propres cellules (maladies auto-immunes). Les réactions d'hypersensibilité peuvent être classées selon le délai d'apparition des symptômes (immédiate ou retardée) (première classification de Gell et Coombs en 1963).

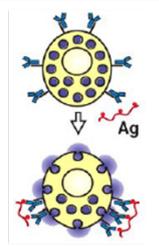
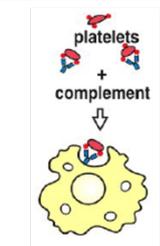
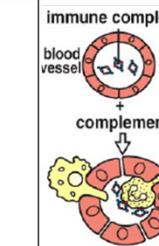
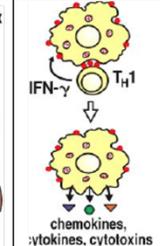
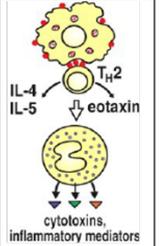
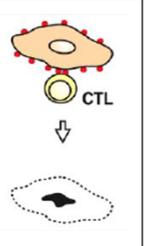
Réaction d'hypersensibilité	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Acteur principal	IgE	IgG	IgG	LT4 Th1	LT4 Th2	LT8 cytotox.
Antigène	soluble	cellulaire	Soluble complexe immun	soluble	soluble	cellulaire
Cellule effectrice	Mastocyte	Complément, phagocyte, NK	Complément, phagocyte	Macrophage	Eosinophile	LT cytotoxique
Mécanisme						
Exemples (allergies)	Rhinite, asthme choc anaphylactique			IDR tuberculine Eczéma de contact	Asthme chronique Eczéma atopique	Eczéma de contact
Exemples (maladies auto-immunes)		Goodpasture, thyroïdite, Myasthénie, Anémie hémolytique Pemphigus, Pemphigoïde	Lupus Vascularites	Arthrite rhumatoïde Diabète Psoriasis		Vitiligo Diabète de type I

Tableau 3 : Hypersensibilités : mécanismes et exemples de pathologies associées

Hypersensibilité de type I : la plus souvent mise en cause dans les allergies (83), elle est immédiate, de 1 à 6 heures après le contact. Une phase préalable de sensibilisation par capture de l'antigène par les cellules dendritiques (CPA) et leur présentation aux lymphocytes Th2, conduit à la synthèse d'IgE spécifiques sécrétées par les plasmocytes issus de la différenciation des lymphocytes B. Lors d'une seconde exposition à l'allergène, les mastocytes, cellules de la lignée myéloïde, sont activés par pontage d'IgE spécifiques, entraînant la libération de médiateurs (histamine, héparine, tryptase, facteurs attractants, médiateurs lipidiques, cytokines (IL 3, 4, 5, 6, 13, TNF alpha)). Ces médiateurs agissent sur les fibres musculaires (bronchospasme, diarrhées), les terminaisons nerveuses (prurit), les glandes exocrines (hypersécrétion de mucus), les vaisseaux (œdème, rougeur). Ce type d'hypersensibilité est observé dans les allergies comme l'asthme, la rhinite, l'eczéma.

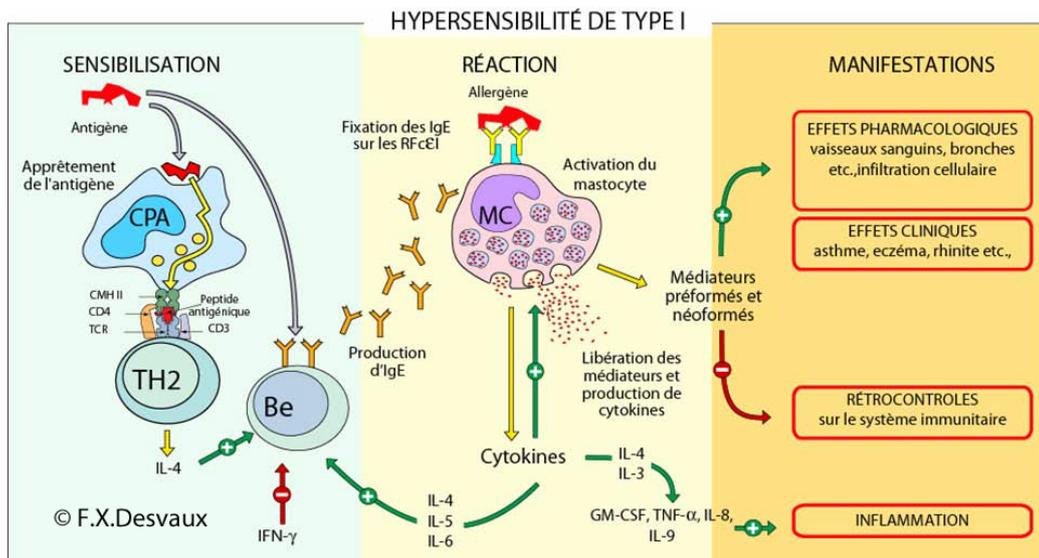


Figure 29 : Hypersensibilité de type 1

Hypersensibilité de type II : Également appelée réaction cytotoxique, elle démarre 4 à 6h après le contact avec l'allergène. Les IgM ou IgG reconnaissent l'allergène, entraînant sa destruction cellulaire par mécanisme immunitaire inné (complément, phagocytose).

Ce type d'hypersensibilité est observé dans certaines maladies auto-immunes comme la maladie de Goodpasture (fixation des anticorps sur les glomérules), la thyroïdite (anticorps anti-thyropéroxydase se fixant sur les thyrocytes et anti-thyroglobuline), la myasthénie (anticorps contre les récepteurs de l'Achétylcholine), les formes cutanées (Pemphigus, Pemphigoïde),

Hypersensibilité de type III : dite à complexes immuns. Les antigènes circulants dans les vaisseaux sanguins se combinent avec les anticorps spécifiques (après une phase de sensibilisation). Ces complexes se bloquent et traversent les capillaires. L'activation de la voie du complément et de l'inflammation entraînent des lésions des tissus.

Cette réaction est observée dans les vascularites, avec une atteinte des vaisseaux selon leur diamètre, le Lupus érythémateux disséminé, avec une atteinte de nombreux organes, et les maladies immunes hématopoïétiques.

Hypersensibilité de type IV : La réaction est médiée par les lymphocytes T cytotoxiques. La lésion caractéristique est le granulome épithélio-giganto-cellulaire (macrophages, cellules épithélioïdes, cellules géantes). Trois types d'hypersensibilité de type IV, selon la classe de lymphocytes T impliqués, ont été décrits :

- Voie des lymphocytes Th1 ou réaction de type tuberculique, décrite notamment par le Phénomène de Koch dans la vaccination contre la tuberculose, et l'apparition d'une induration cutanée 24-48h après la deuxième injection de bacilles tuberculeux. Lors de la phase de

sensibilisation, les lymphocytes Th1 reconnaissent les antigènes, entraînant la production de IL12 et la stimulation des basophiles et mastocytes.

- Voie des lymphocytes Th2, impliquée dans la dermatite atopique (= eczéma de l'enfant), l'asthme et la rhinite chronique. Elle passe par l'activation des plasmocytes sécrétant d'Ac type IgE.

- Voie des lymphocytes LT cytotoxiques, entraînant une destruction massive de cellules cibles (par exemple cellules β pancréatiques produisant l'insuline dans le diabète de type I)

4) Allergies

Asthme : maladie inflammatoire des voies aériennes supérieures, l'asthme touche environ un adulte sur 15 en France (84). Le diagnostic repose sur :

- La présence de symptômes respiratoires (dyspnée, sifflements, oppression thoracique, toux) variables dans le temps et en intensité, et déclenchés par l'exposition aux allergènes, aux irritants, aux infections microbiennes, mais aussi en cas d'exercice, de rire, de pleurs, ...
- ET un trouble ventilatoire obstructif (TVO) réversible sous bronchodilatateurs, et des sibilants à l'auscultation.

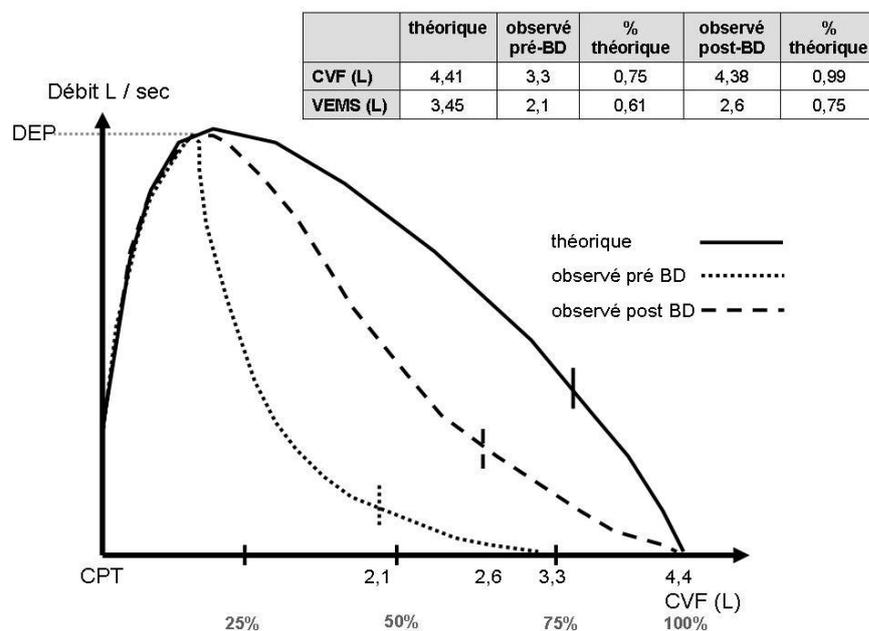


Figure 30 : Courbe débit-volume, Collège des Enseignants de Pneumologie, 2020
TVO (VEMS/ CVF = 0,63 donc < 0,7) réversible (après bronchodilatateurs le VEMS augmente de 500 ml (≥ 200 mL) et de plus de 24% ($\geq 12\%$) par rapport à sa valeur pré-BD : $(2,6 - 2,1)/2,1 = 0,24$)

Le traitement passe principalement par les corticostéroïdes et les beta 2 mimétiques inhalés (courte ou longue durée d'action selon le palier de la maladie), voire un anti-muscarinique, un anti-leucotriène, ou des anti IgE ou IL5.

Rhinite allergique : Elle correspond à un ensemble de symptômes (Prurit, Anosmie, Rhinorrhée, Éternuement, Obstruction nasale = PAREO), déclenchés en présence de l'allergène. Elle concerne ¼ de la population France, et les allergènes les plus fréquents sont les acariens, les graminées et les chats. Le diagnostic est clinique le plus souvent, et la prise en charge se fait essentiellement par antihistaminiques et corticoïdes nasaux, et par l'éviction du ou des allergènes.

Les mécanismes impliqués dans l'asthme et la rhinite allergique sont l'hypersensibilité de type I, et la production d'IgE spécifiques de l'allergène, ainsi que l'hypersensibilité de type IV (pour l'asthme), faisant intervenir la voie des lymphocytes LTh2, sécrétant les IL5 activateurs d'éosinophiles.

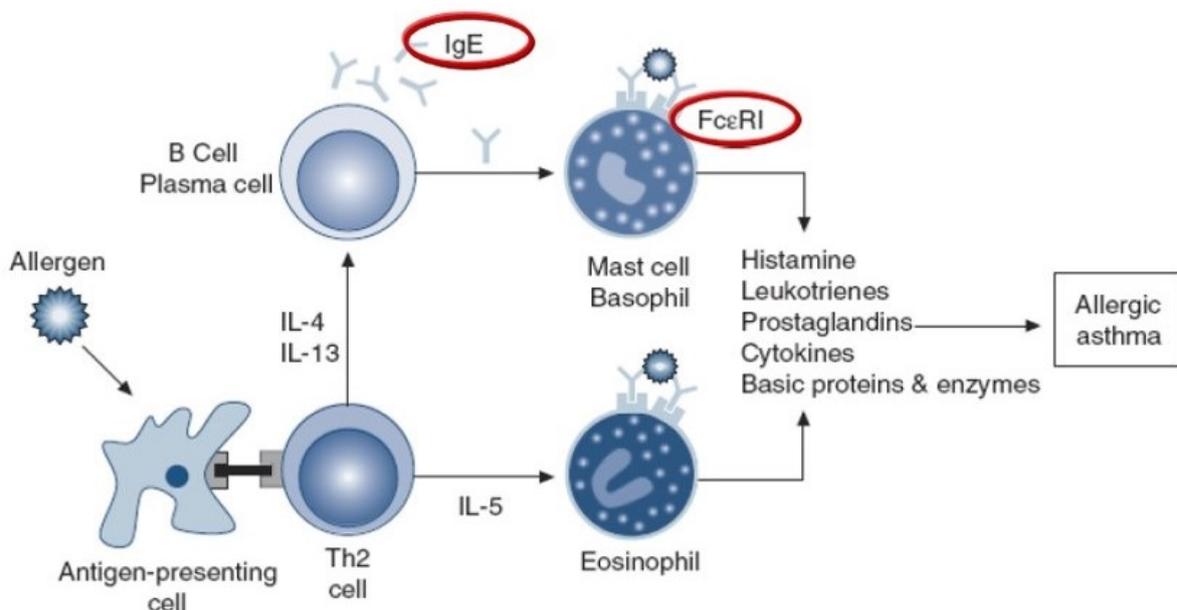


Figure 31 : Réaction d'hypersensibilité de l'asthme allergique

Il est possible de doser les IgE spécifiques dans le sang, ou d'effectuer des *prick-tests* (*prick* = piqûre) ou tests cutanés, méthode de référence pour étudier la sensibilisation IgE-dépendante. La technique consiste à introduire une faible quantité d'allergène au niveau cutané, à l'aide d'une microlance, et d'estimer la réactivité (papule > 3mm par rapport au témoin, érythème, prurit), au bout de 15 minutes. La recherche d'allergie professionnelle est notamment recommandée chez les asthmatiques, de nombreux domaines professionnels étant concernés par les allergènes (blé et acariens de farine chez les boulangers et pâtisseries, latex, aldéhydes et ammoniums chez les professionnels de santé, persulfates dans la coiffure, isocyanates dans l'industrie, pesticides et micro-organismes en milieu agricoles, ...)



Figure 32 : Résultats de prick-tests chez une infirmière allergique au latex, © Photo Dr Crépy, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Eczéma ou dermatite : Deux formes d'eczéma sont décrites (85) : la première, dite eczéma atopique, survient essentiellement chez l'enfant. C'est une des manifestations précoces de l'atopie (atopie familiale dans plus de 50% des cas). Elle évolue par poussées. En phase aiguë elle se présente sous forme de lésions erythémato-vésiculeuses puis suintantes et croûteuses, ensuite en phase chronique sous forme érythémateuse et squameuse. Le prurit est quasi constant. Cinq pourcents des formes de l'enfant évoluent vers des formes de l'adulte. Le diagnostic est clinique, et le traitement se fait par émoullients et dermocorticoïdes. Le mécanisme impliqué est la réaction d'hypersensibilité de type IV, et la voie des LTh2, mécanisme identique impliqué dans l'asthme.

Le deuxième type d'eczéma, dit de contact, est caractérisé par des lésions prurigineuses évoluant en 4 phases : érythémateuse, vésiculeuse, suintante (après rupture des vésicules) puis croûteuse lors de la cicatrisation. Il fait intervenir la réaction d'hypersensibilité de type IV à médiation LTh1.



Figure 33 : Lésions caractéristiques de l'eczéma
Lésions d'eczéma atopique (A), et de l'eczéma de contact lors des phases vésiculeuse (B), suintante (C) et croûteuse (D), Collège des Enseignants en Dermatologie de France, 2018

Le diagnostic se fait par tests épicutanés ou *patch tests*, consistant à appliquer des patches contenant les allergènes sur une région du dos. La lecture se fait 2 à 4 jours après, et le test est positif si la lésion est typique (érythème, papules, vésicules). Les eczémas de contact en milieu professionnel sont une des pathologies professionnelles les plus fréquemment indemnisables.



Figure 34 : Tests epicutanés ou *patch-tests*, Collège des Enseignants en Dermatologie de France, 2018

Les allergies sont en augmentation depuis plusieurs dizaines d'années (85). Une hypothèse est la « théorie hygiéniste », selon laquelle la diminution de l'exposition aux agents infectieux (par l'amélioration des conditions d'hygiène, par le lieu de résidence en milieu urbain, par des fratries moins nombreuses) limite la stimulation de la voie Th1 (IL2, IFN gamma). Les voies Th1 et Th2 étant en équilibre, la diminution de la voie Th1 entraîne l'augmentation de la Th2

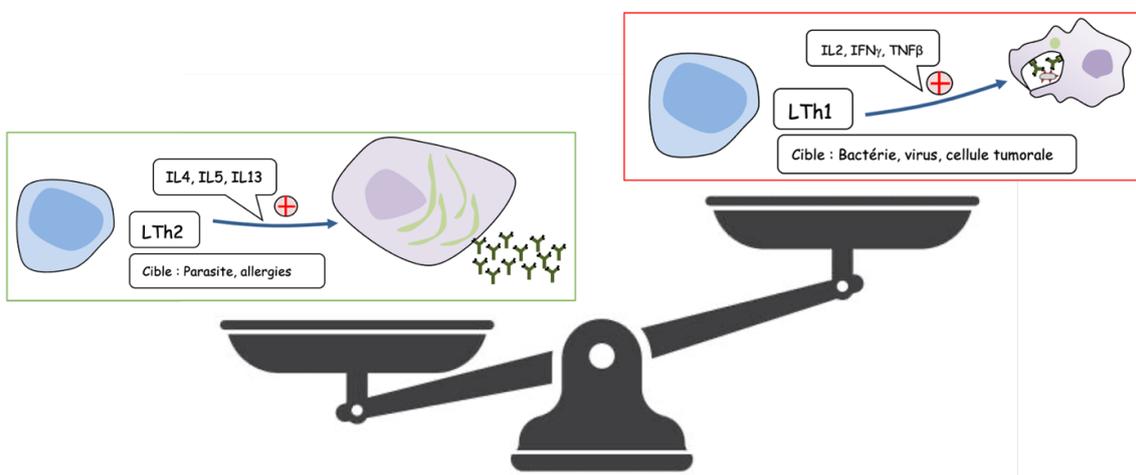


Figure 35 : Théorie hygiéniste

Depuis les années 90, des associations négatives ont été mises en évidence entre les allergies, telles que la rhinite, l'asthme et l'eczéma, et la survenue de tumeurs du système nerveux central. Au total, une cinquantaine d'études épidémiologiques ont porté sur l'analyse de ces associations, et tendent vers un effet protecteur, malgré certaines discordances, notamment liées au recueil des données d'expositions (allergies auto-rapportées, taux d'IgE, analyses génétiques) et aux types d'études (cohortes versus cas-témoins). Ces études sont détaillées dans le chapitre suivant.

3. Tumeurs cérébrales et allergies : données épidémiologiques

1) Tumeurs cérébrales et allergies auto-rapportées

a) Gliomes

Une recherche bibliographique menée sur l'ensemble de la base Pubmed en date du 1/11/2020 a permis d'identifier 26 études évaluant les associations entre la survenue de gliomes et les antécédents d'allergies (cf. Annexe) en utilisant l'algorithme suivant : (brain cancer OR brain tumor OR brain neoplasm OR glioma OR meningioma) AND (allergy or autoimmune disease) AND (exposure OR pesticide OR farm* OR agricult* OR occupation*) AND (case control OR cohort OR epidemiol*)

La majorité des études étaient de type cas-témoins, comparant le nombre d'allergies auto-rapportées par questionnaires entre des cas, atteints de gliomes, et des témoins indemnes de tumeurs cérébrales.

La première étude datait de 1990 (86) et portait sur 160 cas de glioblastomes pris en charge dans les hôpitaux de Boston, et des témoins proches des cas. L'objectif était d'étudier de nombreux facteurs professionnels et personnels, dont les allergies traitées médicalement. Parmi tous les facteurs étudiés, seul celui concernant les allergies montrait une association inverse (OR = 0,6 (IC : 0,4 – 1)). Trois autres études ont ensuite été réalisées à la même période en Allemagne et en Australie (87–89), sur 100 à 400 cas de gliomes, identifiés dans les hôpitaux, et avec le même questionnaire (*SEARCH Program questionnaire*). Elles montraient des associations négatives non significatives pour les allergies et l'asthme, et significatives pour l'eczéma (OR = 0,22 (IC : 0,05 – 0,92)) (87).

En 1999, le Centre International de Recherche contre le Cancer a mené une analyse combinée de 8 études cas-témoins internationales (90), répondant à un protocole identique et incluant 1 178 cas de gliomes (Allemagne, Australie, Canada, États-Unis, France et Suède). Cette étude a montré des associations négatives significatives pour les allergies globalement (OR = 0,59 (IC : 0,49 – 0,71)) et l'eczéma (OR = 0,64 (IC : 0,47 – 0,86)), auto-rapportés comme diagnostiqués par un médecin. L'utilisation de médicaments antiallergiques était également associée négativement à la survenue d'un gliome (OR = 0,72 (IC : 0,52 – 0,99)).

Entre 2002 et 2004, trois études américaines multicentriques (Baie de San Francisco, Caroline du Nord, villes de Boston, Phoenix et Pittsburg) portant sur 220 à 400 cas, ont également montré des associations inverses significatives pour les allergies (OR = 0,47 (IC : 0,33 – 0,67) et 0,67 (IC : 0,52 – 0,86) (91,92)), un effet d'autant plus marqué que le nombre d'allergies augmentait (OR = 0,69 (IC : 0,42 – 1,1) pour 1 à 3 allergies et OR = 0,5 (IC : 0,28 – 0,88) pour 4 allergies ou plus) (73).

En 2003, la première étude de cohorte prospective a été réalisée à partir du registre de jumeaux Suédois (93). Elle était composée de 2 sous-cohortes : la sous-cohorte I comprenait 15 000 jumeaux du même genre nés entre 1886 et 1925, et suivis à partir de 1968, et la sous-cohorte II 30 000 participants nés entre 1926 et 1958, et suivis à partir de 1973. Les résultats montraient des tendances contradictoires entre les deux sous-cohortes, avec des *Risk ratios* de 0,45 (IC : 0,19 – 1,07) et 1,09 (IC : 0,48 – 2,48) respectivement pour le statut allergie. Les nombres de cas étaient faibles, à savoir 37 et 42 cas respectivement, et la prévalence d'allergies dans la sous-cohorte I était deux fois plus importante (30%) que dans la sous-cohorte II.

Cette équipe a également réalisé en 2005 (94) une étude cas-témoins à partir de cas de gliomes identifiés en collaboration avec les centres de soins et les registres des cancers suédois, et des témoins sélectionnés en population générale. Cent onze cas de glioblastomes et 422 témoins ont été inclus dans les analyses, montrant des associations inverses pour l'asthme (OR = 0,64 (IC : 0,33 – 1,25)) et l'eczéma (OR = 0,67 (IC : 0,43 – 1,05)).

Cinq études américaines de type cas-témoins ont ensuite été réalisées entre 2008 et 2015 (95–99), incluant des mesures plus précises de l'allergie. Les questionnaires complétés par des tiers n'étaient plus pris en compte (96), et les questions concernant les antécédents d'allergies comportaient la notion d'un diagnostic par un médecin, posé au moins 2 ans avant la date de diagnostic de gliome (97,98). Concernant la population de référence, elle n'était pas toujours choisie en population générale et pouvait inclure des proches des cas (96). Une diminution significative du risque (OR = 0,55 (IC : 0,42-0,72)) a été observée pour les allergies, mais seules des tendances étaient observées pour l'asthme et l'eczéma pris séparément. De plus, le nombre d'allergies rapportées était en lien avec la diminution du risque de gliome : risque diminué de 36% (IC : 0,42-0,96) pour une allergie rapportée, et de 72% (IC : 0,15-0,52) pour 2 allergies rapportées. L'une de ces études (95) a porté sur l'effet de la prise d'antihistaminiques au long cours : le risque de développer une tumeur était multiplié par 2,54 (IC : 1,28-5,03) chez les allergiques utilisateurs d'antihistaminiques quelle que soit la durée, et plus de 3,56 (IC : 1,56-8,14) chez les allergiques sous traitement depuis plus de 10 ans. Cependant, les associations n'étaient pas significatives chez les non allergiques (OR = 0,82 (IC : 0,47-1,44)). Les auteurs ont également trouvé un risque diminué de survenue de gliomes chez les patients porteurs d'allergies et d'asthme (OR=0,34 (IC : 0,23-0,51)). Les trois autres études (97–99) ont mis en évidence des *odds ratios* diminués (0,60 (IC : 0,46-0,79), 0,62 (IC : 0,51-0,76) et 0,49 (IC : 0,43-0,57) respectivement) pour les allergies, et la première équipe a trouvé une association inverse avec la prise d'anti histaminiques +/- de Diphenhydramine hydrochloride (0,76 (IC : 0,59-0,99) et 0,73 (IC : 0,56-0,95), respectivement).

Trois études internationales, dont 2 dans le cadre d'INTERPHONE ont été réalisées à la même période (100–102) et montrent des résultats concordants, avec des risques diminués pour les

allergies (OR de 0,7 (IC : 0,61-0,8) (100) et 0,73 (IC : 0,6-0,88) (72,102)), l'asthme (OR de 0,65 (0,51-0,82) à 0,72 (0,54-0,96) pour les mêmes auteurs), et l'eczéma (de 0,52 (IC : 0,41-0,66) (100) à 0,91 (IC : 0,65-1,27) (101)). La rhinite, prise en compte dans deux études (100,102), était associée à une diminution du risque de 34% (IC : 0,56-0,78 et 0,53-0,86 respectivement).

Le volet allemand (103) de l'étude INTERPHONE (366 cas de gliomes et 1 494 témoins en population générale) montre des tendances moins marquées (et non significatives) entre les gliomes et les allergies, l'asthme ou le rhume des foins diagnostiqués au moins 2 ans avant le diagnostic de tumeur (OR = 0,92 (IC : 0,70-1,22), 0,65 (IC : 0,36-1,19) et 0,96 (IC : 0,67-1,38) respectivement).

En 2013, une étude américaine a porté sur 362 cas de gliomes identifiés dans les hôpitaux de la région de Harris au Texas. Ils ont d'une part mis en évidence des diminutions du risque entre les allergies et l'asthme auto-rapportés (- 72% (IC : 0,20-0,41)) et d'autre part une association très significative entre la prise d'anti-histaminiques pendant au moins 6 mois et le statut allergique, avec un risque multiplié par 4 (IC : 2,06-8,51) chez les allergiques, et 1,6 (IC : 0,95-2,67) chez les non-allergiques. Cependant cette étude ne prend pas en compte les utilisateurs saisonniers d'anti-histaminiques.

Cette même équipe (74), dans le cadre d'un consortium international sur l'épidémiologie des gliomes (GICC ou *Glioma International Cas-Control Study*) a confirmé l'effet du nombre d'allergies (1 allergie : OR = 0,76 (IC : 0,65-0,88), 2 allergies : OR = 0,65 (IC : 0,53-0,81), 3 allergies ou + : OR = 0,52 (IC : 0,37-0,72)) à partir de 4 533 cas et 4 171 témoins incluant 14 sites. Des diminutions du risque de gliomes ont également été observées, selon le type d'allergies, alimentaires ou respiratoires, de -22% (IC : 0,59 – 1,03) et -28% (IC : 0,58 – 0,9) respectivement, mais aucune association n'était notée avec la prise de traitement antihistaminique.

En 2014, une seconde étude de cohorte a été conduite à partir du registre des vétérans américains, soit 4,5 millions d'hommes inclus entre 1969 et 1996, et 4 383 cas de gliomes survenus sur une période de 11,7 ans en moyenne (104). Cette étude ne recueillait pas d'informations par questionnaires mais utilisait les données de bases hospitalières concernant les admissions pour allergies, asthme, rhinite et eczéma. Des associations inverses ont été retrouvées lorsque le séjour à l'hôpital mentionnait une allergie plus de 10 ans avant le diagnostic de tumeur cérébrale (RR = 0,6 (IC : 0,4-0,8)). A l'inverse, une augmentation du risque était observée lorsque le délai entre le passage à l'hôpital pour allergies et le diagnostic de tumeur cérébrale était inférieur à 2 ans (RR = 1,51 (IC : 1,15-1,99)). Cette observation va dans le sens de l'hypothèse d'un affaiblissement du système immunitaire en lien avec une tumeur en cours, favorisant la présence d'allergies. Elle met en évidence l'importance de prendre en compte le délai entre le diagnostic d'allergie et celui d'une tumeur cérébrale.

En 2018, l'étude française CERENAT (105), une étude cas-témoins menée dans 4 départements français (Gironde, Calvados, Manche, Hérault) et 273 cas de gliomes a montré des associations inverses pour les 4 variables définissant l'allergie (allergies tous types confondus, rhinite, asthme et eczéma), non significatives pour l'asthme et l'eczéma (OR = 0,52 (IC : 0,36-0,75), 0,70 (IC : 0,37-1,32), 0,46 (IC : 0,3-0,72) et 0,72 (IC : 0,44-1,16) respectivement).

Afin d'affiner le recueil de données d'asthme, une étude américaine (106) a utilisé des critères médicaux prédéfinis d'asthme (individus classés comme asthmatiques si le diagnostic était posé par un médecin, ou si 3 critères PAC (*Predetermined Asthma Criteria*) étaient positifs : 1) antécédent de sifflement, de dyspnée, 2) discontinuité des symptômes et 3) au moins 2 critères parmi les suivants : a) sommeil perturbé par la toux ou le sifflement nocturne, b) sujet non-fumeur, c) présence de polypes nasaux, d) hyperéosinophilie > 300/ μ L, e) prick tests ou taux d'IgE sériques positifs, e) antécédents de rhinite ou d'eczéma dans l'enfance ou toux, dyspnée ou sifflement réguliers lors de l'exposition à un allergène, f) VEMS < 70% ou test à la méthacholine positif, g) réponse clinique favorable au test d'épreuve au bronchodilatateur). Cette étude a porté sur 135 cas de gliomes, et a montré une diminution de 50% du risque de développer un gliome chez les sujets avec un terrain asthmatique (IC : 0,21-1,09).

La plus grande étude cas-témoins a été réalisée en 2019 aux États-Unis à partir des bases de données MEDICARE chez les personnes de 65 ans et plus (107). Pour 13 000 cas de gliomes entre 1992 et 2013, et 100 000 témoins sélectionnés aléatoirement dans les bases, et indemnes de cancer au moment de l'inclusion. L'existence d'allergies a été recherchée en extrayant les codes de prise en charge. Les diminutions de risque étaient peu marquées et non significatives dans cette population (OR = 0,91 (IC : 0,71-1,18) pour l'asthme et 0,92 (0,78-1,08) pour la rhinite), et une tendance à une augmentation de risque était observée pour l'eczéma (OR = 1,21 (0,78-1,87)).

Selon un schéma voisin, la base de données médicales (CPRD ou *Clinical Practice Research Datalink*) des centres de médecine générale au Royaume Uni (108) a permis d'explorer le lien entre les allergies (données saisies dans la base) et les tumeurs cérébrales auprès de 3 100 cas. Une association négative a été mise en évidence avec l'asthme (OR = 0,73 (IC : 0,58-0,91), alors qu'il n'y avait pas de lien avec les allergies enregistrées 1 an ou plus avant le diagnostic de tumeur (OR = 0,97 (IC : 0,89-1,05)).

Ces études ont été combinées dans 4 méta-analyses (71,109–111), la dernière ne portant que sur l'eczéma.

La première méta-analyse, réalisée en 2007, a montré une réduction de 40% du risque de survenue de gliomes chez les sujets ayant déclaré une allergie, et de 30 % en cas d'eczéma et d'asthme. Ces analyses n'ont pas montré d'hétérogénéité entre les études, mais les auteurs

rapportent des limites liées à la rareté des gliomes, au manque de puissance des analyses, ainsi que des biais possibles du fait de l'auto-déclaration du statut allergique. De plus, 4 à 44% des questionnaires n'étaient pas remplis par les cas eux-mêmes, ce qui est susceptible de contribuer à des erreurs de mesure de l'allergie.

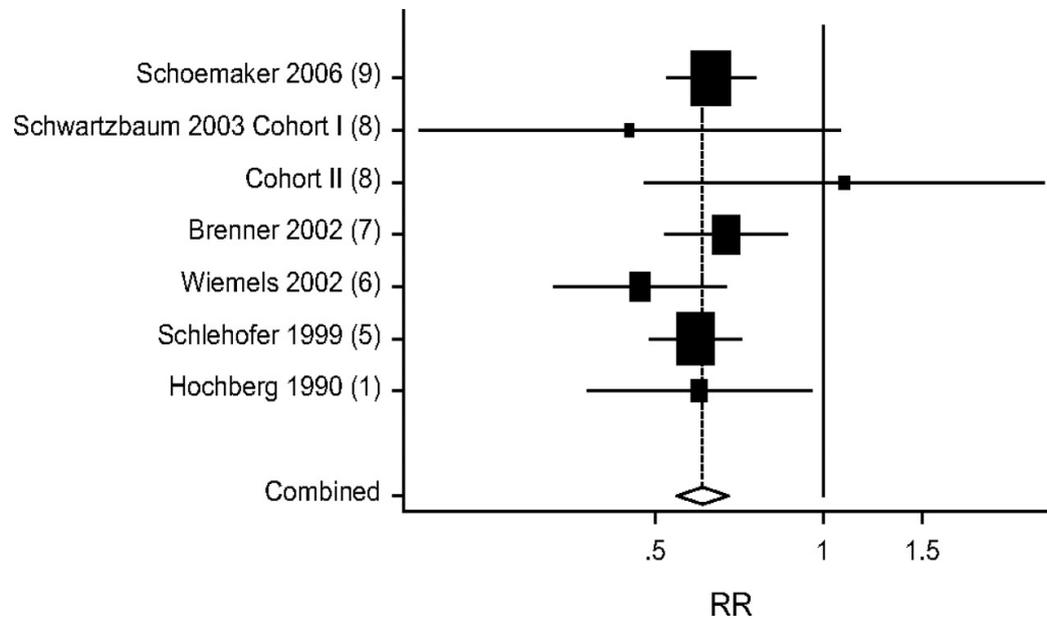


Figure 36 : Liens entre gliomes et allergies, méta-analyse de Linos et al, 2007

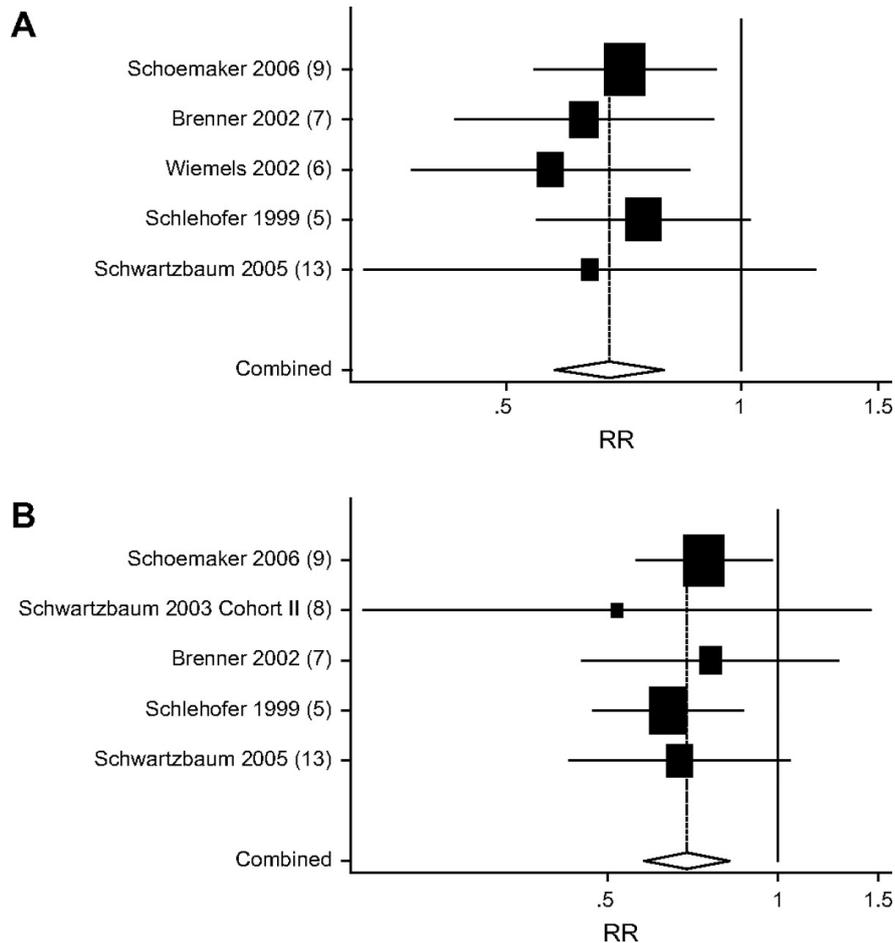


Figure 37 : Liens entre asthme (A), eczéma (B) et gliomes, méta-analyse de Linos et al, 2007

Une deuxième méta-analyse (109), réalisée en 2011, portant sur les 12 études épidémiologiques réalisées entre 1990 et 2009, observait une diminution du risque de 40% pour les allergies (IC : (0,52-0,69)), de 30% pour l'asthme et l'eczéma (IC : 0,62–0,79 et 0,62–0,78 respectivement) et de 20% pour la rhinite (IC : 0,70–0,87). Les résultats statistiques n'étaient pas modifiés lorsque les questionnaires complétés auprès des proches étaient exclus.

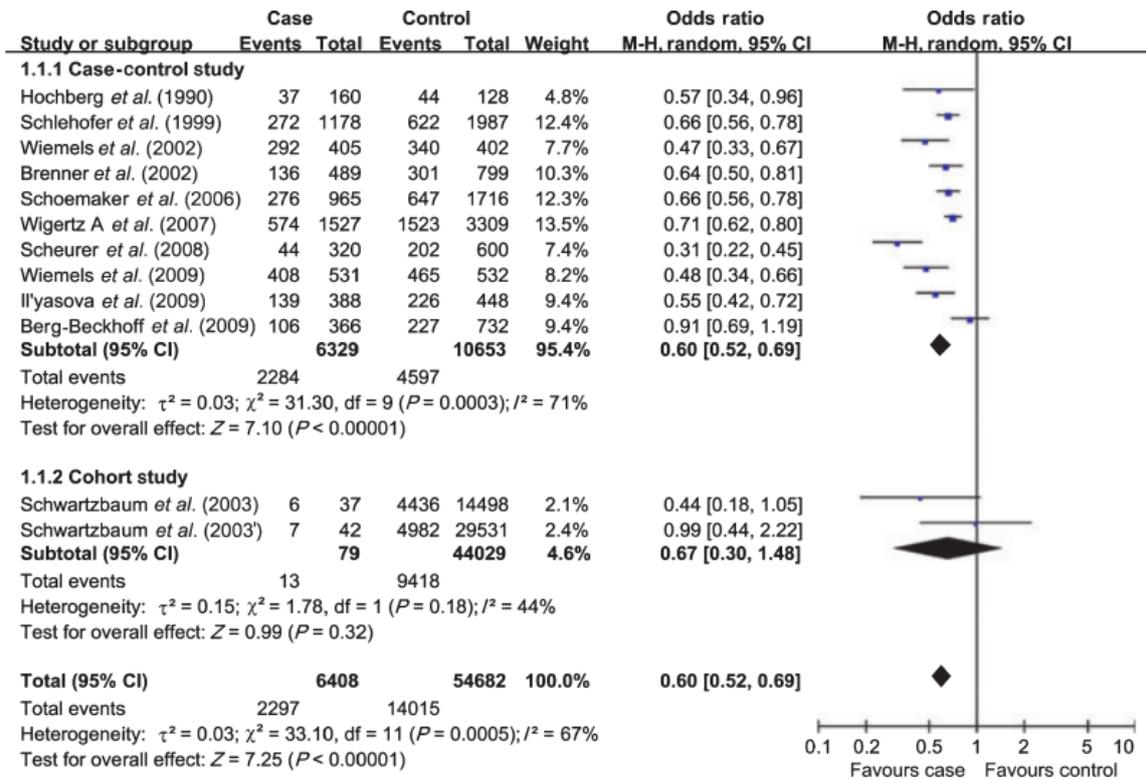


Figure 38 : Allergies et gliome, méta-analyse de Chen et al, 2011

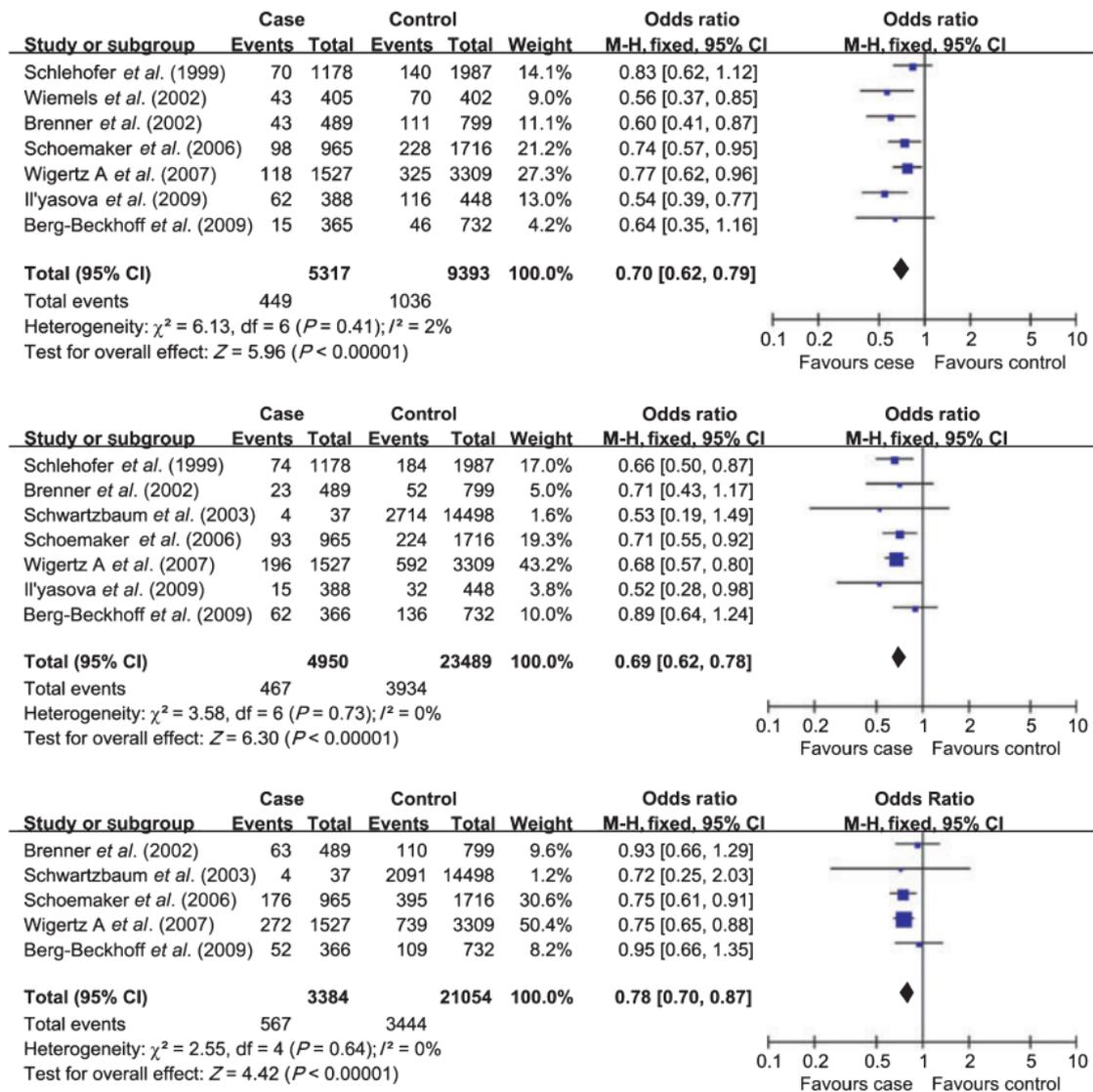


Figure 39 : Asthme, eczéma, rhinite et gliome, méta-analyse de Chen et al, 2011

Enfin, deux méta-analyses ont été réalisées en 2016, en combinant les résultats des études sélectionnées sur leur puissance et non redondantes au niveau des populations étudiées (13 et 15 études respectivement, soit 10897 et 8435 cas (110,111)). Une diminution du risque de 30% pour les personnes présentant de l'eczéma a été identifiée dans les 2 études (110,111). Des diminutions de 20% (IC : 0,70–0,94) pour les allergies et 22% (IC : 0,70–0,86) pour l'asthme ont été trouvées dans la deuxième méta-analyse. Enfin, ces études ont montré une homogénéité statistique entre les études, bien que l'analyse excluant les cohortes ne mette pas en évidence de diminution du risque (OR = 1,4 (0,49-3,98)).

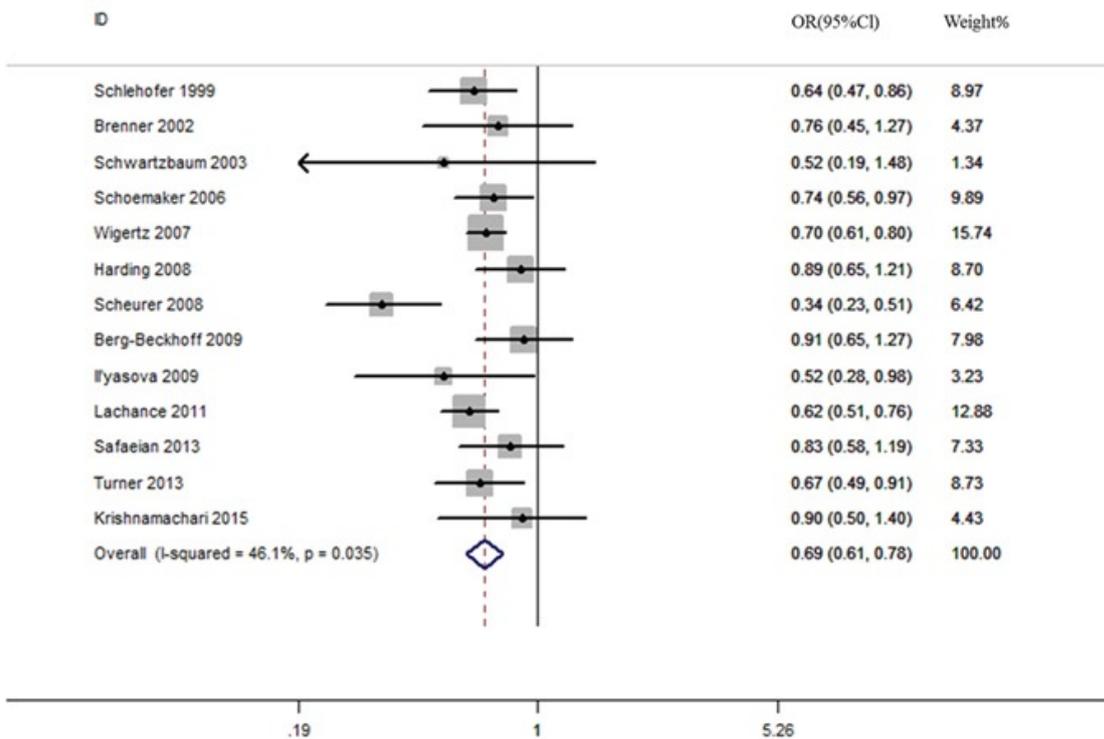


Figure 40 : Eczéma et gliome, méta-analyse de Wang et al, 2016

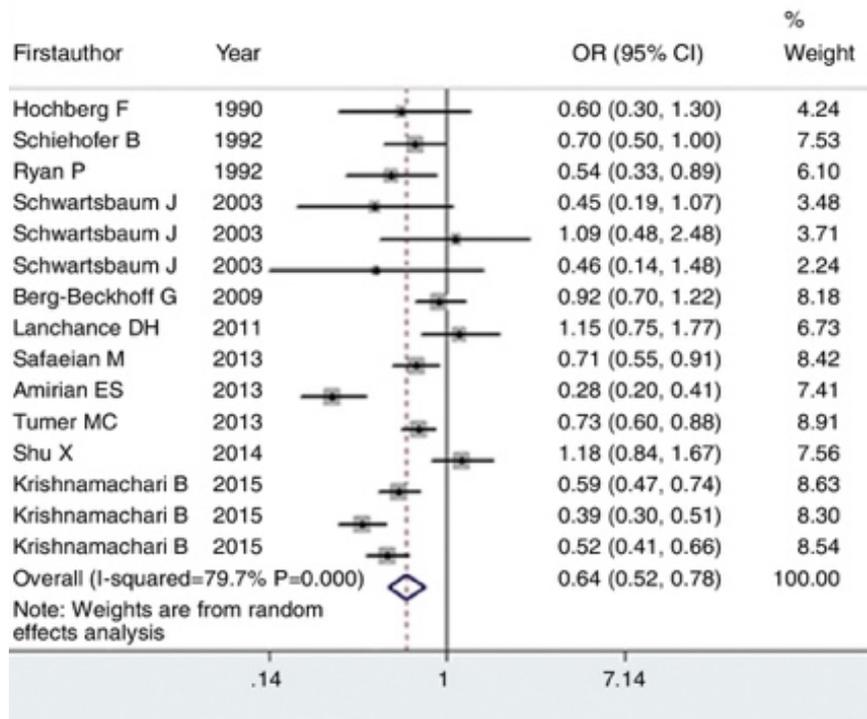


Figure 41 : Allergies et gliome, méta-analyse de Zhang et al, 2017

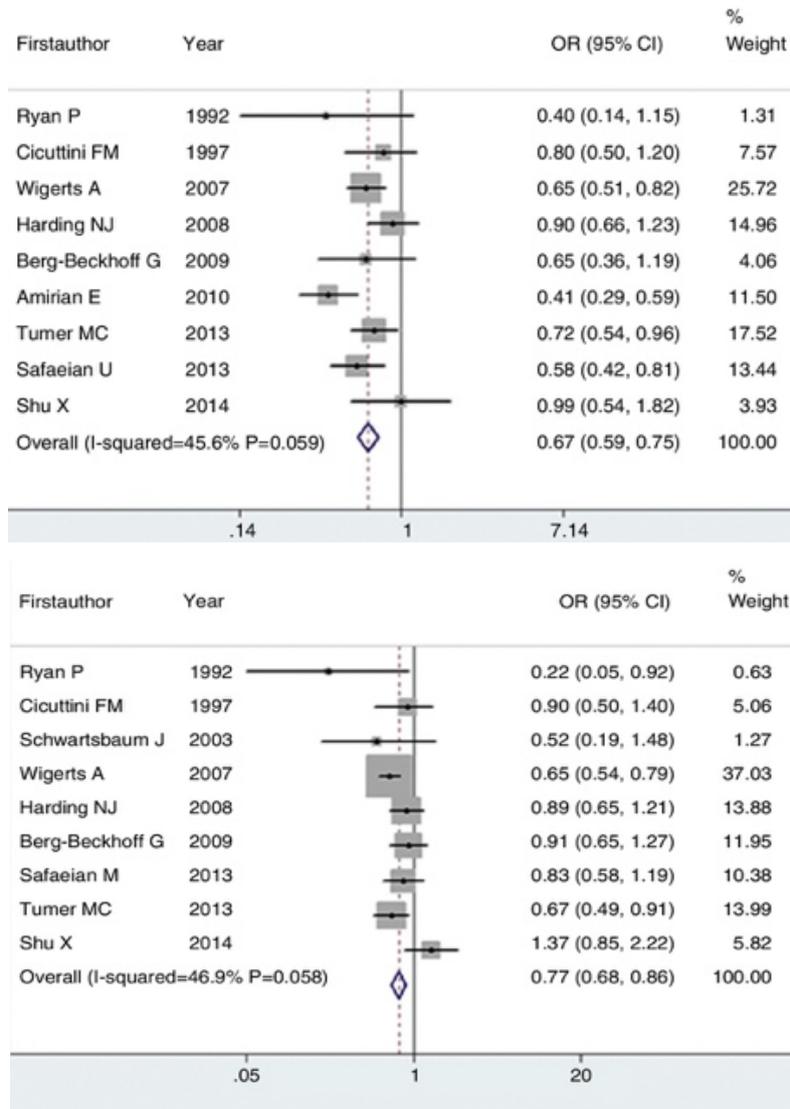


Figure 42 : Asthme (en haut), Eczéma (en bas) et gliome, méta-analyse de Zhang et al, 2017

L'ensemble de ces données montre une diminution, qui semble non attribuée au hasard, de 20 à 40% du risque de développer un gliome en cas d'antécédents allergiques. Certains résultats non significatifs peuvent être attribués à un manque de puissance des études, notamment en raison du nombre limité de cas (rareté des tumeurs cérébrales, et diversité immuno-histologique). Le facteur d'exposition, à savoir les allergies, est le plus souvent défini par des questionnaires auprès des individus sur leurs antécédents d'asthme, eczéma, ou « rhume des foins » (= rhinite), ou encore par des questions plus générales sur le terrain allergique ou la consommation médicamenteuse d'antihistaminiques. Des biais cognitifs peuvent être présents, possiblement majorés chez les cas par leur pathologie cérébrale. De plus, certains questionnaires sont réalisés auprès des proches, et non des sujets directement, ce qui peut également être à l'origine de biais de mémorisation. Enfin, le délai entre l'allergie et la tumeur varie d'une étude à l'autre, perturbant l'exploration du lien causal, puisqu'il est

difficile de connaître la séquence temporelle entre l'allergie et l'apparition de la tumeur. En effet, au-delà d'un possible rôle protecteur de l'allergie sur la survenue des tumeurs, il est suggéré une augmentation des allergies après le diagnostic de la pathologie tumorale, par un probable affaiblissement du système immunitaire. Malgré ces questionnements méthodologiques, les résultats restent convergents vers un effet protecteur des allergies.

b) *Méningiomes*

Onze études cas-témoins et deux études de cohortes ont été réalisées depuis 1992 concernant les méningiomes spécifiquement (cf. Annexe). Malgré une incidence dans la population générale comparable aux gliomes, le nombre de cas identifiés est généralement inférieur, impactant la puissance de ces études.

Les deux premières études (87,89) ont montré des résultats contradictoires concernant le lien entre méningiomes et allergies (OR = 0,55 (IC : 0,3-1,1) et 1,14 (IC : 0,64-2,05), respectivement). La première a été conduite par le CIRC en Allemagne, et la deuxième sur la région d'Adélaïde en Australie. Elles ont été réalisées avec le même questionnaire (*SEARCH (= Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans) Program questionnaire*) sur une centaine de cas chacune, avec des témoins sélectionnés en population générale. Une analyse combinée, coordonnée par le CIRC également, a par la suite été menée sur l'ensemble des données (Allemagne, Australie, Canada, États-Unis, France, Suède), portant sur 331 cas de méningiomes, et a montré une diminution significative du risque de 40% (IC : 0,49-0,71) pour les allergies, de 36% pour l'eczéma (IC : 0,47-0,86) et de 25% (IC : 0,55-1,03) pour l'asthme. Des diminutions moins importantes ont été observées dans une étude portant sur 200 cas de méningiomes identifiés dans les hôpitaux de la Baie de San Francisco (OR = 0,98 (IC : 0,7-1,38)) (92) et dans une étude de cohorte de jumeaux Suédois (93), enrôlant respectivement 15 000 et 30 000 participants, et 41 et 29 cas de méningiomes depuis 1968 et 1973, (OR = 0,84 (IC : 0,42-1,68) et 2,44 (1,08-5,51)).

En 2007, une étude cas témoins de grande ampleur a été conduite dans 5 pays en Europe (Danemark, Norvège, Finlande, Suède, Angleterre (étude INTERPHONE)) avec 1 200 cas de méningiomes, et par entretien avec des questionnaires informatisés. Seuls les résultats concernant l'eczéma étaient significatifs, avec une diminution de 40% (IC : 0,47-0,79), alors que pour les allergies, l'asthme et la rhinite la diminution du risque était très limitée (OR = 0,95 (IC : 0,82-1,1), 0,94 (IC : 0,74-1,2) et 0,93 (IC : 0,77-1,12)).

Le volet allemand de l'étude INTERPHONE (103), portant sur 366 cas au total, montre des diminutions non significatives avec les allergies auto-rapportées (OR = 0,87 (IC : 0,66-1,14) pour les allergies, 0,78 (IC : 0,47-1,28) pour l'asthme, 0,98 (IC : 0,67-1,39) pour la rhinite et 0,84 (IC : 0,61-1,15) pour l'eczéma).

En 2011, les associations entre allergies et méningiomes ont été explorées à partir de l'étude de cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Cette étude de grande envergure a été mise en place dans 10 pays européens (Danemark, France, Allemagne, Grèce, Italie, Suède, Norvège, Espagne, Angleterre, Pays-Bas), pour comprendre les relations entre alimentation et cancers ou pathologies chroniques. Coordonnée par le CIRC, elle a permis l'enregistrement de 520 000 participants et 26 000 cas de cancers depuis 2004. A partir de ces données, le lien entre allergies et la survenue de méningiomes (N=155) montrait une tendance à la diminution du risque chez les hommes (OR=0,64 (0,26-1,54)) mais à l'augmentation chez les femmes (OR=1,15 (0,65-2,02)) (114))

Trois autres études de grande ampleur, avec près de 1 000 cas de méningiomes chacune, ont été réalisées entre 2011 et 2013. La première, issue du programme américain SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de l'Institut National du Cancer, a montré des diminutions de 40% pour les allergies (IC : 0,5-0,7), de 30% pour l'asthme (IC : 0,6-0,9) et de 20% pour l'eczéma (IC : 0,6-1,1) (112). La seconde, réalisée dans le cadre de l'étude INTERPHONE et impliquant 5 pays (Australie, Canada, France, Israël, Nouvelle Zélande) (102), a montré des diminutions de 20 à 26 % : (OR = 0,77 (IC : 0,63-0,93) pour les allergies, 0,78 (IC : 0,59-1,03) pour l'asthme, 0,8 (IC : 0,63-1,01) pour la rhinite et 0,74 (IC : 0,56-0,98) pour l'eczéma). Enfin, la troisième étude, sur 5 états des États-Unis, rapporte une diminution de 25% pour les allergies et l'eczéma (IC : 0,51-0,8 et 0,50– 0,86, respectivement).

Depuis, une étude française (105), dans le cadre de l'étude cas-témoins CERENAT, portant sur 218 cas de méningiomes a retrouvé une tendance à la diminution pour les allergies (OR = 0,87 (IC : 0,60-1,28) et pour l'eczéma (OR = 0,66 (IC : 0,39-1,12)). Les auteurs observaient également une tendance en faveur d'un effet protecteur chez les personnes ayant vécu dans une ferme lors de la petite enfance (OR = 0,83 (IC : 0,53-1,27))

Deux méta-analyses ont porté sur le lien entre allergies et méningiomes. La première, publiée en 2007 (71), ne mettait pas en évidence de tendance claire (RR = 0,94 (IC : 0,72-1,19)).

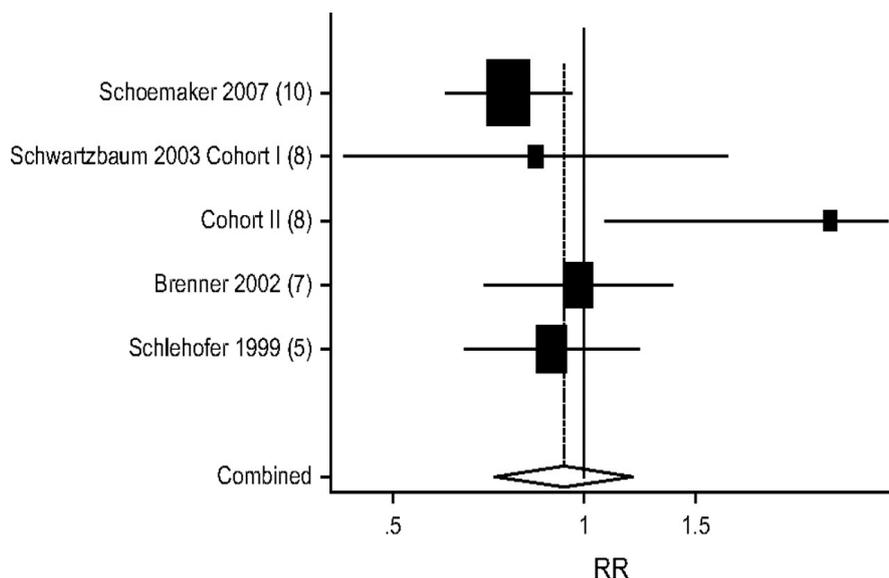


Figure 43 : Corrélations entre méningiomes et allergies, méta-analyse de Linos et al, 2007

La deuxième, plus récente et portant sur 10 études épidémiologiques, a conclu à une diminution de 20% du risque de développer un méningiome chez les personnes ayant un terrain allergique (IC : 0,70-0,94).

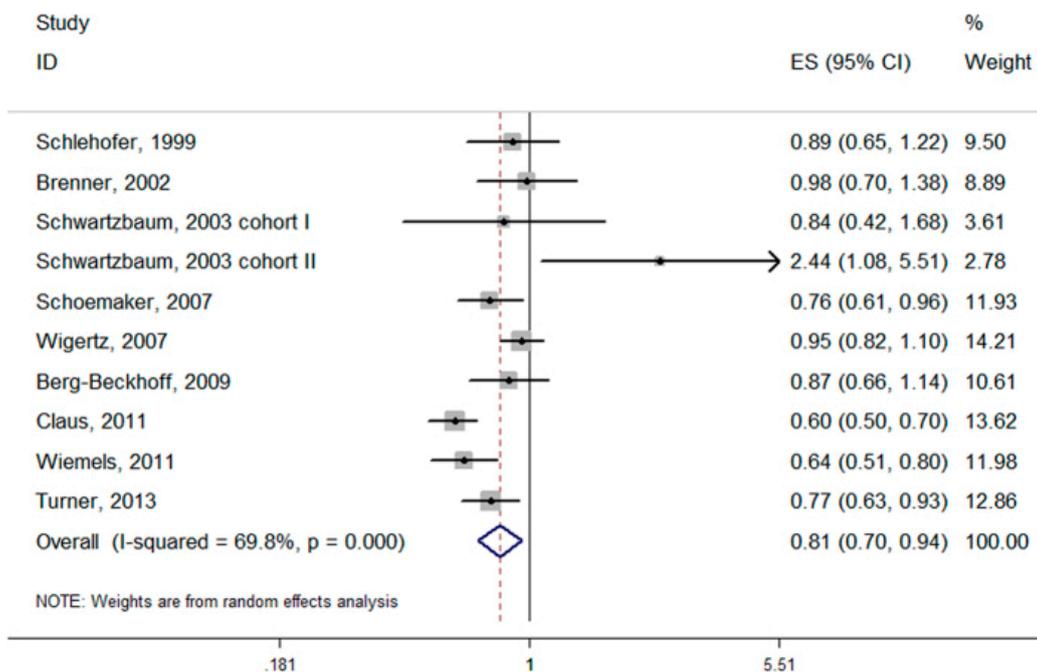


Figure 44 : Allergies et méningiome, méta-analyse de Wang et al, 2017

En conclusion et malgré certaines discordances, une diminution du risque est observée dans la majorité des études entre les antécédents allergiques et la survenue des gliomes. Pour les méningiomes, une tendance est également observée, mais les études manquent de puissance, du fait notamment de la plus faible incidence de ces tumeurs. La disparité de ces résultats montre également la complexité du recueil des informations, d'une part en lien avec des données auto-déclarées, d'autre part car la pathologie étudiée peut s'accompagner de troubles cognitifs entraînant des biais de mémorisation.

Afin de pallier les biais potentiels liés au recueil de données et à la subjectivité des réponses aux questionnaires, plusieurs chercheurs ont choisi d'utiliser le dosage d'IgE, marqueur biologiques objectif de la stimulation allergique chez les individus et médiateur principal dans les réactions d'hypersensibilité allergique.

2) Tumeurs cérébrales et IgE

Quatre études mesurant des IgE ont été réalisées entre 2004 et 2011. La première étude (73) a été menée à partir de cas issus de la Baie de San Francisco (228 cas de gliomes au total), et des témoins choisis de manière aléatoire dans la population. Les taux d'IgE totaux et spécifiques (respiratoires, 15 allergènes au total, et alimentaires : cacahuète, noix, crustacés, lait, œuf, morue) ont été dosés pour chaque participant. Au moment du prélèvement, les participants ont été interrogés sur la présence ou non d'antécédents allergiques. Les taux d'IgE totaux ont été définis ainsi : taux bas si inférieur à 25 kU/L, taux élevé (*elevated*) si supérieur à 100 kU/L, et taux intermédiaire (*borderline*) entre 25 et 100 kU/L. La valeur seuil retenue pour les IgE respiratoires ou alimentaires était de 0,35 kU/L. Des associations inverses ont été retrouvées entre le fait d'être atteint de gliome et le taux d'IgE totaux (OR = 0,37 (IC : 0,22-0,64)), alimentaires (OR = 0,12 (IC : 0,39-0,81)) et respiratoires (OR = 0,76 (IC : 0,52-1,1)), ainsi qu'entre l'existence d'un gliome et les allergies respiratoires et alimentaires auto-rapportées. Cependant, la concordance était faible entre les taux d'IgE totaux et les allergies auto-rapportées : 52% de concordance chez les cas et 56% chez les témoins. Concernant les allergies spécifiques, les concordances étaient de 65% et 82% selon les groupes. Ces valeurs renforçaient les hypothèses de biais possibles dans les études portant sur les allergies auto-rapportées.

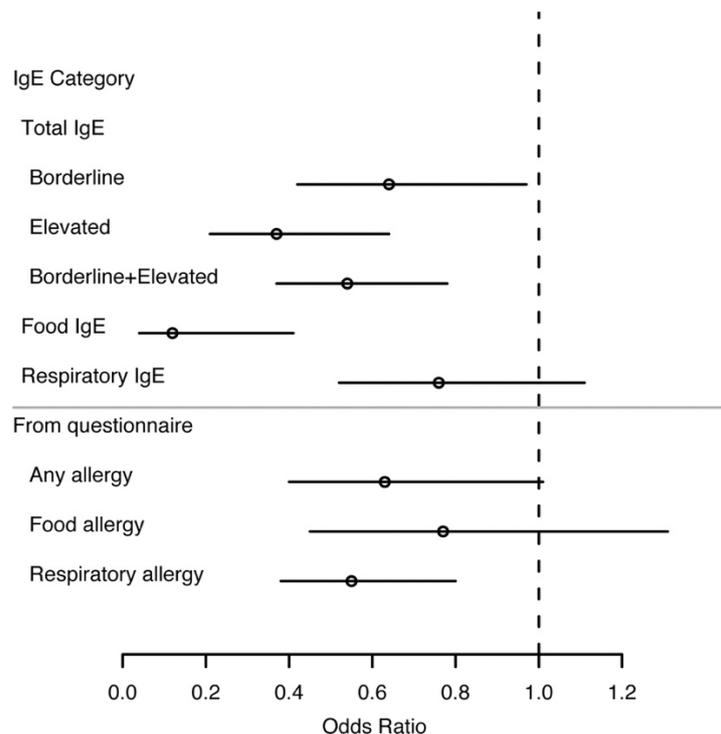


Figure 45 : Corrélations entre gliomes et taux d'IgE ou allergies auto-rapportées, totales ou spécifiques (alimentaires et respiratoires)
 Taux élevé (*elevated*) = supérieur à 100 kU/L, intermédiaire (*borderline*) = entre 25 et 100 kU/L

Les deux autres études dataient de 2011 et correspondaient à des études cas-témoins nichées dans des études de cohortes. La première (113) était issue de quatre cohortes, portant sur les déterminants de certains événements de santé - dont les cancers - chez des professionnels de santé en Angleterre. Des associations négatives non significatives entre IgE (bas *versus* intermédiaire ou élevé) et l'existence de gliomes ou glioblastomes étaient observées, mais qui n'étaient pas confirmées lorsqu'on considérait isolément les IgE alimentaires ou respiratoires (OR = 1,03 (IC : 0,54-1,98) et OR = 1,12 (IC : 0,77-1,62), respectivement).

La deuxième étude (114) est issue de la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*) impliquant 10 pays européens et portant les facteurs extrinsèques associés à la survenue de pathologies chroniques, dont les cancers. L'étude cas-témoins a porté sur 228 cas de gliomes, 175 cas de méningiomes et 963 témoins issus de la population générale et a montré des corrélations entre les taux d'IgE respiratoires (8 allergènes au total, avec un seuil de 0,35 kU/L) et les cas de gliomes (OR = 0,73 (IC : 0,51-1,06)), notamment chez les femmes (OR = 0,53 (IC : 0,30-0,95)). La diminution du risque était de 55% lorsque les auteurs ne considéraient que les glioblastomes. Il n'y avait pas de tendance nette pour les méningiomes globalement (OR = 0,96 (IC : 0,61-1,51)), avec des tendances différentes selon le sexe (homme : OR = 0,64 (IC : 0,26-1,54) et femme : OR = 1,15 (IC : 0,65-2,02)).

En 2012, une équipe norvégienne s'est intéressée au délai entre le dosage d'IgE totaux et respiratoires, et la survenue de gliomes à l'aide d'analyses cas-témoins nichées dans une cohorte (76). Cette cohorte, mise en place en 1972, disposait d'une banque biologique de plus de 300 000 échantillons sériques. Les analyses ont montré que des taux d'IgE supérieurs à 100 kU/L étaient associés négativement avec la survenue de gliomes (594 cas de gliomes et 1177 témoins) (OR = 0,75, IC : 0,56-0,99). Ces associations étaient plus marquées lorsque le dosage d'IgE précédait de 20 ans ou plus le diagnostic de gliome, suggérant que la diminution des taux d'IgE observée dans les études épidémiologiques n'était pas la conséquence de la tumeur elle-même. De manière plus spécifique, des taux d'IgE respiratoires diminuaient le risque de développer un glioblastome de 54% chez les femmes. Ces résultats étaient cohérents avec l'étude issue de la cohorte EPIC (114).

La dernière étude a porté sur 362 cas de gliomes identifiés dans les hôpitaux de la région de Harris au Texas. Une augmentation du risque de gliome était observée pour des valeurs d'IgE au-delà de 250 IU/ml (OR = 1,45 (IC : 0,77-2,74)), un seuil plus bas que celui utilisé dans les autres études.

Concernant les méningiomes spécifiquement, une seule étude a été réalisée en 2011 (114), sur 175 méningiomes et 963 témoins. Aucun lien avec le taux d'IgE n'a alors été mis en évidence (OR = 0,96 (0,61-1,51)).

En 2015, une méta-analyse (115) a conclu à une diminution significative du risque de 26% en regroupant les différentes études portant sur le taux d'IgE totales, sans effet du sexe, et des associations non significatives pour les IgE respiratoires.

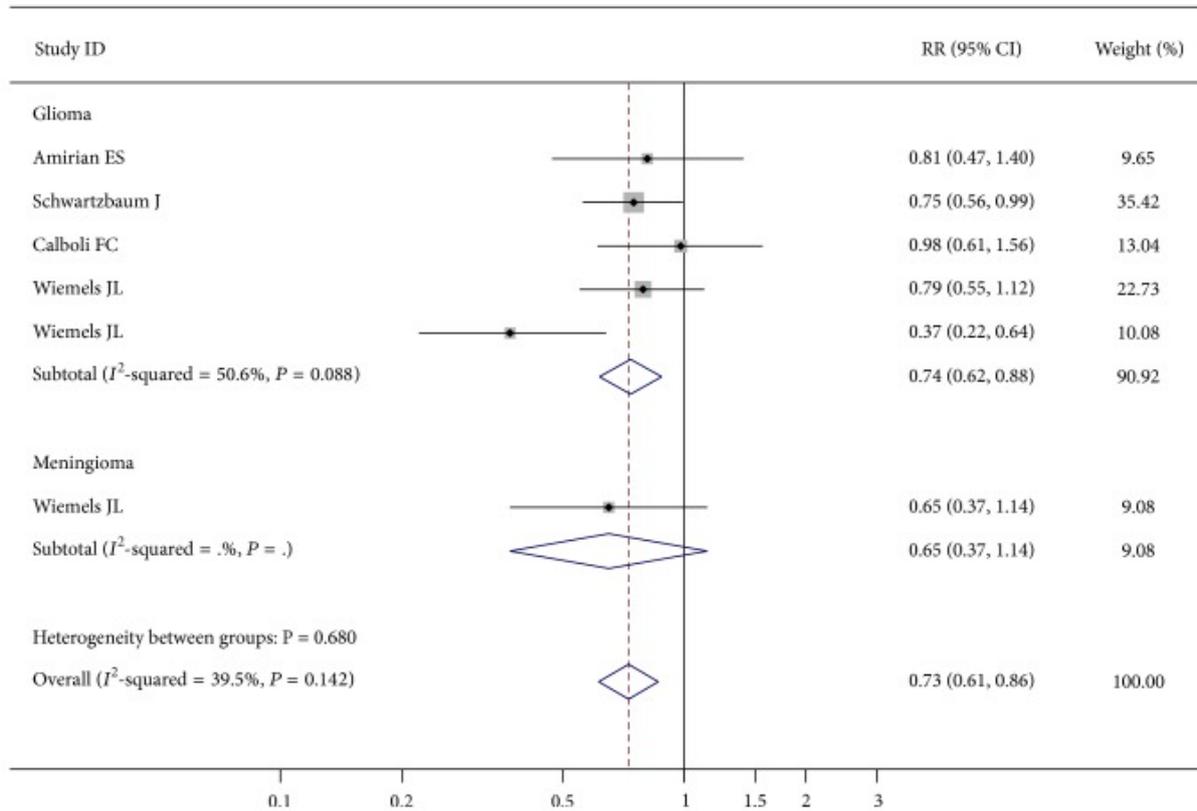


Figure 46 : Taux d'IgE totales et tumeurs cérébrales, méta-analyse de Ma et al, 2015

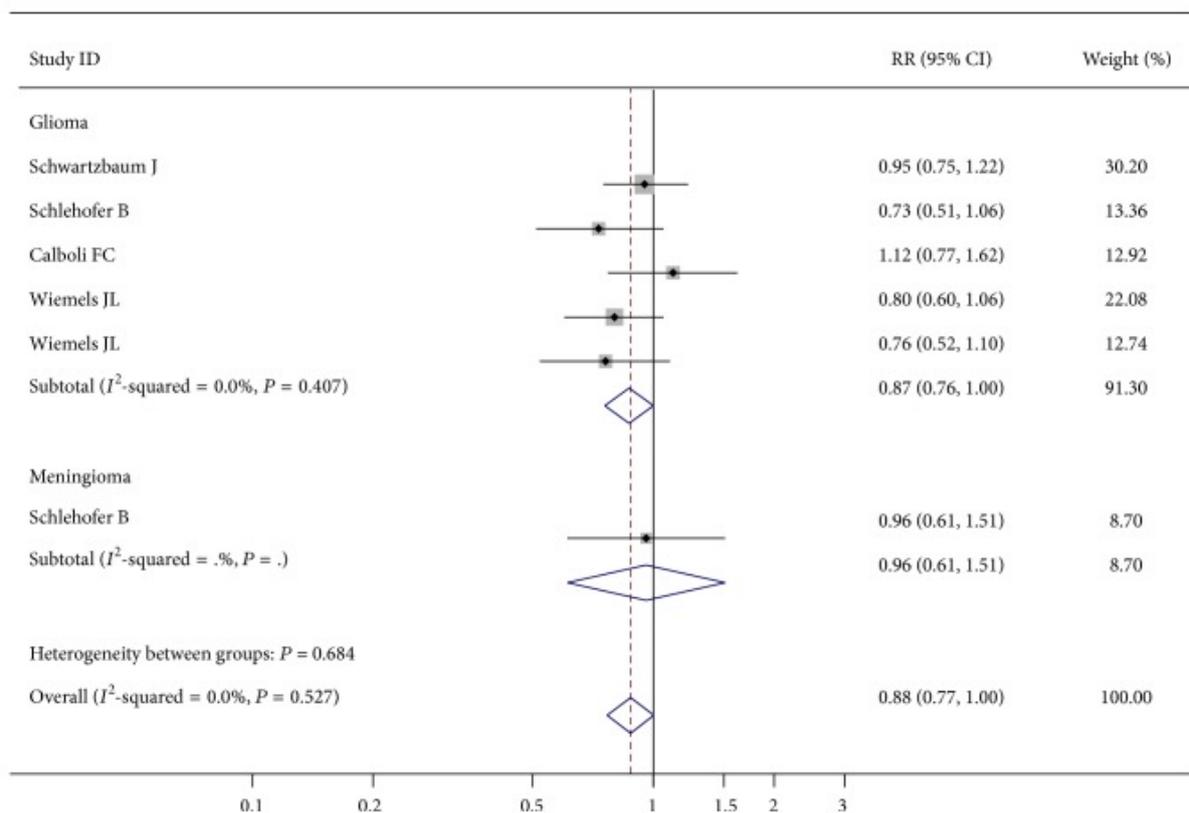


Figure 47 : Taux d'IgE respiratoires et tumeurs cérébrales, méta-analyse de Ma et al, 2015

Malgré les discordances entre les taux IgE et les allergies auto-rapportées, les différentes études tendent vers un effet protecteur des IgE sans que les mécanismes sous-jacents soient compris. Bien que les IgE soient les médiateurs principaux des allergies, certains individus présentent des taux élevés d'IgE sans signes cliniques allergiques.

Afin d'investiguer ces relations, certains auteurs se sont intéressés aux mécanismes moléculaires impliqués, par des études d'association portant sur les gènes connus pour être impliqués dans les allergies ou les dysfonctionnements du système immunitaire et la survenue des gliomes.

3) Tumeurs cérébrales, allergies et études génétiques

Sept études ont porté sur les associations entre gliomes et polymorphismes génétiques. La première étude, publiée en 2005 (94), portait sur des cas incidents de gliomes identifiés dans des centres médicaux de prise en charge des tumeurs cérébrales en Suède. Les auteurs se sont intéressés spécifiquement aux glioblastomes (111 cas), afin de limiter l'hétérogénéité génétique. Les antécédents d'allergies (asthme, rhinite ou eczéma déjà diagnostiqués par un médecin) ont également été recueillis par entretien en face à face. Cinq SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ont été sélectionnés, connus pour être associés avec l'asthme (IL4RA, IL13, ADAM33) et l'inflammation (COX2). Le taux sérique de CRP a également été pris en compte

dans les analyses. Des corrélations significatives ont été observées pour 3 SNP : IL4RA rs1805015 (OR = 1,64 (IC : 1,05-2,55), IL4RA rs1801275 (OR = 1,61 (IC : 1,05, 2,47)) et IL13 rs1800925 (OR = 0,56 (IC : 0,33, 0,96)). Cependant, les variants retrouvés préférentiellement chez les individus atteints de gliomes étaient également ceux qui étaient plus présents chez les asthmatiques. Concernant les polymorphismes d'Adam33, de Cox2 et le taux de CRP, les auteurs ne retrouvaient pas de corrélations.

Dans une seconde étude (116) portant sur 13 SNP (6 SNP sur IL4R, 3 SNP sur IL4 et 4 SNP sur IL13) analysés chez 456 patients recrutés dans la baie de San Francisco (registre des Cancers de Californie de Nord), les auteurs ne retrouvaient pas d'association, mais des corrélations significatives entre 2 SNP d'IL13 (rs1800925 et R110G) et le taux d'IgE. En prenant en compte les SNP ensemble, sous forme d'haplotypes, et les cas de gliomes, une association significative a été mise en évidence pour un haplotype rare de IL4 (OR = 0,23 (IC : 0,07-0,83)), pour des haplotypes communs de IL13 (OR = 0,73 (IC : 0,53-1) et IL4R (OR = 1,5 (IC : 1,0-2,3)).

En 2007, une étude américaine (117) conduite par l'Institut National du Cancer et l'Institut national pour la sécurité et la santé au travail a montré, à partir de 756 cas et 1190 témoins, des associations suggestives pour 2 SNP sur 11 (IL4 rs2243248 et IL6 rs1800795 ($p = 0,07$ et $0,22$, respectivement)).

En 2014, une méta-analyse a été réalisée sur les associations entre IL4RA et gliomes. Des corrélations entre rs1801275 (OR = 0,87 (IC : 0,76–0,99)) ont été identifiées (118), mais pas avec rs1805015.

Enfin, une méta-analyse incluant 53 études cas-témoins et portant sur les cancers tous types confondus n'a pas retrouvé de corrélation significative avec IL4R (rs1801275, rs1805010, rs1805015, rs2057768) (119)

D'autres auteurs ont choisi de s'intéresser aux SNP connus pour être associés à la survenue des tumeurs cérébrales, et non ceux identifiés dans les allergies.

A partir de 5 régions chromosomiques mises en évidence par GWAS portant sur les gliomes (5p15.33 (rs2736100, TERT), 8q24.21 (rs4295627, CCDC26), 9p21.3 (rs4977756, CDKN2A-CDKN2B), 11q23.3 (rs498872, PHLDB1), et 20q13.33 (rs6010620, RTEL1)), une équipe a recherché des associations avec les allergies (101). Les cas (1 029 au total) étaient issus de l'étude INTERPHONE (Suède, Royaume-Uni, Finlande, Sud du Danemark) coordonnée par l'Agence Internationale contre le Cancer. Aucune interaction n'a été retrouvée entre les 5 SNP et l'asthme, la rhinite, l'eczéma ou les allergies. Cependant, un effet protecteur des allergies et de l'asthme a été retrouvé pour rs6010620/rs4977756 (RTEL1 et CDKN2A-CDKN2B) et rs498872 (PHLDB1), respectivement pour les patients porteurs de l'allèle associé à la survenue des gliomes. Le SNP rs6010620 est situé dans un intron de RTEL1 (*regulator of*

telomere elongation helicase 1), sur-exprimé dans 30% des tumeurs. Le SNP rs4977756 est situé à proximité de *CDKN2B* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2B*), gène suppresseur de tumeur.

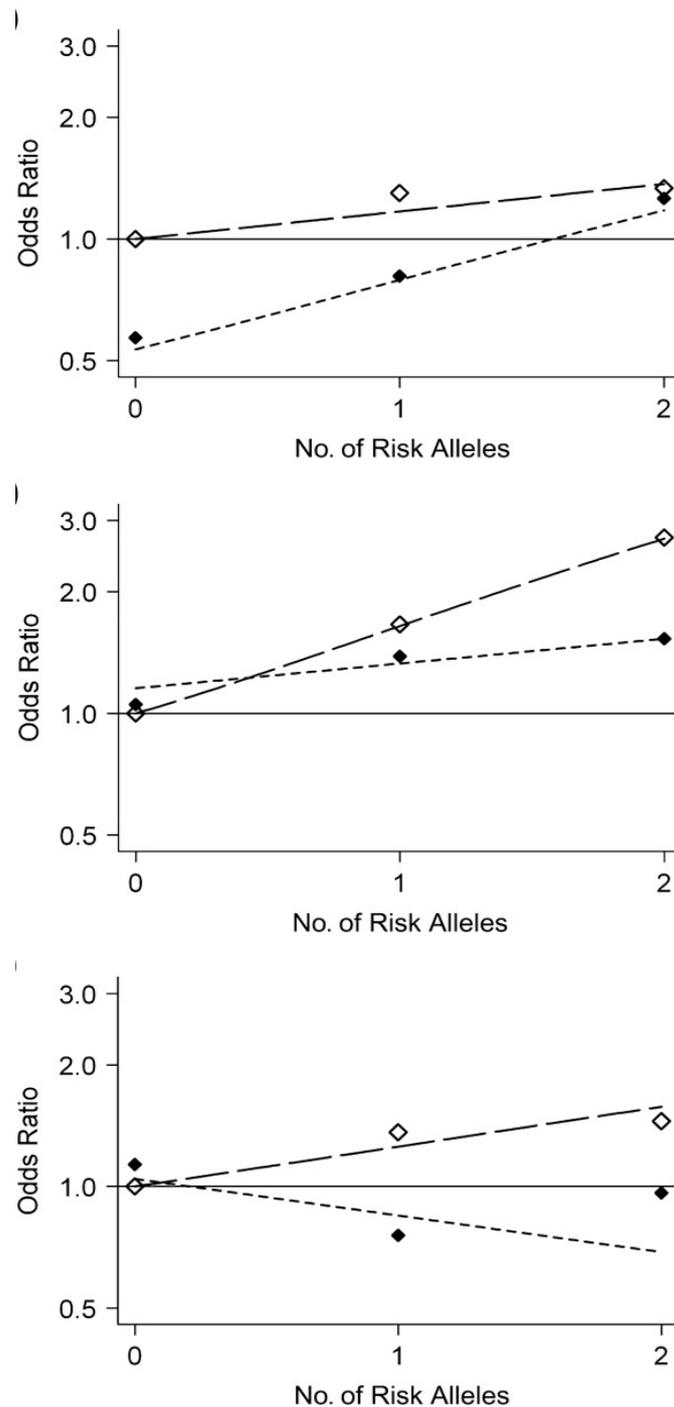


Figure 48 : *Odds ratios* du risque de développer un gliome selon le nombre de variants alléliques. A : rs4977756 et allergies, B : rs6010620 et allergies, C : rs498872 et asthme. Ronds pleins : avec allergies, ronds vides : sans allergies. Groupe de référence (OR = 1) : personnes sans allergies et sans variant

En 2011, une étude a été réalisée sur trois groupes cas-témoins (Clinique Mayo, Minnesota et Université de Californie, San Francisco (UCSF), Centre médical Duke University, Caroline

du Nord, et Université de l'Illinois) (98). Les SNP étudiés étaient identiques à ceux de l'étude précédente (5p15.3 (TERT), 8q24.21 (CCDC26/MLZE), 9p21.3 (CDKN2B), 11q23.3 (PHLDB1/DDX6), and 20q13.3 (RTEL1)). Les corrélations entre allergies et gliomes étaient plus importantes chez ceux ne possédant pas le variant de risque de CDKN2B, et chez ceux possédant le variant de risque de RTEL1.

En 2013, une étude de cohorte du *US Agricultural Health Study* (120), incluant 57 310 agriculteurs de Iowa et Caroline du Nord, et 32 346 épouses, n'a montré aucune corrélation entre SNP connus pour être associés à la survenue des gliomes (TERT, rs2736100; CDKN2A-CDKN2B, rs4977756; PHLDB1, rs489972; CCDC26, rs4295627; et RTEL, rs6010620), antécédents d'allergies et gliomes.

Enfin, une étude récente (121) a montré que les allergies avaient un effet positif sur la survie globale des gliomes, indépendamment des mutations connues pour impacter la survie globale (1p/19q co-délétions, TP53, TERT et ATRX). De plus un effet significatif de 3 nouveaux gènes mis en évidence par GWAS dans les allergies (FOSL2, APOBR, et NCF4) (122) a été retrouvé dans cette étude.

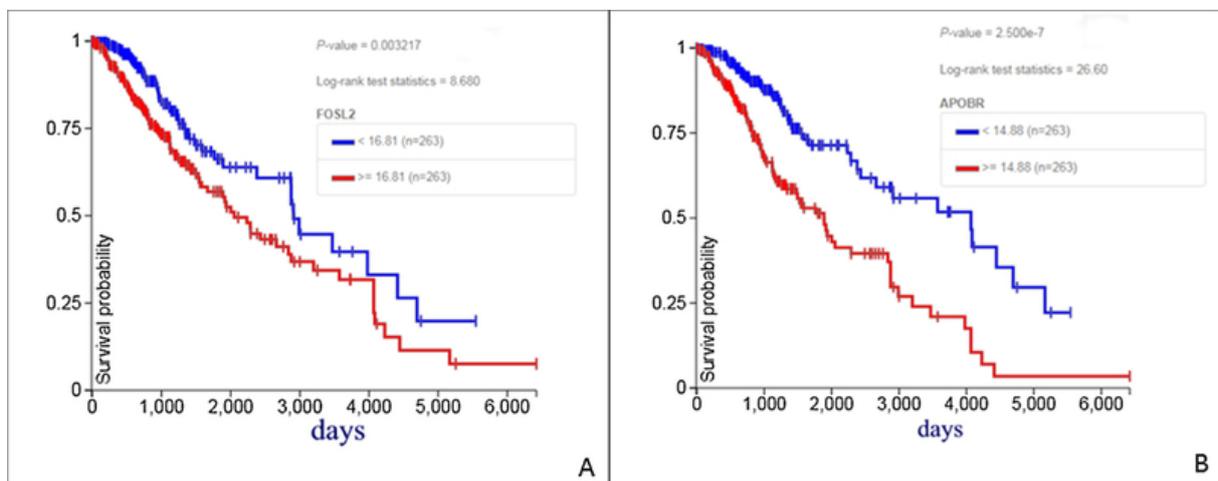


Figure 49 : Probabilité de survie chez les patients atteints de gliomes en fonction du taux d'expression de FOSL2 (A) et APOBR (B), Lehrer et al, 2019

Au total, et malgré des discordances entre taux d'IgE et allergies auto-rapportées, les études intégrant des données biologiques tendaient vers un effet protecteur des allergies dans la survenue des tumeurs cérébrales. Cependant, les études génétiques n'ont pas permis d'identifier les mécanismes moléculaires sous-jacents. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour comprendre ces mécanismes. De plus, l'hypothèse selon laquelle l'environnement allergique pourrait protéger l'organisme des xénobiotiques n'a jamais été explorée dans les études épidémiologiques.

L'objectif principal de cette thèse est d'explorer les associations entre allergies et tumeurs du système nerveux central dans la cohorte AGRICAN. Cette cohorte, mise en place depuis 2005 et incluant plus de 180 000 affiliés à la Mutualité Sociale Agricole, offre la possibilité d'explorer les interactions avec l'exposition aux pesticides, via le travail sur une exploitation agricole, et la résidence sur une ferme dans la petite enfance.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Population

La population d'étude est celle de la cohorte AGRICAN (AGRIculture & CANcer), mise en place en France en 2005 pour étudier l'état de santé en milieu agricole, en particulier la survenue de cancers, et leur lien avec des facteurs d'exposition. La population est constituée d'affiliés du régime agricole et comporte donc des agriculteurs (ayant travaillé sur des exploitations agricoles en tant qu'exploitants ou salariés) mais aussi des professionnels de secteurs connexes (espaces verts, forêts, tertiaire, ...). Les critères d'inclusion de la cohorte étaient : être âgé de 18 ans ou plus, avoir cotisé au moins 3 ans au régime agricole au cours de sa vie (tous statuts confondus : salariés, non-salariés, actifs, retraités), résider dans un des 11 départements suivants en 2005 : Somme, Manche, Loire-Atlantique, Vendée, Gironde, Tarn, Isère, Doubs, Cote d'or, Haut et Bas-Rhin, et répondre au questionnaire d'inclusion, portant notamment sur les activités professionnelles et l'exposition aux pesticides ainsi que l'histoire de vie et les antécédents médicaux.

2. Questionnaire et recueil des expositions

Le questionnaire est composé d'une quarantaine de questions, organisées autour de 10 axes (cf. Annexe) :

A/ Données générales : adresse, date et commune de naissance, sexe, situation matrimoniale, niveau de formation

B/ Historique professionnel : situation professionnelle actuelle (exploitant, chômage, salarié, retraité, longue maladie...), détails des emplois exercés (années de début et de fin, entreprises, emplois, tâches réalisées)

C/ Historique des activités agricoles sur exploitations : activité professionnelle (i) agricole, ii) non agricole, iii) pas d'activité sur des exploitations mais dans des secteurs connexes comportant des expositions directes potentielles aux nuisances agricoles dont pesticides, agricole), détails des activités en cas de travail sur une exploitation pour 5 types d'élevages (bovins, moutons et/ou chèvres, porcs, chevaux, volailles) et pour 13 cultures (prairies, vigne, maïs, blé et/ou orge, pois et/ou féverole, betterave, tournesol, colza, tabac, pommes de terre, arboriculture, culture légumières et culture sous serre), et recueil de tâches spécifiques (nombre d'animaux, soins, traite, traitements pesticides, désinfection des locaux, surfaces agricoles, semis, vendange, ...)

D/ Fongicides, insecticides ou herbicides utilisés dans la vie professionnelle

E/ Équipement de protection individuelle : gants, combinaison, masque à cartouche, et fréquence de leurs utilisations

F/ Matériel utilisé pour le traitement des cultures (vignes, vergers, serres, blé, maïs, colza, prairies, etc...) : matériel de pulvérisation, herbicides dans la cour et les talus

G/ Résidence dans la petite enfance : adresse du domicile de la première année de vie, nombre d'années vécues sur ce domicile, et activités principales s'il s'agit d'une exploitation agricole (prairies, vignes, vergers, serres, maraichage, élevage, ...)

H/ Santé : état général, taille et poids, fréquence des visites médicales, diagnostic médical de pathologies parmi une liste (rhume des foins, eczéma, asthme, bronchite chronique, emphysème, maladie du poumon de fermier, infarctus ou angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle, maladie de la thyroïde, de la rétine, diabète, dépression, maladie de Parkinson, d'Alzheimer), tremblements, rigidité ou lenteur/enraidissement des membres, intoxication par des pesticides (fréquence, année(s)), prise en charge)

I/ Habitudes de vie : fréquence de consommation d'aliments listés (produits laitiers, viande, poisson, céréales, fruits, légumes, alcool (bière, vin, cidre, apéritif), ...), du tabac (durée, nombre de cigarettes par jour)

J/ Questions à ne remplir que par les femmes: âge des premières règles, prise d'un contraceptif, traitement hormonal contre la stérilité, nombre de grossesses, d'enfants, allaitement, ménopause, traitement hormonal substitutif.

Un questionnaire de suivi a été envoyé aux participants en 2015, pour mettre à jour et compléter les données d'inclusion. L'ensemble des données est stocké dans une base informatisée localisée au Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse à Caen.

3. Suivi et recueil des décès et cancers

L'information sur les décès est obtenue par croisement avec les données du répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) et du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC). Les causes des décès sont codées selon la CIM-10.

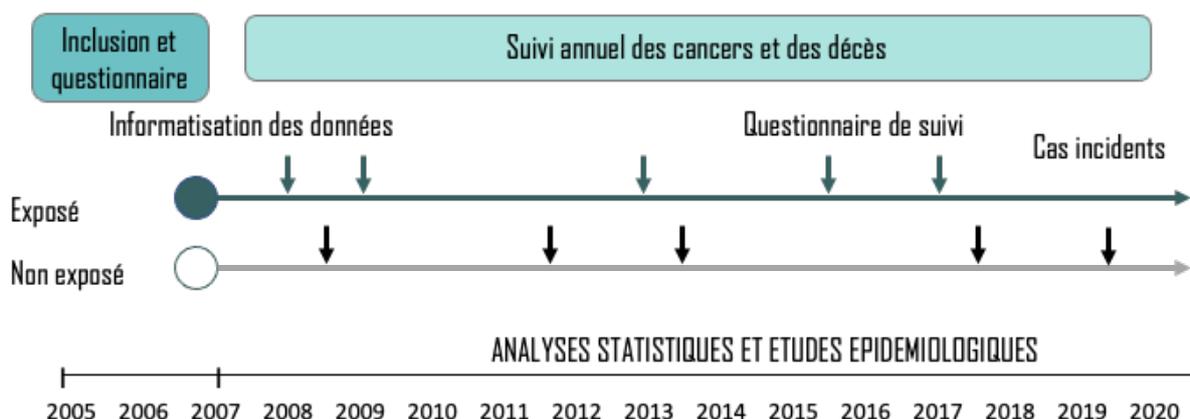


Figure 50 : déroulement de l'étude AGRICAN

Les cas de cancers sont recueillis grâce au croisement biannuel avec les données des 10 registres généraux et de 6 registres spécialisés (le registre des tumeurs digestives et gynécologiques de la Côte d'Or, le registre des tumeurs du système nerveux central de Gironde et les registres des hémopathies malignes de Côte d'Or, Gironde et Basse-Normandie). Les cas de tumeurs du système nerveux central sont codés selon la CIM-10 et la CIM-O-3.

Type de tumeurs du SNC	Code CIM-O-3
Gliomes	9380/1 - 9380/3 - 9381/3 - 9382/3 - 9383/1 - 9394/1 - 9391/3 - 9400/3 9401/3 - 9403/3 - 9411/3 - 9413/0 - 9440/3 - 9442/3 - 9450/3 9451/3 - 9460/3 - 9470/3 - 9506/1
Méningiomes	9530/0 - 9530/1 - 9530/3 - 9531/0 - 9532/0 - 9533/0 9534/0 - 9537/0 - 9538/1 - 9539/1
Tumeurs des nerfs crâniens / spinaux	9540/0 - 9560/0 - 9560/3
Lymphomes	9591/3 - 9680/3
Tumeurs diverses	8000/0 - 8000/1 - 8000/3 - 9080/0 – 9150/3 - 91611

Tableau 4 : Codes CIM-O-3 des types histologiques de tumeurs cérébrales primitives sélectionnées pour l'étude

4. Données sélectionnées

Tous les membres de la cohorte ayant répondu au questionnaire d'inclusion entre 2005 et 2007 ont été pris en compte dans nos analyses, excepté les participants issus du département Cote d'Or, qui ne dispose pas de registre pour les tumeurs cérébrales.

Dans le cadre de nos analyses, les données suivantes ont été prises en compte :

- 1) Données générales
 - **Axe A** : Département de résidence, âge, sexe, niveau de formation (3 catégories : élémentaire = aucun/primaire, secondaire = brevet, CAP, BEP, BAC, et supérieur = BTS, niveau supérieur)
 - **Axe C** : Activité agricole (3 catégories : non agricole, activités connexes à l'agriculture (= non agricole mais expositions aux nuisances agricoles), travail sur une exploitation agricole)
 - **Axe G** : Résidence sur une exploitation agricole dans la petite enfance (oui/non),
 - **Axe I** : Consommation d'alcool (4 catégories selon la fréquence de consommation de cidre, bière, vin et apéritif : jamais, rarement si 1 à 3 fois/mois, parfois si 1 à 3

fois/semaine, fréquent si au moins 4 fois/semaine) et de tabac (3 catégories : non-fumeur, tabagisme sevré, tabagisme actif).

2) Données d'exposition

Les facteurs d'exposition étudiés dans ces travaux étaient les antécédents d'allergies, définis à partir des informations disponibles sur le rhume des foins (= rhinite), l'asthme et l'eczéma. Ces données ont été recueillies dans le questionnaire d'inclusion (axe H : « Santé ») à partir des questions suivantes :

« Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez les maladies suivantes ? » :

- Rhume des foins
- Asthme
- Eczéma

Une deuxième question portait sur l'ancienneté de ces maladies : « Si oui, quel âge aviez-vous lorsqu'il vous l'a dit la première fois ? »

- Moins de 20 ans
- 20 – 39 ans
- 40 – 60 ans
- Plus de 60 ans

Les items ont été combinés pour créer une variable « allergies » (si antécédents de rhume des foins et/ou asthme et/ou eczéma), mais ont aussi été considérés séparément.

3) Données relatives à la maladie

Le statut concernant la maladie (existence d'une tumeur cérébrale Oui/Non) a été définie à partir du croisement avec les registres des cancers généraux et spécialisés. Les pathologies d'intérêt étaient les tumeurs cérébrales, considérées toutes ensemble, et séparément par grand type histologique.

Seuls les cas de tumeurs cérébrales survenus entre la date de l'inclusion et le 31/12/2015, date des derniers croisements avec les registres, ont été pris en compte dans nos analyses.

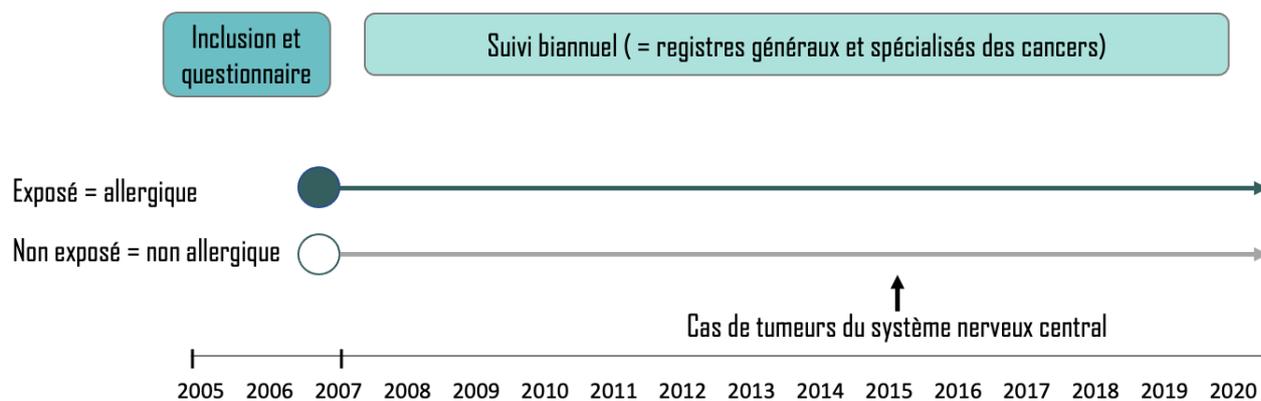


Figure 51 : Éléments de chronologie. Date de point : 31 décembre 2015

5. Analyses statistiques

L'association entre l'existence d'allergies et la survenue de tumeur du système nerveux central (à un moment quelconque du suivi) a été testée par estimation des rapports de cotes (*Odds ratio* ou OR) et intervalles de confiance à 95%, à l'aide de régressions logistiques. Des analyses univariées ont été menées pour identifier les variables d'ajustement, prises en compte dans un second temps dans les analyses multivariées. Les variables d'ajustement étaient définies comme les variables associées à la fois à la maladie (tumeur du système nerveux central) et à la variable explicative principale (allergie) avec une p -value $< 0,20$.

Les associations ont été testées entre allergies (toutes confondues, ou par type d'allergies : rhume des foins, asthme ou eczéma) et tumeurs cérébrales (toutes confondues, et par type histologique).

Par ailleurs, des analyses stratifiées i) sur les grands groupes professionnels (3 catégories : non agricole, non agricole mais expositions aux nuisances agricoles, et travail sur une exploitation agricole), ii) sur l'exposition au milieu agricole dans la première année de vie (premier domicile sur une ferme : Oui/Non)

III. RESULTATS

1. Description de la population d'étude

Au total, 170 967 participants ont été inclus dans nos analyses. Les participants étaient âgés de 20 à 105 ans au moment de l'inclusion, et l'âge moyen était de 64 ans.

Parmi les participants, 54% étaient des hommes et 46% des femmes. Les départements de la Gironde (33), la Manche (50), Loire-Atlantique (44) et la Vendée (85) regroupaient chacun plus de 20 000 participants, tandis que les effectifs variaient entre 8 178 et 12 495 participants dans les autres départements.

La majorité des participants avaient travaillé sur une exploitation agricole (87%) et deux tiers avaient résidé dans une ferme durant la petite enfance (premier domicile). Enfin, 20% des participants ne consommaient pas d'alcool, et plus de la moitié étaient non-fumeurs (63%).

Variables	Population d'étude	
	(n)	(%)
Age (N=170 967; 100%)		
Age moyen	64 ans	
Par tranches d'âge		
20 – 49 ans	35 383	20,7
50 - 59 ans	26 638	15,6
60 - 69 ans	33 884	19,8
70 - 79 ans	47 366	27,7
80 - 105 ans	27 696	16,2
Genre (N=170 967; 100%)		
Hommes	92 608	54,2
Femmes	78 359	45,8
Département de résidence (N=170 967; 100%)		
25	11 594	6,8
33	28 022	16,4
38	12 495	7,3
44	25 011	14,6
50	25 462	14,9
67	12 359	7,2
68	8 178	4,8
80	12 450	7,3
81	11 221	6,6
85	24 175	14,1
Niveau de formation (N= 158 309, 92,6%)		
Élémentaire	79 719	50,4
Secondaire	63 342	40,0
Supérieur	15 248	9,6
Travail sur une exploitation agricole (N=148 357; 86,7%)		
Non et pas d'expositions agricoles	17 748	12,0
Non mais expositions agricoles	2 132	1,4
Oui	128 477	86,6
Premier domicile sur une ferme (N=153 528; 89,8%)		
Non	47 905	31,2
Oui	105 623	68,8
Consommation d'alcool (N=156 037 ; 91,2%)		
Jamais	31 447	20,2
Rarement	28 412	18,2
Parfois	44 365	28,4
Fréquent	51 813	33,2
Statut tabagique (N=157 762 ; 92,3%)		
Non fumeurs	99 019	62,8
Anciens fumeurs	42 390	27,0
Fumeurs actifs	16 353	10,4

Tableau 5 : Description de la population d'étude à l'inclusion, cohorte AGRICAN

2. Description des expositions

Quatre-vingt-un pourcents des participants avaient répondu aux trois questions portant sur les allergies (rhume des foins, asthme et eczéma). Les participants ayant répondu étaient plus jeunes que les non-répondants (63 ans contre 69 ans) et de niveau de formation plus élevé (10,8% de niveau de formation supérieur et 47,8% de niveau élémentaire chez les répondants, contre 4,1% de niveau supérieur et 63% de niveau élémentaire chez les ceux n'ayant pas répondu).

Près d'un participant sur 5 rapportait un antécédent d'allergie diagnostiquée par un médecin, et 3% des participants mentionnaient au moins deux types d'allergies. Le rhume des foins était l'allergie la plus fréquemment rapportée (8%, 13 719 cas), contre 6,5% (11 186 cas) pour l'asthme et 5,8% (9 908 cas) pour l'eczéma.

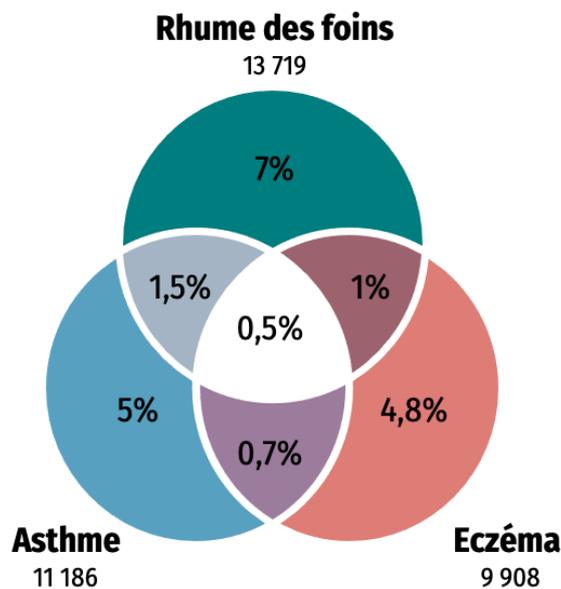


Figure 52 : Fréquence des allergies rapportées par type d'allergies

Plus d'un tiers des allergies ont été diagnostiquées avant 20 ans. La fréquence des nouveaux diagnostics décroissait avec l'âge, mais un léger rebond de diagnostic d'asthme était observé entre 40 et 60 ans.

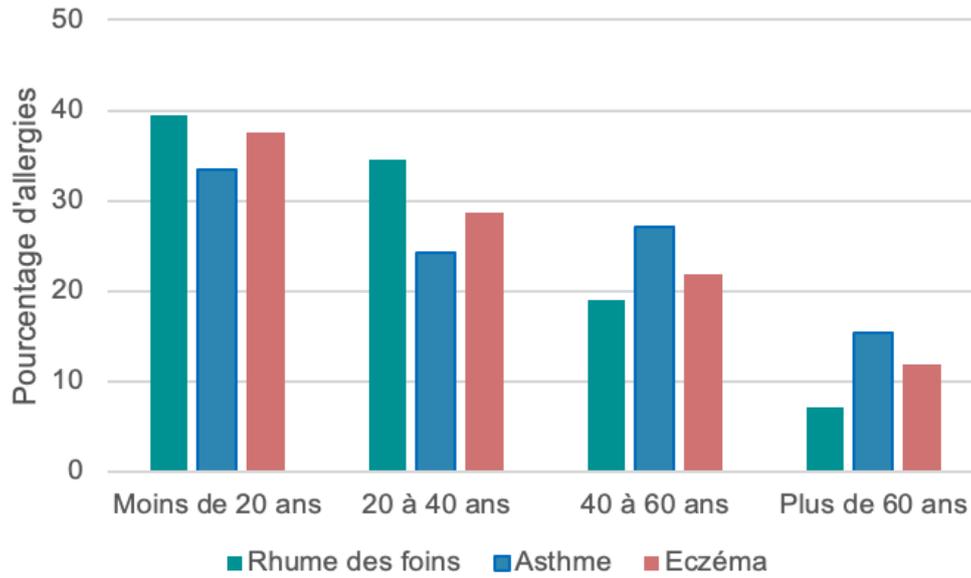


Figure 53 : âge du diagnostic des allergies auto-rapportées

L'âge moyen des participants se déclarant allergiques était de 66 ans, contre 63 ans chez les non-allergiques. Les personnes dites allergiques travaillaient moins souvent que les non allergiques sur une exploitation agricole, et avaient moins fréquemment résidé sur une ferme durant la petite enfance. Enfin, les participants allergiques étaient plus fréquemment des fumeurs actifs ou sevrés et des consommateurs d'alcool que les non allergiques.

Variables	Allergies rapportées			
	Non		Oui	
	n	%	n	%
Age (N=139 169)				
Age moyen	63		66	
20 – 49 ans	24 760	22,1	7 297	26,8
50 - 59 ans	18 510	16,5	4 326	15,9
60 - 69 ans	22 394	20,0	4 929	18,1
70 - 79 ans	29 420	26,3	6 658	24,5
80 - 105 ans	16 871	15,1	4 002	14,7
Genre (N=139 167)				
Hommes	61 667	55,1	14 628	53,8
Femmes	50 288	44,9	12 584	46,2
Niveau de formation (N=131 556)				
Élémentaire	51 177	48,3	11 691	45,5
Secondaire	43 950	41,5	10 587	41,3
Supérieur	10 777	10,2	3 374	13,2
Travail sur une exploitation agricole (N=131 556)				
Non et pas d'expositions agricoles	12 403	12,5	3 241	13,3
Non mais expositions agricoles	1 438	1,4	373	1,5
Oui	85 422	86,1	20 697	85,2
Premier domicile sur une ferme (N=123 574)				
Non	32 974	31,6	8 859	35,0
Oui	71 331	68,4	16 427	65,0
Consommation d'alcool (N=131 307)				
Jamais	20 477	19,4	4 911	19,2
Rarement	19 214	18,2	5 042	19,7
Parfois	30 432	28,8	7 441	29,0
Fréquent	35 562	33,6	8 228	32,1
Statut tabagique (N=132 206)				
Non fumeurs	66 333	62,3	15 274	59,2
Anciens fumeurs	28 801	27,1	7 693	29,8
Fumeurs actifs	11 265	10,6	2 840	11,0

Tableau 6 : Description des variables selon l'exposition (allergiques ou non allergiques)
Différences significatives ($p < 0,05$) pour l'âge, le sexe, le niveau de formation, le travail sur une exploitation agricole, le premier domicile sur une ferme et le tabac (cf. Annexe)

3. Description des tumeurs du système nerveux central

Au total, 500 cas de tumeurs du système nerveux central ont été enregistrés entre l'inclusion et le 31 Décembre 2015.

La majorité des cas étaient des gliomes (N=212 soit 42%) et des méningiomes (N=202 soit 41%). Les autres cas étaient des patients atteints de tumeurs des nerfs crâniens ou spinaux (N=49, 10%), et des formes histologiques diverses (N=37, 7%).

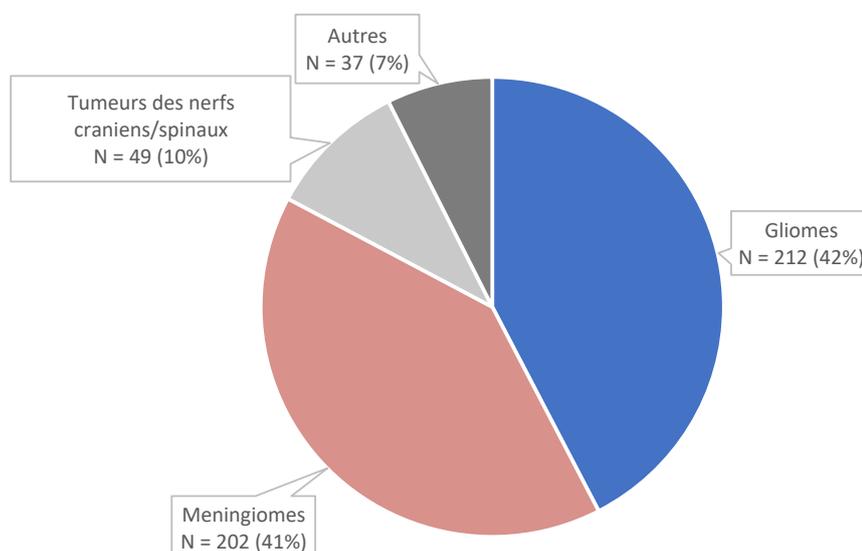


Figure 54 : Répartition des tumeurs du système nerveux central par type histologique

Le nombre de cas enregistrés tendait à augmenter depuis 2005, avec le nombre maximum de 71 cas en 2015. Les valeurs basses en 2005 et 2006 s'expliquaient par une inclusion encore incomplète dans la cohorte (inclusion sur la période 2005-2006).

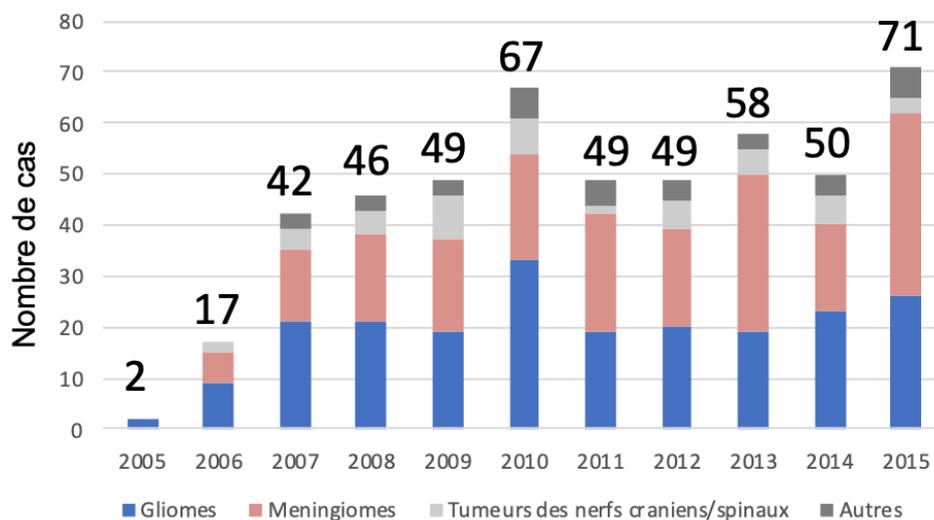


Figure 55 : Nombre de cas de tumeurs du système nerveux central par année

Certains départements enregistraient plus de gliomes que de méningiomes (Doubs et Somme), alors que deux fois plus de méningiomes que de gliomes étaient enregistrés dans le Bas-Rhin.

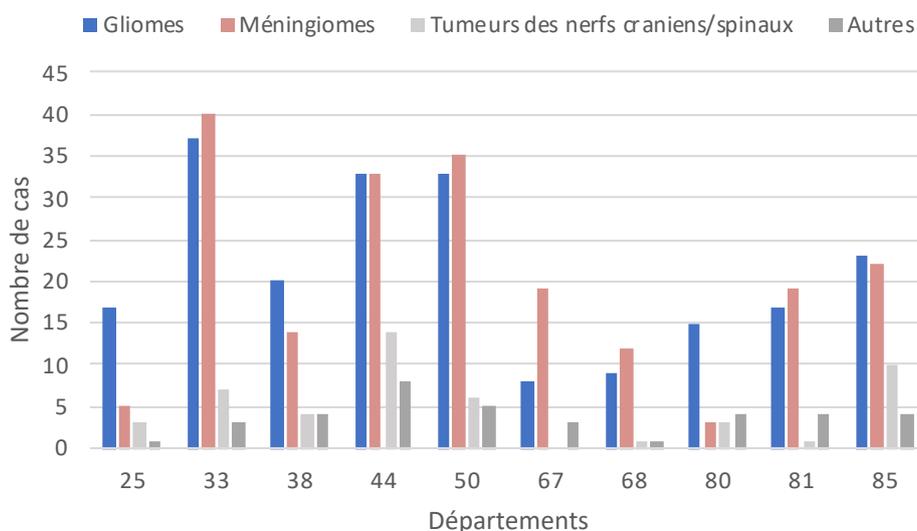


Figure 56 : Nombre de cas de tumeurs cérébrales par département

L'âge moyen des cas de tumeurs du système nerveux central, tous types confondus, était de 67 ans, contre 64 ans chez les non malades. Les femmes étaient légèrement surreprésentées par rapport aux hommes (51,4 contre 48,6%).

Les cas concernaient plus fréquemment des travailleurs agricoles (79,4%), de niveau élémentaire (49,6%) et ayant résidé sur une exploitation agricole dans l'enfance (68,4%). Le travail sur une exploitation agricole et la résidence sur une ferme dans la petite enfance étaient plus fréquents chez les cas que chez les participants non malades, et les consommations d'alcool et de tabac y étaient légèrement inférieures.

Variables	Tumeurs du système nerveux central			
	Non		Oui	
	n	%	n	%
Age (N=170 967)				
Age moyen	64		67	
20 – 49 ans	35 329	20,7	54	10,8
50 - 59 ans	26 553	15,6	85	17,0
60 - 69 ans	33 777	19,8	107	21,4
70 - 79 ans	47 199	27,7	167	33,4
80 - 105 ans	27 609	16,2	87	17,4
Genre (N=170 967)				
Hommes	92 365	54,2	243	48,6
Femmes	78 102	45,8	257	51,4
Niveau de formation (N=158 309)				
Élémentaire	79 471	50,3	248	54,1
Secondaire	63 162	40	180	39,3
Supérieur	15 218	9,7	30	6,6
Travail sur une exploitation agricole (N=148 157)				
Non et pas d'expositions agricoles	17 513	11,9	35	7,9
Non mais expositions agricoles	2 123	1,4	9	2,1
Oui	128 080	86,7	397	90
Premier domicile sur une ferme (N=153 528)				
Non	47 805	31,2	100	22,6
Oui	105 281	68,8	342	77,4
Consommation d'alcool (N=156 037)				
Jamais	31 345	20,2	102	22,5
Rarement	28 335	18,2	77	16,9
Parfois	44 254	28,4	111	24,5
Fréquent	51 649	33,2	164	36,1
Statut tabagique (N=157 762)				
Non fumeurs	98 728	62,8	291	64,8
Fumeurs sevrés	42 268	26,9	122	27,2
Fumeurs actifs	16 317	10,3	36	8,0

Tableau 7 : Description des variables chez les cas de tumeurs du système nerveux central et les non malades

Différences significatives ($p < 0,05$) pour l'âge, le sexe, le niveau de formation, le travail sur une exploitation agricole et le premier domicile sur une ferme (cf. Annexe)

Concernant les cas de gliomes spécifiquement, ils étaient majoritairement de sexe masculin (65% chez les hommes contre 35% chez les femmes) et plus âgés que les non malades (66 ans contre 64 ans chez les non malades). Les participants travaillant sur une exploitation avaient plus de deux fois plus de gliomes que ceux ne travaillant pas sur une exploitation. Les sujets ayant résidé sur une exploitation dans la petite enfance avaient également deux fois plus de gliomes que ceux n'y ayant pas résidé (cf. Annexe).

Les méningiomes concernaient majoritairement les femmes (68% de femmes et 32% d'hommes), et les participants plus âgés que les non malades (70 ans d'âge moyen chez les cas, contre 64 ans chez les non malades). Les sujets travaillant sur une exploitation agricole avaient une fois et demie plus de méningiomes que ceux n'y travaillant pas, et des proportions identiques étaient retrouvées entre les sujets résidant sur une ferme dans l'enfance par rapport à ceux n'y ayant pas vécu (cf. Annexe).

Variables	Gliomes				Méningiomes			
	Non malades		Malades		Non malades		Malades	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Age (N=170 967)								
Age moyen	64		66		64		70	
20 – 49 ans	35 358	20,7	25	11,8	35 366	20,7	17	8,4
50 - 59 ans	26 599	15,6	39	18,4	26 613	15,6	25	12,4
60 - 69 ans	33 834	19,8	50	23,6	33 844	19,8	40	19,8
70 - 79 ans	47 295	27,7	71	33,5	47 291	27,7	75	37,1
80 - 105 ans	27 669	16,2	27	12,7	27 651	16,2	45	22,3
Genre (N=170 967)								
Hommes	92 471	54,2	137	64,6	92 543	54,2	65	32,2
Femmes	78 284	45,8	75	35,4	78 222	45,8	137	67,8
Niveau de formation (N=158 309)								
Élémentaire	79 627	50,4	92	43,4	79 604	50,3	115	63,9
Secondaire	63 250	40,0	92	43,4	63 287	40	55	30,6
Supérieur	15 236	9,6	12	5,7	15 238	9,6	10	5,5
Travail sur une exploitation agricole (N=148 157)								
Non et pas d'expositions	17 538	11,8	10	5,3	17 533	11,8	15	8,4
Non mais expositions	2 130	14,4	2	1,0	2 128	1,4	4	2,2
Oui	128 301	86,7	176	93,7	128 317	86,7	160	89,4
Premier domicile sur une ferme (N=143 528)								
Non	47 870	31,2	35	18,3	47 864	31,2	41	23,3
Oui	105 467	68,8	156	81,7	105 488	68,8	135	76,7
Consommation d'alcool (N=156 037)								
Jamais	31 405	20,2	42	21,4	31 403	20,1	44	24,6
Rarement	28 387	18,2	25	12,8	28 372	18,2	40	22,3
Parfois	44 325	28,4	40	20,4	44 324	28,4	41	22,9
Fréquent	51 724	33,2	89	45,4	51 759	33,2	54	30,2
Statut tabagique (N=157 762)								
Non fumeurs	98 900	62,8	119	60,7	98 900	62,8	119	68,8
Anciens fumeurs	42 332	26,9	58	29,6	42 349	26,9	41	23,7
Fumeurs actifs	16 334	10,3	19	9,7	16 340	10,4	13	7,5

Tableau 8 : Description des variables chez les cas de gliomes et de méningiomes, et les non malades
Différences significatives ($p < 0,05$) pour l'âge, le sexe, le premier domicile sur une ferme, et le niveau de formation pour les méningiomes (cf. Annexe)

4. Associations entre antécédents d'allergies et tumeurs du système nerveux central

Les variables d'ajustements retenues (($p < 0,20$) étaient : l'âge, le sexe et le niveau de formation pour les tumeurs cérébrales tous types confondus, les gliomes et les méningiomes.

Pour les tumeurs du système nerveux central, des augmentations du risque ont été observées chez les allergiques (tous types d'allergies confondus), mais également par allergie (rhinite, asthme et eczéma). Les *odds ratio* variaient de 1,06 (pour l'eczéma (IC : 0,71-1,53)) à 1,21 (pour l'asthme (IC : 0,84-1,68)), et étaient non significatifs.

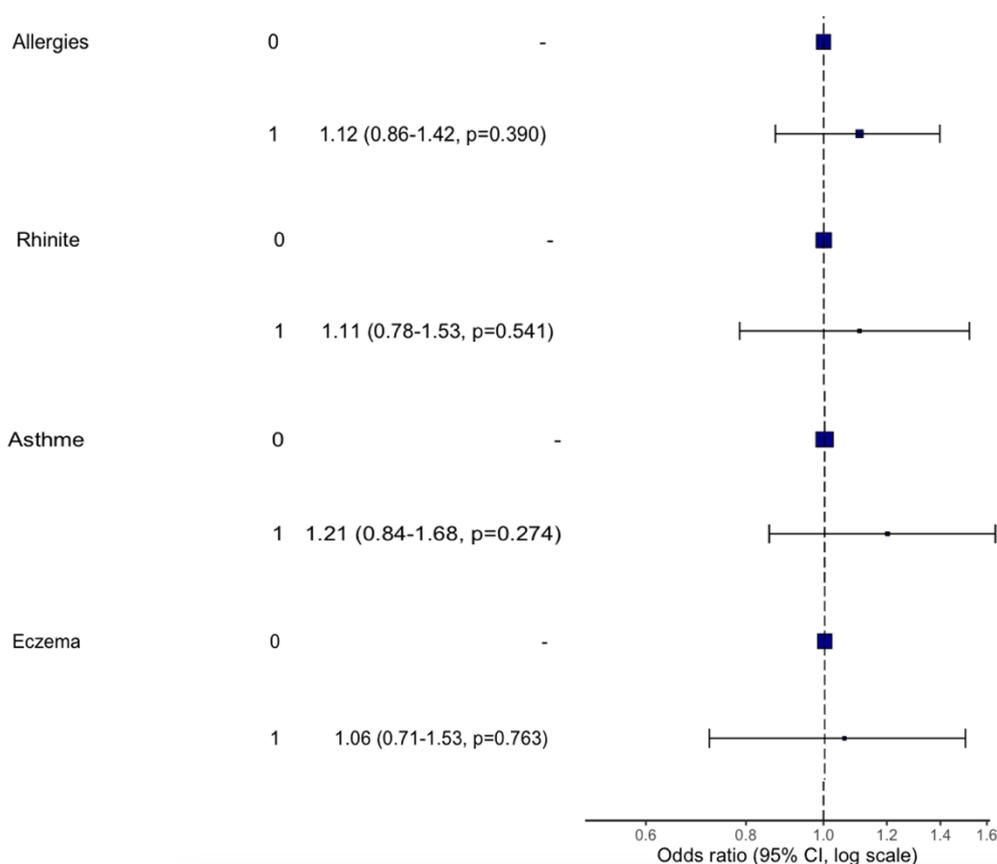


Figure 57 : Associations entre tumeurs du système nerveux central (toutes tumeurs) et allergies, rhinite, asthme et eczéma. Analyses multivariées ajustées sur le genre, l'âge et le niveau de formation.

En ne considérant que les gliomes, une légère diminution du risque était observée pour la rhinite (OR = 0,95 (IC : 0,53-1,56)), mais pas pour les allergies toutes confondus (OR = 1,20 (IC : 0,82-1,71)), l'asthme (OR = 1,06 (IC : 0,59-1,76)) ni l'eczéma (OR = 1,05 (IC : 0,55-1,82)).

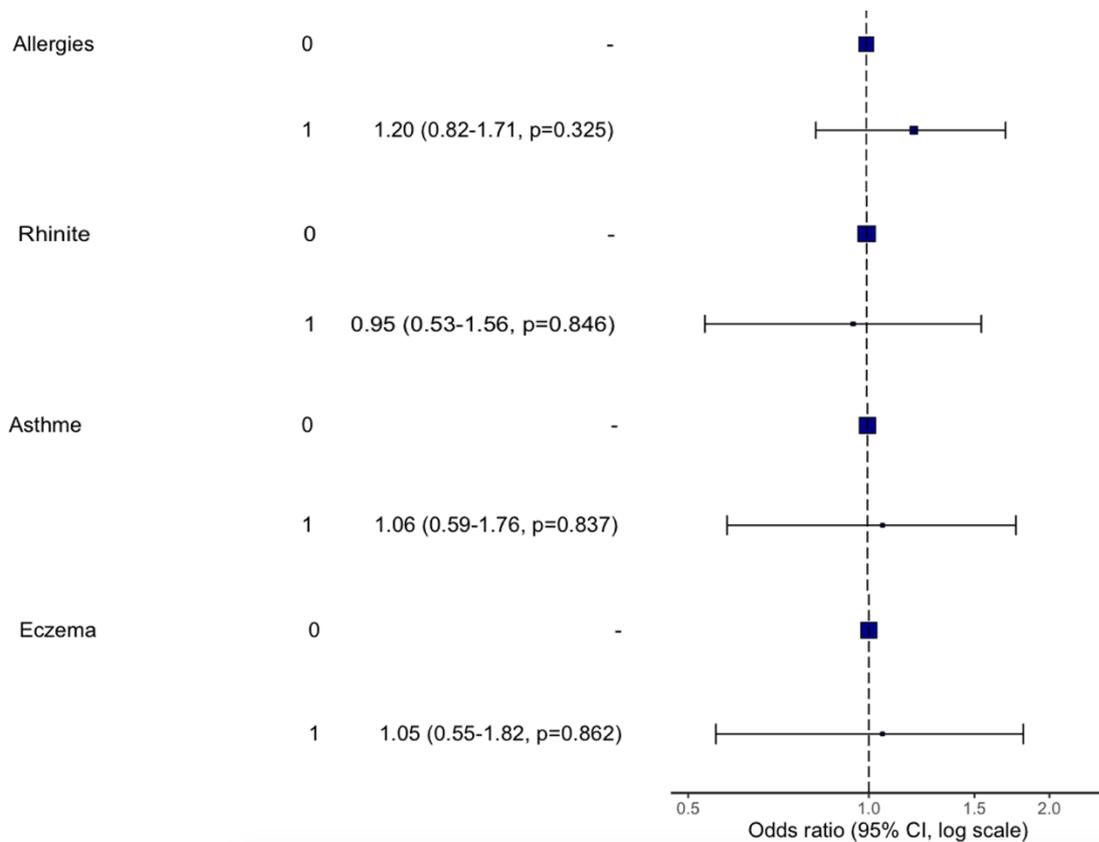


Figure 58 : Associations entre gliomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma. Analyses multivariées ajustées sur le genre, l'âge et le niveau de formation.

Concernant les méningiomes spécifiquement, les analyses multivariées ont montré une diminution du risque de 15% pour les allergies globalement et 24% pour l'eczéma (IC : 0,53-1,29 et 0,34-1,46, respectivement), alors que le risque apparaissait augmenté pour la rhinite et l'asthme (OR = 1,14 (IC : 0,64-1,88) et 1,04 (IC : 0,54-1,79)).

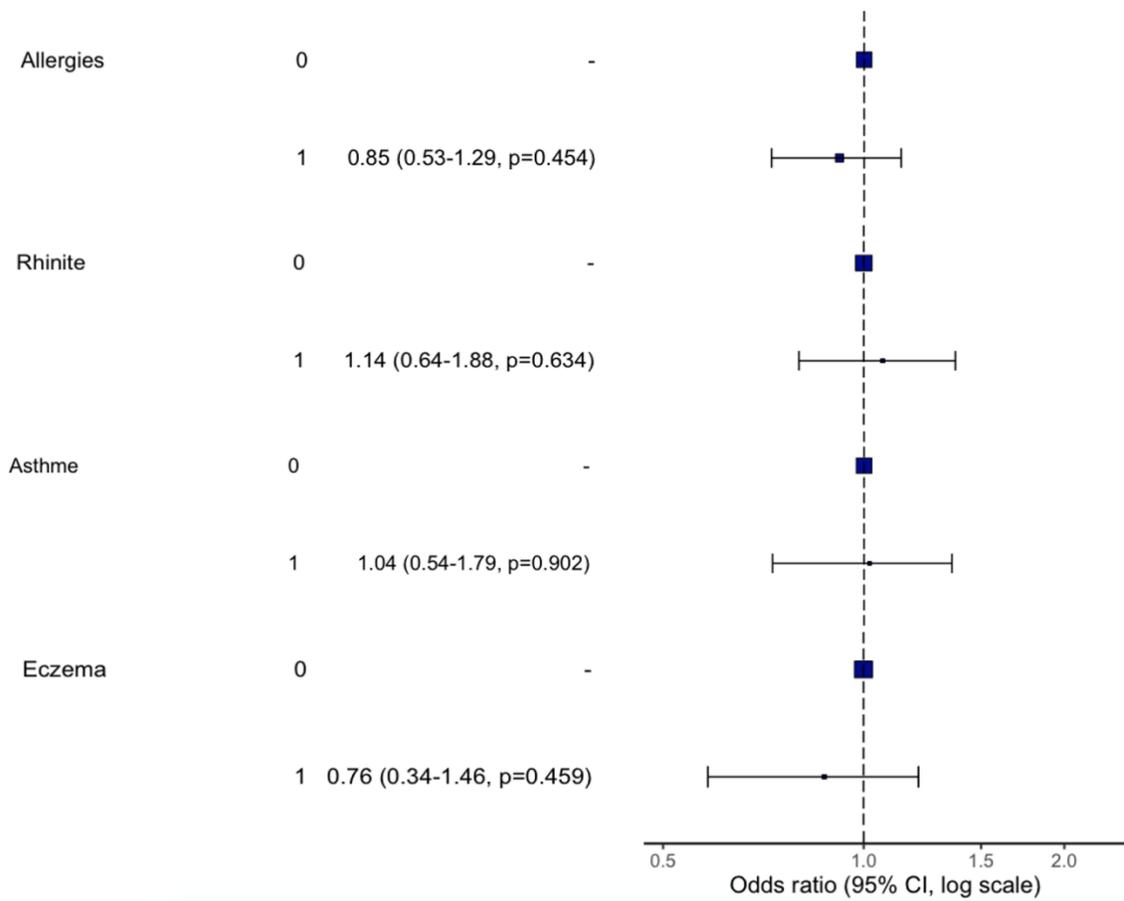


Figure 59 : Associations entre méningiomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma. Analyses multivariées ajustées sur le genre, l'âge et le niveau de formation.

5. Effet du travail sur une exploitation agricole

Afin de tester l'effet du travail sur une exploitation agricole sur les associations entre tumeurs cérébrales et allergies, les *odds ratio* ont été calculés séparément selon cette variable, c'est-à-dire selon 2 catégories : pas de travail en agriculture, et travail sur une exploitation agricole. Certaines catégories (travail en secteurs connexes à l'agriculture, travail en dehors d'une ferme pour les cas de gliomes et de méningiomes), comptaient moins de 3 cas et n'ont pas pu être traités séparément.

Des variations de risque ont été observées selon le lieu de travail des participants (sur une exploitation agricole ou non). L'ensemble des risques tendait à être plus élevé en présence d'antécédents allergiques. Cependant la force des associations était moins élevée dans le groupe de participants travaillant sur une exploitation agricole, par rapport à ceux qui n'y travaillaient pas, et ce pour chacun des 4 types d'allergies (tous types, rhinite, asthme ou eczéma). Les effectifs de tumeurs parmi les participants ne travaillant pas sur une exploitation étaient limités et la force des associations imprécise, mais le niveau de risque était proche de 2 pour les personnes rapportant un antécédent allergique.

Travail sur exploitation	Toutes Tumeurs		Pas de tumeurs		OR
	n	%	n	%	
Allergies	66	44,0	20 631	43,8	1,07 (0,80-1,40)
Rhinite	32	21,3	10 464	22,2	1,08 (0,73-1,54)
Asthme	28	18,7	8 687	18,5	1,09 (0,71-1,58)
Eczéma	24	16,0	7 296	15,5	1,00 (0,62-1,52)

Non agricoles	Toutes Tumeurs		Pas de tumeurs		OR
	n	%	n	%	
Allergies	7	35,0	3 234	43,9	1,32 (0,52-2,95)
Rhinite	5	25,0	1 620	22,0	1,87 (0,63-4,25)
Asthme	4	20,0	1 136	15,4	2,08 (0,61-5,35)
Eczéma	4	20,0	1 381	18,7	1,80 (0,53-4,70)

Tableau 9 : Associations entre tumeurs du système nerveux central et allergies, rhinite, asthme et eczéma, selon le statut "travail sur une exploitation agricole".

En traitant les tumeurs par type histologique, des diminutions du risque de gliome étaient observées chez les sujets asthmatiques (OR = 0,87 (0,43-1,57) et chez ceux atteints d'eczéma (OR = 0,85 (0,38-1,62)) dans le groupe de participants ayant travaillé sur une exploitation agricole. Pour mémoire, cet effet n'était pas observé lorsque les données n'étaient pas stratifiées sur le statut « travail sur une exploitation agricole » (cf paragraphe 4. : OR = 1,06 (IC : 0,59-1,76) pour l'asthme et OR = 1,05 (IC : 0,55-1,82) pour l'eczéma). Pour les allergies, l'*odds ratio* étaient diminués par rapport aux résultats obtenus précédemment (OR = 1,07 (IC : 0,80-1,40) pour les travailleurs sur une exploitation, et OR = 1,20 (IC : 0,82-1,71) pour tous les participants).

Pour les méningiomes, une tendance à la diminution du risque était observée en présence d'allergie (OR = 0,88 (IC : 0,53-1,40)) et d'eczéma (0,85 (IC : 0,36-1,70)) ici aussi en restreignant l'analyse aux personnes ayant travaillé sur une exploitation. Pour la rhinite (OR = 1,03 (IC : 0,52-1,84)) et l'asthme (1,17 (IC : 0,59-2,07)), les associations étaient comparables aux analyses menées sur l'ensemble de la population (pour mémoire OR = 1,14 (IC : 0,64-1,88 et 1,04 (IC : 0,54-1,79) respectivement)

Travail sur exploitation	Gliomes		Non Gliomes		OR
	n	%	n	%	
Allergies	30	46,2	20 667	43,8	1,10 (0,47-8,57)
Rhinite	15	23,1	10 481	22,2	1,06 (0,58-1,77)
Asthme	11	16,9	8 704	18,5	0,87 (0,43-1,57)
Eczéma	9	13,8	7 311	15,5	0,85 (0,38-1,62)

Tableau 10 : Associations entre gliomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma, chez les sujets travaillant sur une exploitation agricole

Travail sur exploitation	Méningiomes		Non méningiomes		OR
	n	%	n	%	
Allergies	22	41,4	20 675	43,8	0,88 (0,53-1,40)
Rhinite	11	20,8	10 485	22,2	1,03 (0,52-1,84)
Asthme	11	20,8	8 704	18,5	1,17 (0,59-2,07)
Eczéma	9	17,0	7 311	15,5	0,85 (0,36-1,70)

Tableau 11 : Associations entre méningiomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma, chez les sujets travaillant sur une exploitation agricole

6. Effet de la résidence sur une exploitation agricole durant la petite enfance

Afin de tester l'effet de la résidence sur une exploitation agricole lors de la petite enfance sur le lien entre tumeurs cérébrales et allergies, les *odds ratio* ont été calculés séparément selon cette variable en deux catégories : les sujets dont le premier domicile était sur une ferme, et les sujets dont le premier domicile n'était pas sur une ferme.

En considérant l'ensemble des tumeurs, il n'était pas mis en évidence de différence claire entre les deux groupes. On peut simplement noter une légère augmentation du risque en présence de rhinite (+19%) et d'eczéma (+5%) lorsque le premier domicile était sur une exploitation, alors qu'il tendait à être inférieur à 1 quand le premier domicile n'était pas sur une exploitation (-4%).

Premier domicile sur exploitation	Toutes Tumeurs		Pas de tumeur		OR
	n	%	n	%	
Allergies	55	43,0	16 372	44,0	1,07 (0,78-1,43)
Rhinite	30	23,4	8 157	21,9	1,19 (0,79-1,73)
Asthme	23	18,0	6 721	18,1	1,13 (0,72-1,70)
Eczéma	20	15,6	5 929	16,0	1,05 (0,63-1,63)

Pas de premier domicile sur exploitation	Toutes Tumeurs		Pas de tumeur		OR
	n	%	n	%	
Allergies	20	45,4	8 839	43,6	1,10 (0,63-1,82)
Rhinite	8	18,2	4 510	22,3	0,96 (0,42-1,87)
Asthme	8	18,2	3 529	17,4	1,19 (0,53-2,31)
Eczéma	8	18,2	3 375	16,7	0,96 (0,37-2,03)

Tableau 12 : Associations entre tumeurs du système nerveux central et allergies, rhinite, asthme et eczéma selon le statut « résidence sur une exploitation agricole dans la petite enfance »

Pour les gliomes spécifiquement, bien qu'imprécis, les risques étaient plus élevés lorsque le premier domicile n'était pas sur une exploitation, atteignant presque un doublement (OR= 1,72 (0,74-3,65) pour les allergies, OR = 1,75 (IC : 0,52-4,51) pour l'asthme et 1,92 (IC : 0,56-4,98) pour l'eczéma). Lorsque le premier domicile était sur une exploitation, les forces d'association étaient moins marquée et une tendance à une diminution du risque était même observée en présence d'asthme (OR = 0,94 (IC : 0,44-1,74) et d'eczéma (0,83 (IC : 0,35-1,66)).

Enfance sur exploitation	Gliomes		Non gliomes		OR
	n	%	n	%	
Allergies	50,9		16 401	45,4	1,05 (0,66-1,61)
Rhinite	17,7		7 031	19,5	1,50 (0,65-3,14)
Asthme	17,7		6 735	18,6	0,94 (0,44-1,74)
Eczéma	13,7		5 942	16,5	0,83 (0,35-1,66)

Pas d'enfance sur exploitation	Gliomes		Non gliomes		OR
	n	%	n	%	
Allergies	9	50,0	8 850	43,6	1,72 (0,74-3,65)
Rhinite	1	5,6	4 517	22,3	-
Asthme	4	22,2	3 533	17,4	1,75 (0,52-4,51)
Eczéma	4	22,2	3 379	16,7	1,92 (0,56-4,98)

Tableau 13 : Associations entre gliomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma selon le statut « résidence sur une exploitation agricole dans la petite enfance »

Pour les méningiomes spécifiquement, en raison des petits effectifs, les risques ne pouvaient être calculés pour les allergies et la rhinite lorsque le premier domicile n'était pas sur une ferme. Pour les allergies et la rhinite, les risques apparaissent comparables dans les deux groupes.

Enfance sur exploitation	Méningiomes		Non méningiomes		OR
	n	%	n	%	
Allergies	17	37,8	16 410	44,0	0,82 (0,46-1,36)
Rhinite	11	24,4	8 176	21,9	1,25 (0,63-2,23)
Asthme	9	20,0	6 735	18,1	1,15 (0,54-2,15)
Eczéma	8	17,8	5 941	16,0	0,98 (0,41-1,95)

Pas d'enfance sur exploitation	Méningiomes		Non méningiomes		OR
	n	%	n	%	
Allergies	6	50,0	8 853	43,6	0,70 (0,24-1,66)
Rhinite	4	33,4	4 514	22,3	1,24 (0,37-3,16)
Asthme	1	8,3	3 536	17,4	-
Eczéma	1	8,3	3 382	16,7	-

Tableau 14 : Associations entre méningiomes et allergies, rhinite, asthme et eczéma selon le statut « résidence sur une exploitation agricole dans la petite enfance »

IV. DISCUSSION

Ce travail a porté sur les associations entre les antécédents d'allergies et la survenue de tumeurs du système nerveux à partir des données de la cohorte AGRICAN. Au total, 170 000 participants et 500 cas de tumeurs du système nerveux central ont pu être intégrés dans les analyses, ce qui en fait une des plus vastes études sur la question.

Dans l'ensemble de la population, et en considérant les tumeurs cérébrales tous types histologiques confondus, des tendances à des augmentations de risque étaient observées. Cependant, une légère diminution du risque était observée pour les gliomes et les antécédents de rhinite (OR = 0,95 (IC : 0,53-1,56)), et pour les méningiomes et les antécédents d'eczéma (OR = 0,76 (IC : 0,34-1,46)). Les analyses restreintes aux participants ayant travaillé sur une exploitation agricole montraient globalement des élévations de risque plus modérées en lien avec les antécédents allergiques - par rapport à l'ensemble de la population - et dans ce groupe des diminutions de risque étaient même observées pour certains sous-types et certains antécédents allergiques (gliomes et asthme ou eczéma, méningiomes et allergies ou eczéma). De la même manière, les analyses restreintes aux personnes dont le premier domicile était sur une ferme mettaient en évidence des élévations de risque moins marquées que dans l'ensemble de la population, et même des diminutions de risque pour les gliomes en présence d'antécédents d'asthme ou d'eczéma.

La cohorte AGRICAN offrait une opportunité unique de disposer d'une vaste population pour aborder la question du lien entre les antécédents allergiques et les tumeurs cérébrales. Même si les analyses dans les sous-groupes portaient sur des effectifs limités, il a été possible d'explorer des sous-types de tumeurs et de distinguer des sous-groupes en lien avec des expositions potentielles aux pesticides (dans l'enfance ou dans l'activité professionnelle).

Le diagnostic des tumeurs dans cette étude peut être considéré comme fiable car il a été recueilli à partir des données des registres, qui s'appuient sur des données anatomopathologiques et cliniques, selon des procédures standardisées. De plus, ce mode d'identification des tumeurs à l'aide de registres certifiés garantit une bonne exhaustivité et limite les biais de sélection et d'information.

Cependant nos analyses présentent certaines limites. Le recueil des données d'exposition, à savoir les antécédents d'allergies, a été réalisé à l'aide d'auto-questionnaires auprès des participants. Les études ont montré une discordance entre les allergies auto-déclarées et le taux d'IgE sérique, marqueur biologique objectif des allergies. Les discordances entre allergies auto-rapportées et taux d'IgE sont estimées à 50% (73). De plus, Les composantes d'intérêt

des données d'exposition, comme l'eczéma ou la rhinite, peuvent être associées à des réactions de contact ou infectieuses, de mécanisme non allergique. Enfin, des biais cognitifs peuvent être présents et majorés chez les cas atteints de tumeurs cérébrales. Pour limiter ces biais d'information relatif à la définition des antécédents allergiques, le questionnaire précisait que l'antécédent allergique devait correspondre à un diagnostic posé par un médecin.

Par ailleurs dans nos analyses, la temporalité entre le diagnostic d'allergie et la survenue de tumeurs cérébrales n'a pas été pris en compte, en particulier par le choix d'un modèle de régression logistique, qui n'intégrait pas la date du diagnostic de la tumeur. Nous n'avons pas non plus tiré parti dans ces premières analyses de la période de vie pendant laquelle le diagnostic d'allergie a été porté, bien qu'elle ait été relevée dans le questionnaire (sous forme de décennies). Il a pourtant été montré, notamment dans l'étude de cohorte américaine, que le délai entre le diagnostic d'allergies et la survenue de tumeur cérébrale était important : l'effet observé était protecteur lorsque les délais entre le diagnostic d'allergies et de la tumeur cérébrale étaient de 10 ans ou plus, ou aggravant lorsque ce délai est de 2 ans ou moins (104). L'hypothèse est posée que la survenue d'un cancer ou le traitement associé peuvent entraîner l'affaiblissement du système immunitaire, et favoriser la présence d'allergies. Des analyses complémentaires seront réalisées ultérieurement dans la cohorte AGRICAN pour intégrer la notion de temporalité entre le diagnostic d'allergie et la survenue de la tumeur.

Nos résultats globaux ne sont pas en parfaite concordance avec les résultats des études épidémiologiques publiées depuis les années 90, qui tendent à montrer une diminution du risque de survenue de tumeurs cérébrales chez les patients allergiques. Les méta-analyses ont estimé cette diminution du risque de 30% pour les gliomes, et 20% pour les méningiomes.

Parmi la quarantaine d'études épidémiologiques réalisées sur ce sujet, seules trois étaient des études de cohortes, et leurs résultats étaient contradictoires. La première étude, réalisée en 2003 à partir du registre de jumeaux Suédois (93) (2 cohortes de 15 000 et 30 000 participants) montrait des discordances entre les deux cohortes étudiées, avec des risques pour le statut « allergie » de 0,45 (IC : 0,19 – 1,07) et 1,09 (IC : 0,48 – 2,48) respectivement pour les gliomes, et de 0,84 (IC : 0,42-1,68) et 2,44 (1,08-5,51) pour les méningiomes. Les nombres de cas étaient inférieurs à 50 dans chacune des cohortes (37 et 42 cas de gliomes, et 41 et 29 cas de méningiomes, respectivement), et la prévalence d'allergies dans la première cohorte était deux fois plus importante (30%) que dans la deuxième.

En 2011, une étude de cohorte multicentrique européenne (114) (la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)) coordonnée par le CIRC, a montré des tendances inverses entre les antécédents d'allergies et les méningiomes chez les hommes (OR=0,64 (0,26-1,54)) et chez les femmes (OR=1,15 (0,65-2,02)). Cette étude portait sur 520 000 participants et 155 cas de méningiomes.

En 2014, une étude conduite à partir du registre des vétérans américains (104), soit 4,5 millions d'hommes et 4 383 cas de gliomes, a montré des associations négatives pour les allergies diagnostiquées au moins 10 ans avant le diagnostic de tumeur cérébrale (RR = 0,6 (IC : 0,4-0,8)) mais positives lorsque ce délai était de moins de 2 ans (RR = 1,51 (IC : 1,15-1,99)).

Ces variations de résultats dans les différentes cohortes peuvent en partie être dues à un manque de puissance qui rend imprécises les estimations de risque.

Les discordances de résultats peuvent également s'expliquer par des mécanismes physiopathologiques multifactoriels et complexes. Les études génétiques ont montré des régions chromosomiques associées différemment selon le type histologique (123) ou le sexe (19). Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés ou sont suspectés, comme des facteurs environnementaux (rayonnements, pesticides, et autres xénobiotiques), qui n'étaient pas toujours relevés de manière précise dans les études. Notre étude a permis de confirmer les associations significatives avec le genre et l'âge, les gliomes étant plus fréquents chez les hommes, et les méningiomes chez les femmes (7) et le nombre de cas augmentant avec l'âge (4). L'exposition aux pesticides chez les agriculteurs apparaît également comme un facteur de risque, avec un risque multiplié par 2,4 pour les gliomes (IC : 1,34-4,87), et 1,4 pour les méningiomes (IC : 0,89-2,58). Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes issues de la cohorte AGRICAN (52,124). Concernant l'alcool et le tabac, aucun effet significatif n'a été mis en évidence, ce qui est comparable avec les données de la littérature (55,66,125,126).

Même si nos résultats globaux ne sont pas en faveur d'une diminution du risque dans l'ensemble de la population, certains résultats complémentaires, apportés par nos analyses stratifiées sur l'activité en agriculture et sur la résidence sur une ferme dans l'enfance, suggèrent que les résultats pourraient varier en fonction de caractéristiques du milieu de vie ou de travail. Ces résultats encouragent à aller plus en détail dans la prise en compte des expositions professionnelles. Il sera ainsi possible dans AGRICAN de stratifier les analyses en prenant en compte des indicateurs plus précis : types d'élevages ou de cultures notamment.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'effet protecteur des allergies sur les tumeurs cérébrales (70) : 1/ l'élimination des cellules tumorales par un système immunitaire hyperstimulé chez les personnes allergiques (71-73), 2/ la réaction croisée des anticorps spécifiques des allergies, les IgE, capables de détruire les cellules tumorales (74,75) et 3/ l'élimination des xénobiotiques, agents exogènes cancérogènes types pesticides, par un environnement inflammatoire allergique (76,77). Cette dernière hypothèse a été émise suite à

l'observation de voies de défense communes contre les allergènes, les parasites, les venins, et potentiellement les molécules toxiques exogènes, médiées par les lymphocytes Th2. Cependant, l'effet de l'exposition aux pesticides n'avait jamais été testé auparavant dans les études épidémiologiques.

V. CONCLUSION

La cohorte AGRICAN nous a offert l'opportunité d'explorer le lien entre des antécédents d'allergie et la survenue de tumeurs cérébrales. Les résultats globaux (tous types de tumeurs confondus, ensemble des participants) ne retrouvent pas les diminutions de risque décrites dans la littérature épidémiologique. Cependant, les forces d'association variaient et des diminutions de risque pouvaient être observées lorsque les analyses étaient restreintes à des sous-groupes de population, définis par rapport à l'activité professionnelle (travail sur un exploitation ou non) ou au milieu de vie dans la petite enfance (sur une ferme ou non). Ces résultats suggèrent une possible influence du milieu agricole sur l'immunité et/ou sur la survenue de tumeurs indépendamment de l'immunité. Aussi, des analyses complémentaires pourront être menées dans la suite de nos travaux, pour explorer la relation entre allergies et tumeurs cérébrales, en intégrant des informations détaillées sur la temporalité, et en considérant les expositions agricoles de manière plus précise, et à plus longue échéance en tirant profit de bibliothèques en cours de constitution.

De plus, l'exposition aux pesticides pourra être prise en compte de manière approfondie dans les analyses, permettant d'apporter des données originales et de préciser les mécanismes associés aux effets protecteurs des allergies.

Enfin, un recueil d'échantillons, prévu cette année, permettrait d'obtenir les taux d'IgE chez les participants, afin de réaliser les études d'associations avec des données objectives, à savoir un marqueur biologique validé et les données des registres des cancers.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Tumeurs intracrâniennes [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/tumeurs-intracraniennes>
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803-20.
3. Brouland JP, Hottinger AF. Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes : quels changements ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2017 [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-579/Nouvelle-classification-OMS-2016-des-gliomes-quels-changements>
4. Tania d'Almeida, Gautier Defossez, Alain Monnereau, Brice Amadeo, Camille Pouchieu, Gaëlle Coureau, et al. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. 2019.
5. 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*. 2015;136(5):E359-86.
6. Patel AP, Fisher JL, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. avr 2019;18(4):376-93.
7. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncol*. 30 oct 2020;22(Supplement_1):iv1-96.
8. Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, Ménégon P, Monteil P, Huchet A, et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer*. 14 juin 2018;18(1):653.
9. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med*. août 2007;64(8):509-14.
10. Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, et al. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer*. 2017;141(9):1771-82.
11. Piel C, Pouchieu C, Migault L, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, et al. Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Epidemiol*. 01 2019;48(2):512-26.

12. Piel C, Pouchieu C, Carles C, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, et al. Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN. *Environ Int.* 1 sept 2019;130:104876.
13. Piel C, Pouchieu C, Migault L, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, et al. Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Epidemiol.* 1 avr 2019;48(2):512-26.
14. Quach P, El Sherif R, Gomes J, Krewksi D. A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours. *NeuroToxicology.* juill 2017;61:214-32.
15. Medulloblastome et PNET [Internet]. Gustave Roussy. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/medulloblastome-et-pnet>
16. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev.* 1995;17(2):382-414.
17. Vovoros D, Pokhrel KP, Tsokos CP. Epidemiology of Tumors of the Brain and Central Nervous System: Review of Incidence and Patterns among Histological Subtypes. *Open J Epidemiol.* 2014;04(04):224-34.
18. Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Rev Neurol (Paris).* 1 août 2009;165(8):650-70.
19. Ostrom QT, Kinnersley B, Wrensch MR, Eckel-Passow JE, Armstrong G, Rice T, et al. Sex-specific glioma genome-wide association study identifies new risk locus at 3p21.31 in females, and finds sex-differences in risk at 8q24.21. *Sci Rep.* 9 mai 2018;8(1):7352.
20. Rice T, Lachance DH, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, Walsh KM, Barnholtz-Sloan J, et al. Understanding inherited genetic risk of adult glioma – a review. *Neuro-Oncol Pract.* 1 mars 2016;3(1):10-6.
21. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet.* août 2009;41(8):899-904.
22. Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, Kinnersley B, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet.* mai 2017;49(5):789-94.
23. Kinnersley B, Houlston RS, Bondy ML. Genome-Wide Association Studies in Glioma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2018;27(4):418-28.

24. Atkins I, Kinnersley B, Ostrom QT, Labreche K, Il'yasova D, Armstrong GN, et al. Transcriptome-Wide Association Study Identifies New Candidate Susceptibility Genes for Glioma. *Cancer Res.* 15 avr 2019;79(8):2065-71.
25. Liu Y, Zhang H, Zhou K, Chen L, Xu Z, Zhong Y, et al. Tagging SNPs in non-homologous end-joining pathway genes and risk of glioma. *Carcinogenesis.* sept 2007;28(9):1906-13.
26. Rajaraman P, Wang SS, Rothman N, Brown MM, Black PM, Fine HA, et al. Polymorphisms in apoptosis and cell cycle control genes and risk of brain tumors in adults. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* août 2007;16(8):1655-61.
27. Bethke L, Webb E, Murray A, Schoemaker M, Feychting M, Lönn S, et al. Functional Polymorphisms in Folate Metabolism Genes Influence the Risk of Meningioma and Glioma. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 mai 2008;17(5):1195-202.
28. IRSN. Bilan annuel de l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France [Internet]. 2019 [cité 22 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/fr/connaissances/sante/exposition-travailleurs-sante-radioprotection/radioprotection-travailleurs/bilan-annuel-exposition-travailleurs-france/Pages/0-Exposition-travailleurs-France-Sommaire.aspx#.X-HZPeIkjSw>
29. Radioactivité et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 22 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/273-Radioactivite.ce.aspx>
30. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Intracranial Gliomas Part - Surg.* 2018;30:1-11.
31. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat Res.* juill 2007;168(1):1-64.
32. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res.* avr 2005;163(4):424-32.
33. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 1 nov 2006;98(21):1528-37.
34. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 4 août 2012;380(9840):499-505.
35. The INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study. *Int J Epidemiol.* 1 juin 2010;39(3):675-94.

36. Frei P, Poulsen AH, Johansen C, Olsen JH, Steding-Jessen M, Schuz J. Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. *BMJ*. 19 oct 2011;343(oct19 4):d6387-d6387.
37. Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J, et al. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol*. 1 juin 2013;42(3):792-802.
38. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol*. déc 2013;43(6):1833-45.
39. Coureau G, Bouvier G, Lebaillly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med*. juill 2014;71(7):514-22.
40. Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2019;175(10):664-78.
41. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. août 1992;18(4):209-15.
42. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med*. 1998;34(3):252-60.
43. Bohnen NI, Kurland LT. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *J Neurol Sci*. oct 1995;132(2):110-21.
44. Schlehofer B, Hettinger I, Ryan P, Blettner M, Preston-Martin S, Little J, et al. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: Results from an international case control study of adult brain tumours. *Int J Cancer*. 2005;113(1):116-25.
45. Lee W, Colt J, Heineman E, McComb R, Weisenburger D, Lijinsky W, et al. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med*. nov 2005;62(11):786-92.
46. Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Rusiecki JA, Sandler DP, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 1 déc 2004;96(23):1781-9.
47. Miranda-Filho AL, Monteiro GTR, Meyer A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based case-control study, 1996-2005. *Int J Hyg Environ Health*. sept 2012;215(5):496-501.
48. Ruder AM, Carreón T, Butler MA, Calvert GM, Davis-King KE, Waters MA, et al. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol*. 15 juin 2009;169(12):1479-91.

49. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol.* 15 avr 2008;167(8):976-85.
50. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med.* août 2007;64(8):509-14.
51. Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, Piel C, Migault L, Pouchieu C, et al. Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population. *Environ Res.* 2017;159:321-30.
52. Baldi I, De Graaf L, Bouvier G, Gruber A, Loiseau H, Meryet-Figuierie M, et al. Occupational exposure to pesticides and central nervous system tumors: results from the CERENAT case-control study. En cours. 2021;
53. Ahn S, Han K-D, Park Y-M, Bae JM, Kim SU, Jeun S-S, et al. Cigarette Smoking Is Associated with Increased Risk of Malignant Gliomas: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Cancers.* 25 mai 2020;12(5).
54. Shao C, Zhao W, Qi Z, He J. Smoking and Glioma Risk: Evidence From a Meta-Analysis of 25 Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* janv 2016;95(2):e2447.
55. Guo X, Wang Y. Does smoking increase the risk of developing glioma? A meta-analysis based on case-control studies. *J Cancer Res Ther.* déc 2016;12(Supplement):C301-3.
56. Fan Z, Ji T, Wan S, Wu Y, Zhu Y, Xiao F, et al. Smoking and risk of meningioma: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 1 févr 2013;37(1):39-45.
57. Michaud DS, Holick CN, Batchelor TT, Giovannucci E, Hunter DJ. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma. *Am J Clin Nutr.* sept 2009;90(3):570-7.
58. Dubrow R, Darefsky AS, Park Y, Mayne ST, Moore SC, Kilfoy B, et al. Dietary components related to N-nitroso compound formation: a prospective study of adult glioma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juill 2010;19(7):1709-22.
59. Terry MB, Howe G, Pogoda JM, Zhang FF, Ahlbom A, Choi W, et al. An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol.* mars 2009;19(3):161-71.
60. Sharma P, Chambial S, Shukla KK. Lead and Neurotoxicity. *Indian J Clin Biochem.* janv 2015;30(1):1-2.
61. Eid A, Zawia N. Consequences of lead exposure, and it's emerging role as an epigenetic modifier in the aging brain. *Neurotoxicology.* sept 2016;56:254-61.

62. Ahn J, Park MY, Kang M-Y, Shin I-S, An S, Kim H-R. Occupational Lead Exposure and Brain Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. juin 2020 [cité 26 févr 2021];17(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312535/>
63. Parent M-E, Turner MC, Lavoué J, Richard H, Figuerola J, Kincl L, et al. Lifetime occupational exposure to metals and welding fumes, and risk of glioma: a 7-country population-based case-control study. *Environ Health* [Internet]. 25 août 2017 [cité 26 févr 2021];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574088/>
64. Allès B, Pouchieu C, Gruber A, Lebailly P, Loiseau H, Fabbro-Peray P, et al. Dietary and Alcohol Intake and Central Nervous System Tumors in Adults: Results of the CERENAT Multicenter Case-Control Study. *Neuroepidemiology*. 2016;47(3-4):145-54.
65. Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. *Semin Oncol Nurs*. 2018;34(5):420-9.
66. Qi Z-Y, Shao C, Yang C, Wang Z, Hui G-Z. Alcohol Consumption and Risk of Glioma: A Meta-Analysis of 19 Observational Studies. *Nutrients*. 27 janv 2014;6(2):504-16.
67. Bielecka J, Markiewicz-Żukowska R. The Influence of Nutritional and Lifestyle Factors on Glioma Incidence. *Nutrients* [Internet]. 17 juin 2020 [cité 15 janv 2021];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353193/>
68. Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome-Point-d-Information#_ftnref1
69. Georgakis MK, Kalogirou EI, Liaskas A, Karalexi MA, Papathoma P, Ladopoulou K, et al. Anthropometrics at birth and risk of a primary central nervous system tumour: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 1 avr 2017;75:117-31.
70. Pouchieu C, Piel C, Carles C, Gruber A, Helmer C, Tual S, et al. Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol*. 1 févr 2018;47(1):299-310.
71. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and Risk of Brain Tumors: A Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17 oct 2007;99(20):1544-50.
72. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, Olson SH, Scheurer ME, Il'yasova D, et al. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2016;25(2):282-90.

73. Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, Moghadassi M, Chew T, McMillan A, et al. Reduced Immunoglobulin E and Allergy among Adults with Glioma Compared with Controls. *Cancer Res.* 15 nov 2004;64(22):8468-73.
74. Amirian ES, Armstrong GN, Zhou R, Lau CC, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, et al. The Glioma International Case-Control Study: A Report From the Genetic Epidemiology of Glioma International Consortium. *Am J Epidemiol.* 15 janv 2016;183(2):85-91.
75. Ferastraoaru D, Bax HJ, Bergmann C, Capron M, Castells M, Dombrowicz D, et al. AllergoOncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer—a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Clin Transl Allergy* [Internet]. 17 juill 2020 [cité 7 nov 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366896/>
76. Schwartzbaum J, Ding B, Johannesen TB, Osnes LTN, Karavodin L, Ahlbom A, et al. Association Between Prediagnostic IgE Levels and Risk of Glioma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* août 2012;104(16):1251-9.
77. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature.* 25 avr 2012;484(7395):465-72.
78. Fereidouni M, Ferns GA, Bahrami A. Current status and perspectives regarding the association between allergic disorders and cancer. *IUBMB Life.* 2020;72(7):1322-39.
79. Fischer A. Introduction, comment étudier le système immunitaire ? [Internet]. Collège de France. 2014 [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/course-2014-06-24-15h30.htm>
80. Les récepteurs de l'immunité innée (PRR) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/déclenchement-de-la-réponse-inflammatoire-rôle-des-récepteurs-de-l2019immunité-innée>
81. Simon M. L'immunité innée [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/l'immunité-innée.html>
82. Narni-Mancinelli É, Ugolini S, Vivier É. Les cellules natural killer - Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *médecine/sciences.* 1 avr 2013;29(4):389-95.
83. Collège des Enseignants de Pneumologie. 7ème édition du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN – CEP [Internet]. 2020 [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/edition-2021-du-referentiel-du-college-des-enseignants-de-pneumologie-cep-pour-la-preparation-des-ecn-7eme-edition/>
84. Delmas M-C, Fuhrman C. L'asthme en France: synthèse des données épidémiologiques descriptives. *EM-Consulte.* févr 2010;7(2):151-9.

85. CEDEF. Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. 2018;17.
86. Hochberg F, Toniolo P, Cole P. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *J Neurooncol.* 1 févr 1990;8(1):55-60.
87. Ryan P, Lee MW, North JB, McMichael AJ. Risk factors for tumors of the brain and meninges: Results from the Adelaide adult brain tumor study. *Int J Cancer.* 1992;51(1):20-7.
88. Cicutini FM, Hurley SF, Forbes A, Donnan GA, Salzberg M, Giles GG, et al. Association of adult glioma with medical conditions, family and reproductive history. *Int J Cancer.* 1997;71(2):203-7.
89. Schlehofer B, Blettner M, Becker N, Martinsohn C, Wahrendorf J. Medical risk factors and the development of brain tumors. *Cancer.* 1992;69(10):2541-7.
90. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, Niehoff D, Wahrendorf J, Arslan A, et al. Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. *Int J Cancer.* 1999;82(2):155-60.
91. Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, Miike R, McMillan A, Wrensch M. History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer.* 2002;98(4):609-15.
92. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer.* 2002;99(2):252-9.
93. Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, Preston-Martin S, Lönn S, Söderberg KC, et al. Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk. *Int J Cancer.* 2003;106(3):423-8.
94. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Malmer B, Lönn S, Brookes AJ, Doss H, et al. Polymorphisms associated with asthma are inversely related to glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 15 juill 2005;65(14):6459-65.
95. Scheurer ME, El-Zein R, Thompson PA, Aldape KD, Levin VA, Gilbert MR, et al. Long-term Anti-inflammatory and Antihistamine Medication Use and Adult Glioma Risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mai 2008;17(5):1277-81.
96. Il'yasova D, McCarthy B, Marcello J, Schildkraut JM, Moorman PG, Krishnamachari B, et al. Association between glioma and history of allergies, asthma, and eczema: a case-control study with three groups of controls. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2009;18(4):1232-8.
97. McCarthy BJ, Rankin K, Il'yasova D, Erdal S, Vick N, Ali-Osman F, et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol*

Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. févr 2011;20(2):370-8.

98. Lachance DH, Yang P, Johnson DR, Decker PA, Kollmeyer TM, McCoy LS, et al. Associations of High-Grade Glioma With Glioma Risk Alleles and Histories of Allergy and Smoking. *Am J Epidemiol.* 1 sept 2011;174(5):574-81.

99. Krishnamachari B, Il'yasova D, Scheurer ME, Bondy M, Zhou R, Wrensch M, et al. A Pooled Multisite Analysis of the Effects of Atopic Medical Conditions in Glioma Risk in Different Ethnic Groups. *Ann Epidemiol.* avr 2015;25(4):270-4.

100. Wigertz A, Lonn S, Schwartzbaum J, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, et al. Allergic Conditions and Brain Tumor Risk. *Am J Epidemiol.* 28 août 2007;166(8):941-50.

101. Schoemaker MJ, Robertson L, Wigertz A, Jones ME, Hosking FJ, Feychting M, et al. Interaction Between 5 Genetic Variants and Allergy in Glioma Risk. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2010;171(11):1165-73.

102. Turner MC, Krewski D, Armstrong BK, Chetrit A, Giles GG, Hours M, et al. Allergy and brain tumors in the INTERPHONE study: pooled results from Australia, Canada, France, Israel, and New Zealand. *Cancer Causes Control.* mai 2013;24(5):949-60.

103. Berg-Beckhoff G, Schüz J, Blettner M, Münster E, Schlaefer K, Wahrendorf J, et al. History of allergic disease and epilepsy and risk of glioma and meningioma (INTERPHONE study group, Germany). *Eur J Epidemiol.* 2009;24(8):433-40.

104. Cahoon EK, Inskip PD, Gridley G, Brenner AV. Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br J Cancer.* 1 avr 2014;110(7):1825-33.

105. Pouchieu C, Raheison C, Piel C, Migault L, Carles C, Fabbro-Perray P, et al. Allergic conditions and risk of glioma and meningioma in the CERENAT case-control study. *J Neurooncol.* juin 2018;138(2):271-81.

106. Kaur H, Lachance DH, Ryan CS, Sheen YH, Seol HY, Wi C-I, et al. Asthma and risk of glioma: a population-based case-control study. *BMJ Open [Internet].* 17 juin 2019 [cité 4 nov 2020];9(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6589041/>

107. D'Arcy ME, Rivera DR, Grothen A, Engels EA. Allergies and the subsequent risk of cancer among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2019;28(4):741-50.

108. Anssar TM, Leitzmann MF, Linker RA, Meier C, Becker C, Jick S, et al. Autoimmune diseases and immunosuppressive therapy in relation to the risk of glioma. *Cancer Med.* 10 déc 2019;9(3):1263-75.

109. Chen C, Xu T, Chen J, Zhou J, Yan Y, Lu Y, et al. Allergy and risk of glioma: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2011;18(3):387-95.

110. Zhang C, Zhu Q-X. Allergy is associated with reduced risk of glioma: A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. nov 2017;45(6):553-9.
111. Wang G, Xu S, Cao C, Dong J, Chu Y, He G, et al. Evidence from a large-scale meta-analysis indicates eczema reduces the incidence of glioma. *Oncotarget*. 23 août 2016;7(38):62598-606.
112. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma. *J Neurosurg*. déc 2011;115(6):1072-7.
113. Calboli FCF, Cox DG, Buring JE, Gaziano JM, Ma J, Stampfer M, et al. Prediagnostic Plasma IgE Levels and Risk of Adult Glioma in Four Prospective Cohort Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2 nov 2011;103(21):1588-95.
114. Schlehofer B, Siegmund B, Linseisen J, Schüz J, Rohrmann S, Becker S, et al. Primary brain tumours and specific serum immunoglobulin E: a case-control study nested in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Allergy*. 2011;66(11):1434-41.
115. Ma C, Cao L, Zhao J, Ming X, Shang M, Zong H, et al. Inverse Association between Prediagnostic IgE Levels and the Risk of Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int [Internet]*. 2015 [cité 9 nov 2020];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584062/>
116. Wiemels JL, Wiencke JK, Kelsey KT, Moghadassi M, Rice T, Urayama KY, et al. Allergy-related polymorphisms influence glioma status and serum IgE levels. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juin 2007;16(6):1229-35.
117. Brenner AV, Butler MA, Wang SS, Ruder AM, Rothman N, Schulte PA, et al. Single-nucleotide polymorphisms in selected cytokine genes and risk of adult glioma. *Carcinogenesis*. déc 2007;28(12):2543-7.
118. Guo J, Shi L, Li M, Xu J, Yan S, Zhang C, et al. Association of the interleukin-4R α rs1801275 and rs1805015 polymorphisms with glioma risk. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. janv 2014;35(1):573-9.
119. Qi Y, Zeng T, Fan S, Zhang L, Liang C. Genetic Association between Interleukin-4 Receptor Polymorphisms and Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis Based on 53 Case-Control Studies. *J Cancer*. 2019;10(6):1538-49.
120. Safaeian M, Rajaraman P, Hartge P, Yeager M, Linet M, Butler MA, et al. Joint effects between five identified risk variants, allergy, and autoimmune conditions on glioma risk. *Cancer Causes Control CCC*. oct 2013;24(10):1885-91.
121. Lehrer S, Rheinstein PH, Rosenzweig KE. Allergy may confer better survival on patients with gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. févr 2019;177:63-7.

122. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with allergic disease risk. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2019;143(2):691-9.
123. Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, Kinnersley B, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet*. mai 2017;49(5):789-94.
124. Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, et al. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer*. 2017;141(9):1771-82.
125. Shao C, Zhao W, Qi Z, He J. Smoking and Glioma Risk: Evidence From a Meta-Analysis of 25 Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. janv 2016;95(2):e2447.
126. Fan Z, Ji T, Wan S, Wu Y, Zhu Y, Xiao F, et al. Smoking and risk of meningioma: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 1 févr 2013;37(1):39-45.

VII. ANNEXES

1. Données bibliographiques

Auteur (année)	Pays	Nombre cas Nombre témoins	Type de témoins	Mesure de l'exposition	Allergie	Asthme	Rhinite	Eczéma
Cas-témoins								
Hochberg (1990)	États-Unis	160 glioblastomes 128 témoins	Amis des cas	Questionnaire (traitement allergie)	0,6 (0,4-1)			
Schlehofer (1992)	Allemagne	115 gliomes 418 témoins	Population	Entretien, questionnaire SEARCH	0,7 (0,5-1)			
Ryan (1992)	Australie	110 gliomes 417 témoins	Population	Entretien, questionnaire SEARCH	1,14 (0,64-2,05)	0,40 (0,14-1,15)		0,22 (0,05-0,92)
Cicutini (1997)	Australie	416 gliomes 422 témoins	Population	Entretien, questionnaire SEARCH		0,8 (0,5-1,2)		0,9 (0,5-1,4)
Schlehofer (1999)	Allemagne, Australie, Canada, États-Unis, France, Suède	1178 gliomes 2493 témoins	Population	Entretien, questionnaire SEARCH (questionnaire seul pour Suède et Melbourne, Australie), diagnostic médical	0,59 (0,49-0,71)	0,75 (0,55-1,03)		0,64 (0,47-0,86)
Brenner (2002)	États-Unis	489 gliomes 7999 témoins	Hôpitaux (pathologies non tumorales)	Entretien, diagnostic médical	0,67 (0,52-0,86)	0,63 (0,43-0,92)	0,97 (0,69-1,37)	0,76 (0,45-1,27)
Wiemels (2002)	États-Unis	405 gliomes 402 témoins	Population	Entretien ou appel téléphonique, questionnaire	0,47 (0,33-0,67)			
Schwartzbaum (2005)	Suède	111 glioblastomes 422 témoins	Population	Entretien		0,64 (0,33-1,25)	0,98 (0,62-1,57)	0,67 (0,43-1,05)
Schoemaker (2006)	Royaume-Uni	966 gliomes 1716 témoins	Population	Entretien, questionnaire informatisé	0,63 (0,53-0,76)	0,71 (0,54-0,92)	0,73 (0,59-0,90)	0,74 (0,56-0,97)
Wigertz (2007)	Angleterre, Danemark, Finlande, Norvège	1527 gliomes 3309	Population	Entretien, questionnaire informatisé Norvège : entretien ou appel téléphonique	0,7 (0,61-0,8)	0,65 (0,51-0,82)	0,66 (0,56-0,78)	0,52 (0,41-0,66)
Scheurer (2008)	Etats-Unis	325 gliomes témoins 600 témoins	Population	Entretien ou appel téléphonique, questionnaire		0,34 (0,23-0,51)		
Berg-Beckhoff (2009)	Allemagne	366 gliomes 1494 témoins	Population	Entretien, questionnaire informatisé	0,92 (0,70-1,22)	0,65 (0,36-1,19)	0,96 (0,67-1,38)	
Il'yasova (2009)	Etats-Unis	388 gliomes 80 fratres 191 amis 177 témoins	Fratrie ou amis des cas	Appel téléphonique ou internet, questionnaire (diagnostic médical, > 2 ans)	0,34 (0,23, 0,50)	0,96 (0,58, 1,59)		0,70 (0,30, 1,64)
Schoemaker (2010)	Danemark, Finlande, Royaume-Uni, Suède	1029 gliomes 1668 témoins	Population	Questionnaire				0,91 (0,65-1,27)
McCarthy (2011)	Etats-Unis	419 gliomes 612 témoins	Hôpitaux (pathologies non tumorales)	Entretien, diagnostic médical	0,60 (0,46, 0,79) GBM : 0,66 (0,49, 0,87)			
Lachance (2011)	Etats-Unis	855 gliomes 1160 témoins	Hôpitaux (pathologies non tumorales), population générale	Entretien, diagnostic médical	0,62 (0,51-0,76)			

Auteur (année)	Pays	Nombre cas Nombre témoins	Type de témoins	Mesure de l'exposition	Allergie	Asthme	Rhinite	Eczéma
Cas-témoins (suite)								
Amirian (2013)	Etats-Unis	362 gliomes 462 témoins	Population	Entretien				
Turner (2013)	Australie, Canada, France, Israël, Nouvelle Zélande	793 gliomes 2520 témoins	Population	Entretien ou appel téléphonique, questionnaire informatisé, diagnostic médical	0,73 (0,6-0,88)	0,72 (0,54-0,96)	0,67 (0,53-0,86)	0,67 (0,49-0,91)
Krishnamachari (2015)	Etats-Unis	855 gliomes 1160 témoins	Population	Appel téléphonique ou internet, questionnaire (diagnostic médical)	0,49 (0,43-0,57) GBM : 0,47 (0,40-0,55) 0,79 (0,61-1,02) GBM :			
Amirian (2016)	Angleterre, Danemark, Etats-Unis, Israël, Suède	4533 gliomes 4171 témoins	Population, hôpitaux, accompagnants des cas	Appel téléphonique ou internet, questionnaire	0,75 (0,58-0,98) Bas grade : 0,84 (0,63-1,11)	0,77 (0,64-0,93)		0,71 (0,56-0,89)
Pouchieu (2018)	France	273 gliomes 982 témoins	Population	Entretien, questionnaire	0,52 (0,36-0,75)	0,70 (0,37-1,32)	0,46 (0,3-0,72)	0,72 (0,44-1,16)
Kaur (2019)	Etats-Unis	135 gliomes 270 témoins	Population, hôpitaux	Critères PAC		0,48 (0,21-1,09)		
Anssar (2020)	Royaume-Uni	3112 gliomes 31120 témoins	Non tumoral dans données CPRD, (Clinical Practice Research Datalink)	Données CPRD, codifiée	0,97 (0,89-1,05)	0,73 (0,58-0,91)		
D'Arcy (2020)	Etats-Unis	12901 gliomes 100000 témoins	Non tumoral parmi SEER-Medicare (Surveillance, Epidem, and End Results)	Données Medicare, codifiée		0,91 (0,71-1,18)	0,92 (0,78-1,08)	1,21 (0,78-1,87)
Cohortes								
Schwartzbaum (2003)	Suède	Cohorte I = 14535 (37 gliomes) Cohorte II = 29573 (42 gliomes) Cohorte III = I + II	Jumeaux	Questionnaires	I : 0,45 (0,19-1,48) II : 1,09 (0,48-2,48)		I : 0,74 (0,26-2,08) II : 0,85 (0,33-2,17)	I : 0,52 (0,19-1,48) II : 0,72 (0,30-1,70)
Cahoon (2014)	Etats-Unis	4,5 millions (4383 gliomes)	Registre des vétérans américains	Données des registres des hôpitaux, codifiées	> 10 ans : 0,6 (0,4-0,8) < 2 ans : 1,51 (1,15-1,99)			

Tableau 15 : Études épidémiologiques : associations entre gliomes et allergies auto-rapportées

Auteur (année)	Pays	Nombre cas Nombre témoins	Type de témoins	Mesure de l'exposition	Allergie	Asthme	Rhinite	Eczéma
Cas-témoins								
Ryan (1992)	Australie	110 gliomes 417 témoins	Population	Entretien, questionnaire SEARCH	1,14 (0,64-2,05)	1,09 (0,43-2,75)		0,57 (0,19-1,69)
Schlehofer (1992)	Allemagne	81 méningiomes 418 témoins	Population	Entretien, questionnaire SEARCH	0,55 (0,3-1,1)			
Schlehofer (1999)	Allemagne, Australie, Canada, États-Unis, France, Suède	331 méningiomes 2493 témoins	Population	Entretien, questionnaire SEARCH (questionnaire seul pour Suède et Melbourne, Australie), diagnostic médical	0,59 (0,49-0,71)	0,75 (0,55-1,03)		0,64 (0,47-0,86)
Brenner (2002)	Etats-Unis	197 méningiomes 7999 témoins	Hôpitaux (pathologies non tumorales)	Entretien, diagnostic médical	0,98 (0,7-1,38)	0,86 (0,53-1,4)	0,93 (0,58-1,5)	0,8 (0,42-1,53)
Schoemaker (2007)	Royaume Uni	475 méningiomes 1716 témoins	Population	Entretien, questionnaire informatisé, diagnostic médical	0,76 (0,61-0,96)	0,85 (0,61-1,18)	0,81 (0,62, 1,06)	0,72, 0,51, 1,02)
Wigertz (2007)	Angleterre, Danemark, Finlande, Norvège, Suède	1210 méningiomes 3309 témoins	Population	Entretien, questionnaire informatisé	0,95 (0,82-1,1)	0,94 (0,74-1,2)	0,93 (0,77-1,12)	0,61 (0,47-0,79)
Berg-Beckhoff (2009)	Allemagne	381 méningiomes 1494 témoins	Population	Entretien, questionnaire informatisé	0,87 (0,66-1,14)	0,78 (0,47-1,28)	0,98 (0,67-1,39)	0,84 (0,61-1,15)
Claus (2011)	Etats-Unis	1124 méningiomes 1000 témoins	Population, programme SEER	Entretien, questionnaire	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,9)		0,8 (0,6-1,1)
Schlehofer (2011)	Allemagne, Angleterre, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Suède	175 méningiomes 963 témoins	Cohorte EPIC	Entretien, questionnaire	0,96 (0,61-1,51)			
Wiemels (2011)	Etats-Unis	1065 méningiomes 634 témoins	Population	Entretien	0,64 (0,51-0,8)	0,65 (0,50-0,86)		
Turner (2013)	Australie, Canada, France, Israël, Nouvelle Zélande	832 méningiomes 2520 témoins	Population	Entretien ou appel téléphonique, questionnaire informatisé, diagnostic médical	0,77 (0,63-0,93)	0,78 (0,59-1,03)	0,8 (0,63-1,01)	0,74 (0,56-0,98)
Pouchieu (2018)	France	218 méningiomes 982 témoins	Population	Entretien, questionnaire	0,87 (0,60-1,28)	1,01 (0,53-1,91)	0,92 (0,58-1,45)	0,66 (0,39-1,12)
Cohortes								
Schwartzbaum (2003)	Suède	Cohorte I = 14535 (41 méningiomes) Cohorte II = 29573 (29 méningiomes)	Jumeaux	Questionnaires	I : 0,84 (0,42-1,68) II : 2,44 (1,08-5,51)		I : 0,85 (0,33-2,17)	I : 0,72 (0,30-1,70)

Tableau 16 : Études épidémiologiques : associations entre méningiomes et allergies auto-rapportées

A. DONNEES GENERALES

A1 - Depuis combien d'années vivez-vous à l'adresse actuelle ? années

A2 - Quelle est votre date de naissance ? Le / /

A3 - Quelle est votre commune de naissance ?

Dans quel département est-elle située? Dans quel pays ?

A4 - Etes vous ? Un homme ? Une femme ?

A5 - Quelle est votre situation de famille actuelle ? Célibataire Divorcé(e) ou séparé(e)
 Marié(e) ou en vie maritale Veuf(ve)

A6 - Quel est le niveau de formation le plus élevé atteint (même si vous n'avez pas obtenu le diplôme) ?
 Aucune qualification Brevet des collèges ou BEPC Au delà de BAC+2, précisez ci-dessous :
 Sur le terrain BEP ou BEPA
 Certificat d'étude Bac ou Bac pro
 CAP ou CAPA BTS ou DUT

B. HISTORIQUE PROFESSIONNEL

B1 - Quelle est votre situation professionnelle actuelle (vous pouvez cocher plusieurs cases, notamment si vous exercez plusieurs activités en même temps) ?

Exploitant(e) ou co-exploitant(e) en activité Salarié(e) en activité Retraité (e)
 Au chômage En longue maladie En arrêt de travail
 Autre (merci de préciser dans le cadre) :

B2 - Depuis quelle année êtes-vous dans cette situation ?

B3 - Pour chacun des emplois que vous avez exercés pendant plus d'une année, merci de compléter le tableau. N'oubliez pas d'indiquer également votre emploi actuel. Si vous avez des périodes où vous avez exercé plusieurs emplois en même temps, merci de les indiquer les uns après les autres. Si vous êtes retraité(e) merci d'indiquer les emplois occupés dans le passé

	Année de début	Année de fin ou année en cours	Nom et commune de l'entreprise ou de l'exploitation agricole	Emploi exercé (nommer le de façon précise)	Quelles étaient vos principales tâches lors de cet emploi ?
Exemples	Emploi 1	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 0	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 4 <i>Ferme X 14xxx Le village fleuri</i>	<i>Aide familial</i>	<i>Traite vaches</i>
	Emploi 2	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 5	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 0 <i>Conseil Général du Calvados 14000 Caen</i>	<i>Chauffeur de bus</i>	<i>Ramassage scolaire Conduite</i>
	Emploi 3	<input type="text"/> 1 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2 <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 5 <i>Ferme Y 14xxx Le long vallon</i>	<i>Exploitant</i>	<i>Traite vaches Traitement cultures Mécanique</i>
Emploi 1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/>	
Emploi 2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/>	
Emploi 3	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/>	
Emploi 4	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/>	
Emploi 5	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/>	
Emploi 6	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/>	
Emploi 7	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/>	

B4 - Dans votre vie professionnelle, avez-vous réalisé les tâches suivantes ?

	Non	Oui	Si oui, pendant combien d'années ?
Mécanique (hors vidange) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> années
Grosses réparations sur pulvérisateurs de pesticides ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> années
Entretien de pulvérisateurs de pesticides ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> années

C. HISTORIQUE DES ACTIVITES AGRICOLES SUR EXPLOITATIONS (FERMES)

Avez-vous déjà travaillé sur une exploitation agricole ?

- Non (Si non, passer au paragraphe D, page 5)
 Oui, Merci de compléter les tableaux ci-dessous en n'oubliant pas de cocher **Non** pour chaque secteur de culture ou élevage dans lequel vous n'avez pas travaillé

C1 - Activités d'élevage

Avez-vous travaillé dans les secteurs d'élevage suivant ?	Avez-vous réalisé vous-même les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Nombre d'animaux	
				Minimum	Maximum
Bovins :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides (varonage, anti-mouches...)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	<input type="checkbox"/> Désinfection du matériel de traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Moutons ou chèvres	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	<input type="checkbox"/> Désinfection du matériel de traite	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Cochons :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Chevaux :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Volailles :	<input type="checkbox"/> Soins animaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements insecticides	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Lesquelles ?	<input type="checkbox"/> Désinfection locaux	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Poules/Poulets					
<input type="checkbox"/> Dindes/Dindons					
<input type="checkbox"/> Canards/Oies					

Autres élevages préciser ci-dessous dans le cadre) : lapins, pintades, abeilles, etc...	Année de début	Année de fin ou année en cours	Nombre maximum d'animaux	Quelles sont les principales tâches que vous avez réalisé vous-même ? (merci de préciser dans le cadre ci-dessous)
<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

C2 - Viticulture-Céréales-Prairies-Vergers-Serres -Autres cultures					
Avez-vous travaillé dans les secteurs agricoles suivants ?	Avez-vous réalisé <u>vous-même</u> les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Surface minimale (en ha)	Surface maximale (en ha)
Prairies :	<input type="checkbox"/> Traitements herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Foins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vigne :	<input type="checkbox"/> Petites façons (taille et autres travaux manuels)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Vendange/cueillette	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/> Travail au chai	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/> Entretien espaces verts	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Maïs en grain ou pour ensilage :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Blé ou orge :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pois fourragers ou féveroles :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Betteraves sucrières ou fourragères :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis ou plantation	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tournesol :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Colza :	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Semis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Moissons/Récoltes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Avez-vous travaillé dans les secteurs agricoles suivants ?	Avez-vous réalisé vous-même les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Surface minimale (en ha)	Surface maximale (en ha)
Tabac : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Semis ou plantation <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <input type="checkbox"/> Cueillette/Récoltes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Arboriculture (verger) : Cocher le ou les arbres : <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Pommiers <input type="checkbox"/> Poiriers <input type="checkbox"/> Pruniers <input type="checkbox"/> Pêchers <input type="checkbox"/> Cerisiers <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Taille <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <input type="checkbox"/> Cueillette/Récoltes <input type="checkbox"/> Autres tâches (préciser dans le cadre)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Autres cultures	Année de début	Année de fin ou année en cours	Surface maximale cultivée	Quelles sont les principales tâches que vous avez réalisé vous-même ? (merci de préciser dans les cadres ci-dessous)
Pommes de terre <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ha	<input type="checkbox"/> Traitements de semences à la ferme <input type="checkbox"/> Plantation <input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides <input type="checkbox"/> Récoltes <input type="checkbox"/> Autres tâches
Autres cultures légumières en plein champs <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ha	
Cultures sous serres ou en tunnels <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> m ²	
Autres (préciser dans le cadre) <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ha ou m ²	

D. FONGICIDES OU INSECTICIDES OU HERBICIDES UTILISES DANS VOTRE VIE PROFESSIONNELLE

D1 - Avez-vous utilisé des fongicides ou des insecticides ou des herbicides dans votre vie professionnelle ? Non (passer au paragraphe F) Oui

D2 - Vous souvenez vous des noms de fongicides, herbicides ou insecticides utilisés dans votre vie professionnelle et sur quelles cultures ? Non Oui

☞ **Si oui**, merci de joindre une liste des produits employés (sur une feuille à part)

D3 - Disposez-vous de tout ou partie de vos calendriers de traitement ? Non Oui

E. EQUIPEMENT DE PROTECTION INDIVIDUELLE

Lors de l'utilisation de fongicides, insecticides ou herbicides dans votre vie professionnelle, portez-vous (ou portiez-vous) le ou les équipements de protection suivants ? Non Oui (Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous)

	Des gants imperméables ?	Une combinaison jetable ou en Tyvek® ?	Un masque avec cartouche filtrante ?
Jamais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quelquefois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A chaque utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis quelle année ?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Aux phases de préparation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aux phases d'application ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lors du nettoyage du pulvérisateur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F. MATERIEL UTILISE POUR LE TRAITEMENT DES CULTURES (vignes, vergers, serres, blé, maïs, colza, prairies, etc...)

F1.- Avez-vous utilisé du matériel de pulvérisation ?

Non (Si non, passer en F2)

(en dehors du matériel utilisé pour le traitement de la cour, des talus et des haies qui est évoqué à la question F2)

Oui

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous : Une ligne est réservée pour le pulvérisateur à dos. Pour les autres matériels, remplir une ligne différente à chaque fois qu'il s'agit d'un matériel différent. *Exemple : si vous avez utilisé un pulvérisateur porté avec une cuve de 1000 litres et un tracteur sans cabine de 1960 à 1980, cela sera le matériel 1, puis si vous avez utilisé le même pulvérisateur mais avec une cabine fermée de 1980 à 1990 cela sera le matériel 2 et enfin, si de 1990 à 2005 vous avez utilisé un pulvérisateur traîné avec une cabine fermée, cela sera le matériel 3. Si parallèlement vous avez utilisé un pulvérisateur à dos de 1980 à 2005, cela sera la ligne pulvérisateur à dos.*

Type de matériel	Volume de la cuve (en litres)	Cultures traitées avec ce matériel	1ère année d'utilisation	Dernière année d'utilisation	Nbre de jours d'utilisation par an	Nbre de cuves préparées par jour	Surface traitée par jour (en ha)	Nettoyage du matériel
Avez-vous utilisé un pulvérisateur à dos ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> litres	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation
Matériel 1	<input type="checkbox"/> Cuve portée <input type="checkbox"/> Cuve traînée <input type="checkbox"/> Tracteur enjambeur ou automoteur <input type="checkbox"/> Tracteur interflignes <input type="checkbox"/> Atomiseur <input type="checkbox"/> Autre (préciser ci-dessous) :	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation
Matériel 2	<input type="checkbox"/> Cuve portée <input type="checkbox"/> Cuve traînée <input type="checkbox"/> Tracteur enjambeur ou automoteur <input type="checkbox"/> Tracteur interflignes <input type="checkbox"/> Atomiseur <input type="checkbox"/> Autre (préciser ci-dessous) :	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation
Matériel 3	<input type="checkbox"/> Cuve portée <input type="checkbox"/> Cuve traînée <input type="checkbox"/> Tracteur enjambeur ou automoteur <input type="checkbox"/> Tracteur interflignes <input type="checkbox"/> Atomiseur <input type="checkbox"/> Autre (préciser ci-dessous) :	<input type="checkbox"/> Vignes <input type="checkbox"/> Vergers <input type="checkbox"/> Serres <input type="checkbox"/> Blé, maïs, colza, prairie, ...	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par an <input type="checkbox"/> Après chaque type de traitement <input type="checkbox"/> Après chaque utilisation

I. HABITUDES DE VIE

I1 - Habituellement, combien de fois consommez-vous les aliments suivants ? (Merci de ne cocher qu'une case par ligne)

	Jamais ou moins d'une fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Laits et produits laitiers	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Viande, volaille ou gibier	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Abats (Foie, rognons, cervelle, langue, cœur, tripes)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Charcuterie (pâté, jambon, saucisson,...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Poissons ou crustacés	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Œufs	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Céréales (pâtes, riz, semoule, ...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Pain	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Fruits crus ou cuits	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Pommes de terre	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Légumes secs (Lentilles, haricots secs, fèves, pois chiches,...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Légumes crus ou cuits	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Cidre	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Bière	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Vin	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Apéritifs/digestifs	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>
Boissons sucrées (soda...)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 ou 3 <input type="checkbox"/> 4 à 6 <input type="checkbox"/> 7 et+ <input type="checkbox"/>

I2 - Avez-vous déjà fumé des cigarettes, le cigare ou la pipe au cours de votre vie ? Non (passer au paragraphe J) Oui

Si oui, en quelle année avez-vous commencé ? Début en

I3 - Quel est au total le nombre d'années où vous avez fumé ? années (merci de soustraire les années d'interruption)

I4 - Fumez-vous actuellement ? Non Oui

I5 - En moyenne, combien fumez-vous (ou fumiez-vous) par jour ?

cigarettes par jour cigares par jour pipes par jour

J. QUESTIONS A NE REMPLIR QUE SI VOUS ETES UNE FEMME

J1 - A quel âge avez-vous eu vos premières règles ? ans

J2 - Avez-vous déjà pris une pilule contraceptive ? Non Oui

Si oui, quel est au total le nombre d'années où vous avez pris une pilule contraceptive ? années
(N'oubliez pas de soustraire les années d'interruption)

J3 - Avez-vous déjà pris un traitement hormonal contre la stérilité ? Non Oui

J4 - Combien de grossesses avez-vous eues au total (fausses couches incluses) ? grossesses
(Si vous n'avez jamais eu de grossesses, passer en J8)

J5 - Combien d'enfants avez-vous eus ? enfants

J6 - En quelles années sont nés vos enfants (en commençant par le premier) ?

1^{er} 2^{ème} 3^{ème} 4^{ème} 5^{ème} 6^{ème}

J7 - Combien d'enfants avez-vous allaités ? enfants

Si vous avez allaité un ou plusieurs de vos enfants, combien de mois au total ?

Moins d'un mois De 1 à 3 mois De 4 à 6 mois De 7 à 12 mois Plus de 12 mois

J8 - Etes-vous ménopausée ? Non Oui

Si oui : depuis combien d'années n'avez-vous plus vos règles ? années

Si oui : avez-vous pris un traitement hormonal substitutif lors de la ménopause ? Non Oui

K. MERCI DE VOTRE PARTICIPATION, N'HESITEZ PAS A NOUS FAIRE PART DE VOS REMARQUES CI-DESSOUS :

Comment ce questionnaire a-t-il été rempli ? Par vous seul(e) ? Avec de l'aide ? Par une autre personne ?

Merci d'indiquer votre numéro de téléphone (facultatif) / / / /

Figure 60 : Questionnaire AGRICAN

3. Analyses univariées

Variables	Allergies				OR (IC 95%)
	Non exposés		Exposés		
	n	%	n	%	
Age					
Age moyen	63		66		
20 – 49 ans	24 760	22,1	7 297	26,8	
50 - 59 ans	18 510	16,5	4 326	15,9	0,79 (0,76-0,83)
60 - 69 ans	22 394	20,0	4 929	18,1	0,75 (0,72-0,78)
70 - 79 ans	29 420	26,3	6 658	24,5	0,77 (0,74-0,8)
80 - 105 ans	16 871	15,1	4 002	14,7	0,8 (0,77-0,84)
Genre					
Hommes	61 667	55,1	14 628	53,8	
Femmes	50 288	44,9	12 584	46,2	1,05 (1,03-1,08)
Niveau de formation					
Élémentaire	51 177	48,3	11 691	45,6	
Secondaire	43 950	41,5	10 587	41,3	1,05 (1,02-1,09)
Supérieur	10 777	10,2	3 374	13,2	1,37 (1,31-1,43)
Travail sur une exploitation agricole					
Non et pas d'expositions agricoles	12 403	12,5	3 241	13,3	
Non mais expositions agricoles	1 438	1,4	373	1,5	0,99 (0,88-1,12)
Oui	85 422	86,1	20 697	85,2	0,93 (0,89-0,97)
Premier domicile sur une ferme					
Non	32 974	31,6	8 859	35,0	
Oui	71 331	68,4	16 427	65,0	0,86 (0,83-0,88)
Consommation d'alcool					
Jamais	20 477	19,4	4 911	19,2	
Rarement	19 214	18,2	5 042	19,7	1,09 (1,05-1,14)
Parfois	30 432	28,8	7 441	29,0	1,02 (0,98-1,06)
Fréquent	35 562	33,6	8 228	32,1	0,96 (0,93-1)
Statut tabagique					
Non fumeurs	66 333	62,3	15 274	59,2	
Anciens fumeurs	28 801	27,1	7 693	29,8	1,16 (1,12-1,2)
Fumeurs actifs	11 265	10,6	2 840	11,0	1,09 (1,05-1,14)

Tableau 17 : Associations entre allergies et variables

Variables	Tumeurs du système nerveux central				OR (IC 95%)
	Non malades		Malades		
	n	%	n	%	
Age					
Age moyen	64		67		
20 – 49 ans	35 329	20,7	54	10,8	
50 - 59 ans	26 553	15,6	85	17,0	2,09 (1,49-2,91)
60 - 69 ans	33 777	19,8	107	21,4	2,07 (1,50-2,89)
70 - 79 ans	47 199	27,7	167	33,4	2,31 (1,72-3,17)
80 - 105 ans	27 609	16,2	87	17,4	2,06 (1,47-2,91)
Genre					
Hommes	92 365	54,2	243	48,6	
Femmes	78 102	45,8	257	51,4	1,25 (1,05-1,49)
Niveau de formation					
Élémentaire	79 471	50,3	248	54,1	
Secondaire	63 162	40	180	39,3	0,91 (0,75-1,11)
Supérieur	15 218	9,7	30	6,6	0,63 (0,42-0,91)
Travail sur une exploitation agricole					
Non et pas d'expositions agricoles	17 513	11,9	35	7,9	
Non mais expositions agricoles	2 123	1,4	9	2,1	2,12 (0,96-4,23)
Oui	128 080	86,7	397	90	1,55 (1,11-2,23)
Premier domicile sur une ferme					
Non	47 805	31,2	100	22,6	
Oui	105 281	68,8	342	77,4	1,55 (1,24-1,94)
Consommation d'alcool					
Jamais	31 345	20,2	102	22,5	
Rarement	28 335	18,2	77	16,9	0,84 (0,62-1,12)
Parfois	44 254	28,4	111	24,5	0,77 (0,59 - 1,01)
Fréquent	51 649	33,2	164	36,1	0,98 (0,76-1,25)
Statut tabagique					
Non fumeurs	98 728	62,8	291	64,8	
Anciens fumeurs	42 268	26,9	122	27,2	0,98 (0,79-1,21)
Fumeurs actifs	16 317	10,3	36	8,0	0,75 (0,52-1,04)

Tableau 18 : Association entre tumeurs du système nerveux central et variables

Variables	Gliomes				OR (IC 95%)
	Non malades		Malades		
	n	%	n	%	
Age					
Age moyen	97		66		
20 – 49 ans	35 358	20,7	25	11,8	
50 - 59 ans	26 599	15,6	39	18,4	2,07 (1,26-3,47)
60 - 69 ans	33 834	19,8	50	23,6	2,09 (1,31-3,43)
70 - 79 ans	47 295	27,7	71	33,5	2,12 (1,37-3,41)
80 - 105 ans	27 669	16,2	27	12,7	1,38 (0,80-2,39)
Genre					
Hommes	92 471	54,2	137	64,6	
Femmes	78 284	45,8	75	35,4	0,65(0,49-0,86)
Niveau de formation					
Élémentaire	79 627	50,4	92	43,4	
Secondaire	63 250	40,0	92	43,4	1,26 (0,94-1,68)
Supérieur	15 236	9,6	12	5,7	0,68 (0,35-1,19)
Travail sur une exploitation agricole					
Non et pas d'expositions agricoles	17 538	11,8	10	5,3	
Non mais expositions agricoles	2 130	14,4	2	1,0	1,65 (0,25-6,25)
Oui	128 301	86,7	176	93,7	2,41 (1,34-4,87)
Premier domicile sur une ferme					
Non	47 870	31,2	35	18,3	
Oui	105 467	68,8	156	81,7	2,02 (1,40-2,92)
Consommation d'alcool					
Jamais	31 405	20,2	42	21,4	
Rarement	28 387	18,2	25	12,8	0,66 (0,40-1,07)
Parfois	44 325	28,4	40	20,4	0,67 (0,44-1,04)
Fréquent	51 724	33,2	89	45,4	1,29 (0,90-1,87)
Statut tabagique					
Non fumeurs	98 900	62,8	119	60,7	
Anciens fumeurs	42 332	26,9	58	29,6	1,14 (0,83-1,55)
Fumeurs actifs	16 334	10,3	19	9,7	0,97 (0,58-1,53)

Tableau 19 : Association entre gliomes et variables

Variables	Méningiomes				OR (IC 95%)
	Non malades		Malades		
	n	%	n	%	
Age					
Age moyen	64		70		
20 – 49 ans	35 366	20,7	17	8,4	
50 - 59 ans	26 613	15,6	25	12,4	1,95 (1,06-3,68)
60 - 69 ans	33 844	19,8	40	19,8	2,46 (1,42-4,45)
70 - 79 ans	47 291	27,7	75	37,1	3,30 (2,00-5,77)
80 - 105 ans	27 651	16,2	45	22,3	3,39 (1,98-6,08)
Genre					
Hommes	92 543	54,2	65	32,2	
Femmes	78 222	45,8	137	67,8	2,49 (1,86-3,35)
Niveau de formation					
Élémentaire	79 604	50,3	115	63,9	
Secondaire	63 287	40,0	55	30,6	0,60 (0,43-0,83)
Supérieur	15 238	9,6	10	5,6	0,45 (0,22-0,82)
Travail sur une exploitation agricole					
Non et pas d'expositions agricoles	17 533	11,8	15	8,4	
Non mais expositions agricoles	2 128	1,4	4	2,2	2,20 (0,63-6,06)
Oui	128 317	86,7	160	89,4	1,46 (0,89-2,58)
Premier domicile sur une ferme					
Non	47 864	31,2	41	23,3	
Oui	105 488	68,8	135	76,7	1,49 (1,05-2,12)
Consommation d'alcool					
Jamais	31 403	20,1	44	24,6	
Rarement	28 372	18,2	40	22,3	1,01 (0,65-1,54)
Parfois	44 324	28,4	41	22,9	0,66 (0,43-1,01)
Fréquent	51 759	33,2	54	30,2	0,74 (0,50-1,11)
Statut tabagique					
Non fumeurs	98 900	62,8	119	68,8	
Anciens fumeurs	42 349	26,9	41	23,7	0,80 (0,56-1,14)
Fumeurs actifs	16 340	10,4	13	7,5	0,66 (0,36-1,13)

Tableau 20 : Association entre méningiomes et variables

Antécédents d'allergies et tumeurs du système nerveux central dans la cohorte AGRICAN

Les tumeurs du système nerveux central constituent un ensemble hétérogène de pathologies complexes et rares, dont le pronostic est souvent défavorable. Leur incidence est en augmentation dans les pays industrialisés faisant suspecter le rôle de facteurs environnementaux et professionnels, tels que les pesticides. A l'inverse, certains facteurs comme les allergies pourraient avoir un effet protecteur, sans que les mécanismes sous-jacents soient clairement identifiés.

En France, la cohorte AGRICAN (AGRIculture et CANcer), incluant 180 000 affiliés à la Mutualité Sociale Agricole, a été mise en place depuis 2005 afin de suivre leur état de santé, notamment la survenue de cancers en lien avec les expositions professionnelles et les antécédents médicaux. L'objectif de cette thèse était d'explorer les associations entre les antécédents d'allergies et l'existence de tumeurs du système nerveux central dans la cohorte AGRICAN, à partir de 500 cas de tumeurs, et de l'auto-déclaration de symptômes allergiques (asthme, rhinite et/ou eczéma). Les analyses ont été menées pour l'ensemble des tumeurs, et séparément pour les gliomes et les méningiomes, puis par stratification sur le travail sur une exploitation agricole et sur la résidence sur une ferme dans l'enfance.

Nos travaux montraient globalement des tendances à des élévations de risque en présence d'allergies, moins marquées chez les personnes travaillant sur une exploitation agricole. Une tendance à une diminution du risque de gliome était observée chez les personnes présentant une rhinite allergique et une diminution du risque de méningiome chez celles qui présentaient de l'eczéma. Ces analyses pourront être poursuivies par une prise en compte plus détaillée des contextes agricoles.

Mots-clés : Tumeurs cérébrales, allergies, pesticides, épidémiologie, expositions professionnelles

Allergic conditions and central nervous system tumors in the AGRICAN cohort

Central nervous system tumors are heterogeneous and rare pathologies, with often poor prognosis. Their incidence is increasing in industrialized countries, raising suspicion of the role of environmental and occupational factors, including pesticides. Conversely, some factors such as allergies could have a protective effect, but the underlying mechanisms are not clearly identified. In France, the AGRICAN study (AGRIculture and CANcer), including 180,000 individuals affiliated to the Mutualité Sociale Agricole, was initiated in 2005 in order to study their health, in particular the occurrence of cancers related to occupational exposures and medical history.

The objective of this thesis was to explore the associations between the history of allergies and the existence of tumors of the central nervous system among the AGRICAN cohort, based on the analysis of 500 cases of tumors, and self-report of allergic symptoms (asthma, rhinitis and/or eczema). Risks were calculated for tumors overall, and separately for gliomas and meningiomas, then by stratification according to work on a farm or to live in a farm in infancy.

Our work showed tendencies towards elevations of risk in the presence of allergies, less pronounced in people who worked on a farm. A tendency for a decreased risk of glioma was observed in people with rhinitis, and a decreased risk of meningioma in those with eczema. These analyzes could be continued by considering more precisely agricultural exposures.

Keywords : Brain tumors, allergic conditions, pesticides, epidemiology, occupational exposures

U.F.R. Sciences médicales, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux