



HAL
open science

Incidence et caractéristiques des cancers du sein selon les communes exposées à la culture de la noix de Grenoble : étude en population générale à partir du registre du cancer de l'Isère

Esther Younes, Anaïs Soulard

► To cite this version:

Esther Younes, Anaïs Soulard. Incidence et caractéristiques des cancers du sein selon les communes exposées à la culture de la noix de Grenoble : étude en population générale à partir du registre du cancer de l'Isère. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04401081

HAL Id: dumas-04401081

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04401081>

Submitted on 17 Jan 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**INCIDENCE ET CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DU SEIN SELON LES COMMUNES
EXPOSÉES À LA CULTURE DE LA NOIX DE GRENOBLE : ÉTUDE EN POPULATION
GÉNÉRALE À PARTIR DU REGISTRE DU CANCER DE L'ISÈRE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 16/01/2024

Par Mme Esther YOUNES

[Données à caractère personnel]

Et Mme Anaïs SOULARD

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Patrick IMBERT

Membres :

M. le Pr Arnaud SEIGNEURIN (directeur de thèse)

M. le Dr Farouk BENDAMENE

M. le Dr Romain MEHL

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS ANAÏS

Professionnels :

Pr Arnaud Seigneurin : Je vous remercie d'avoir accepté de nous guider lors de l'élaboration de la thèse et d'avoir rendu ce projet possible. Votre engagement et votre aide ont été précieux tout au long de ces deux années.

Pr Patrick Imbert : Merci d'accepter de présider ce jury. C'est un honneur de soutenir cette thèse devant vous.

Dr Farouk Bendamene : Merci de faire partie du jury de notre thèse, et de l'intérêt que vous y portez.

Dr Romain Mehl : Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse et merci d'avoir soulevé les questionnements qui ont mené à son élaboration. Mais aussi, merci infiniment d'avoir su donner à Esther l'envie de continuer cet internat : je n'aurai pas eu de co-thésarde sans ça !

Dr Joey Fournier : Des remerciements professionnels tout autant que personnels. Tu pourras te targuer encore de nombreuses années d'avoir contribué à ma réussite. De la P1 à ma thèse, j'avoue (enfin) que rien n'aurait été possible sans toi. Merci de ton dévouement, de ton investissement à guider ceux qui t'entourent avec une pédagogie qui fait d'ores et déjà de toi une excellente personne et qui fera de toi un excellent professeur. (et merci de supporter Esther au quotidien)

Un énorme merci à mes maîtres de stage d'UPL : **Sidonie, Gaëlle et Virginie**. Des médecins mais aussi des femmes incroyables, qui m'ont montrée que j'étais sur la bonne voie, avec humour, tendresse et passion. Merci pour ce stage inoubliable, et merci de la confiance que vous m'accordez en me permettant de m'associer avec vous. J'ai hâte d'écrire ce nouveau passage de ma vie à vos côtés.

Merci à vous **Gaëlle, Béatrice, Sabrina et Jean-Bastien** de m'avoir guidée dans les méandres de la pédiatrie et de la gynécologie.

Un remerciement spécial à toi, **Jean-Bastien** : tu es l'âme même de la médecine générale, tu la

pratiques avec une telle compétence et une passion qui m'ont émerveillée dès le premier jour. En n'oubliant pas d'être un amoureux de ta région, de la montagne et de la bière. En bref : je veux être toi quand je serai grande !

Merci à toute l'équipe de médecine interne à la Clinique Mutualiste. **Mélodie**, merci pour tout ce temps passé à travailler ensemble. Tu as illuminé mes mois de stage sans le savoir, tu as vu le positif en moi dès le début et ce fut un réel plaisir d'apprendre avec toi.

Valentine, ton sourire, ton humour, ta douceur ont adouci ces jours parfois difficiles.

Et surtout **Judith**, la meilleure diététicienne qui existe. Une collègue devenue une amie.

Et merci à cette équipe paramédicale incroyable !

Marie, Séverine et Valérie, merci de m'accompagner pendant mon retour tant attendu en libéral. Retourner à la médecine générale libérale est un vraie bouffée d'air frais, et avec vous c'est encore mieux ! **Séverine**, tes compétences, ton dynamisme, ton empathie et ton humour m'impressionnent. On n'a pas fini de rigoler (et d'apprendre) pendant ces 6 mois.

Maman, tu sais déjà tout : tes compétences de médecin généraliste ne cessent de me bluffer, et ton investissement à former les internes mérite d'être souligné et apprécié.

Merci à tous les soignants, médecins, internes qui ont cru en moi tout au long de mon cursus et qui ont forgé en moi cette certitude de pratiquer la médecine générale en libéral (et à Alleverd, c'est encore mieux!)

Personnels :

Esther, ou devrais-je dire **Dr Younes** ? : on l'a fait. Je n'aurai voulu vivre ça avec personne d'autre. 2 ans de boulot, de remise en question, de crises d'angoisse. Mais avant tout cela, des années d'amitié, de soutien. Des litres de bière, des tonnes de bouffe. Du rire, des larmes, des questionnements sur la vie. Merci de m'avoir accompagnée tout du long, de la P2 à la thèse. Merci de m'avoir toujours montrée que je n'étais pas difficile à aimer. La personne que tu es m'émerveille au quotidien, ta vision de la vie est une vraie inspiration pour moi. Je souhaite que tu trouves ton bonheur professionnel, que tu croies enfin en tes compétences qui sont illimitées. Merci pour l'empathie et la passion que tu mets dans tout ce que tu fais. Être ton amie est un bonheur au quotidien.

Ma famille, que je ne saurai comment remercier correctement. Grandir entourée d'amour et de soutien a été la plus belle chance de ma vie.

Papa, merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir toujours et invariablement été fier de moi. Ce fut un bonheur de grandir en ayant la certitude que tu serais fier de moi quoique je fasse. Merci d'avoir été mon père, de m'avoir aimée et d'avoir toujours fait de moi ta priorité.

Maman, pour ton amour et ton dévouement qui ne connaissent aucune limite. La femme que tu es, passionnée et passionnante, m'a poussée à faire mieux, toujours. Et merci pour le médecin que tu es : passionnée, dévouée, compétente. Quel bonheur c'est de travailler à tes côtés ce semestre. Merci de m'avoir inspirée à suivre tes traces.

Ma sœur et mon frère, merci pour cette enfance incroyable et douce faite d'heures à jouer aux Sims et à se mettre sur la gueule.

Laurine, merci pour tes preuves d'amour détournées, pour ta façon de prendre soin de moi sans le dire. Merci d'avoir été présente dans les moments les moins drôles de ma vie comme dans les meilleurs. Je ne le redirai pas, mais je suis très fière de la personne que tu es : passionnée et déterminée dans tout ce que tu entreprends. Merci pour ces raclettes, ces discussions et ces fou rires (mais, non : je ne referai pas de biscuit!).

Alexandre, pour l'amour qu'on s'est toujours porté. Pour ces discussions inopinées mais toujours intéressantes. Pour ton investissement dans mes histoires rocambolesques et pour les soirées passées ensemble. J'espère qu'un jour tu verras en toi l'homme intéressant et intelligent que nous voyons tous.

Simon, merci d'être la parfaite addition à cette famille de fous. Merci de t'y sentir comme un poisson dans l'eau, je ne pourrai pas rêver meilleur beau-frère que toi !

Papi et mamie, merci pour tout l'amour dont vous m'avez entourée depuis que je suis née. J'espère vous rendre fiers de moi.

Sans oublier mes 4 monstres, que j'aimerai éternellement et qui apaisent tout. (oui, je les ai mis dans mes remerciements)

A mes amis, sans qui la vie n'aurait aucun intérêt.

Vanessa : l'amour de ma vie, de ce stage infirmier à l'internat : mon binôme de vie malgré les kilomètres qui nous séparent désormais. Merci de m'apporter ton amour au quotidien, d'être toujours fière de moi et de me comprendre mieux que personne. J'espère que tu connais l'immensité de mon amour pour ta personne. (mais reviens stp) Et **Juliette**, merci pour cette présence toujours humoristique, pour les chats, les capybaras et les corgis. Merci de m'avoir fait rire tout au long de ma D4 et de continuer pendant l'internat.

Alexandre : Tu illumines ma vie chaque jour. Les voyages, les confidences et les heures passées au téléphone pourraient me faire surmonter n'importe quelle épreuve. Tu es un vrai rayon de soleil. Et n'oublie pas que : tu es pénible, je suis chiante, on dit la même chose mais juste différemment.

Laura : Ton optimisme à toute épreuve, ta force de caractère m'impressionnent. L'amour et la bienveillance dont tu fais invariablement preuve sont une vraie inspiration pour moi. **Brenda** : Merci de tes blagues et jeux de mots sans lesquels la vie serait si fade ! Être en ta présence est une petite bulle de bonheur ! Et merci à vous 2 les filles, pour ces soirées filles, pour ces confidences et ce support sans faille. Je vous aime et la vie n'a jamais été aussi belle que depuis que vous êtes dedans. Et en plus, vous êtes toujours trop bien habillées.

Jeanne : Mon âme sœur, ma babe, ma plus belle rencontre de cet internat. Merci pour ce stage rocambolesque, pour les soirées en tout genre, pour les tours de piste et les selfies ascenseur. Merci d'être toi et d'en avoir rien à foutre de ce que pensent les gens et merci de m'avoir fait passer un été incroyable : ce n'est que le début des problèmes. #SaintMartinLeVinoux2024

Alexia : Merci de me supporter depuis si longtemps, de toujours m'écouter et m'orienter sans me juger. Du combo Brugs-Barberousse à cuisiner l'une pour l'autre, on en a fait du chemin vers la vie d'adulte !

Quentin : merci de partager mon amour des lapins, de me faire peur en voiture, d'avoir le même humour douteux que moi. Merci pour les conversations sur tous les sujets possibles. J'espère qu'un jour tu verras en toi toutes les belles choses que j'y vois et que j'adore.

Léa : Toujours présente, toujours partante, toujours drôle : ta rencontre fut salvatrice !

Lenny : Je n'aurai jamais mangé autant de pizzas qu'avec toi ! Tu es resté mon ami même quand j'étais particulièrement insupportable : et ça, c'est fort !

Les copains d'Annecy : **Anne, Louisa, Pauline, Julie, Lucie, Aglaé, Clémence, Léa, Laurie, Chloé, Léo, Alexis, Romain, Mathis, Max**. Merci d'avoir rendu ce début d'internat inoubliable

et de continuer à l'embellir par vos personnalités différentes et toutes aussi incroyables les unes que les autres. Merci pour ces week-ends toujours extrêmement drôles et raffinés, et pour notre lien qui ne faiblit pas.

Merci tout particulièrement à **Louisa et Pauline**, à notre troupe et à cette joie inchangée de se retrouver toutes les 3.

Elisa : ma plus ancienne amie, celle qui me connaît sans doute le plus profondément. La femme et la maman que tu es m'inspirent, je suis toujours si fière et admirative de ta façon de tout mener de front. Et merci à Noé d'être un garçon si plein de vie, grâce à l'amour de sa maman.

Clément : Désolée de t'avoir forcé à m'attendre tous les matins à Renage et de t'avoir plusieurs fois fait louper le bus (j'étais déjà toujours en retard à cette époque...) ! Mais merci pour l'amitié que nous partageons maintenant. Ta force est une vraie inspiration pour moi.

Emma et Laure, ce stage aurait été horrible sans vous et vous l'avez embelli par les pauses café et les interminables midis à rigoler comme des baleines.

Emma, pour toutes ces années d'externat à s'entraider, à réviser, et à boire beaucoup trop de Kasteel.

Aux externes que j'ai pu encadrer à cette occasion, merci pour votre enthousiasme et vos compétences. Désolée de vous avoir (beaucoup trop) raconté ma vie. Merci de m'avoir donné la certitude que accompagner et former est essentiel pour moi. Particulièrement, merci à **Eulalie et Perle** qui sont plus que des externes à mes yeux mais qui sont devenues de véritables amies. A tous les bars que nous ferons à l'avenir (sans shot de rhum, par pitié)

Et puis, merci à **Clément**, pour ces premiers mois et pour tous ceux à venir.

REMERCIEMENTS ESTHER

Professionnels :

Pr Arnaud Seigneurin : Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de nous diriger sur ce projet et de l'avoir rendu possible. Merci pour votre encadrement et l'aide précieuse qui a permis de nous guider durant l'élaboration de cette thèse.

Pr Patrick Imbert : Merci à vous de présider ce jury, vous avez suivi mon parcours depuis le début et c'est un plaisir de vous voir en présider les dernières étapes.

Dr. Farouk Bendamène : Farouk merci bien sûr d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Mais mes remerciements pour toi vont bien au-delà et s'élargissent à toute la sphère professionnelle. Ton humanité, ton dévouement et ta compétence (as-tu cinq cerveaux qui fonctionnent en même temps ?) et ta bienveillance sont des modèles inspirants pour moi dans ma pratique quotidienne.

Dr. Romain Mehl : Sans toi Romain je ne serai probablement pas en train de présenter ma thèse aujourd'hui. Tes encouragements, ta rigueur, ta considération et ta confiance au tout début de mon internat m'ont profondément marquée et m'ont poussée à m'accrocher à la médecine à une époque où j'étais en passe de tout arrêter.

Dr. Joey Fournier (oui, docteur maintenant) : tu as une place particulière dans ces remerciements professionnels parce qu'en toute honnêteté sans toi nous ne serions jamais parvenues au bout du projet. Merci pour ta patience, ton implication et ton travail (quel statisticien incroyable tu fais).

Marie-Charlotte, merci à la meilleure et la plus efficace interne de tout l'espace-temps.

Merci à mes maîtres de stage d'UPL : **Valérie, Pierre, Grégory et Romain.** Les doux paysages de Saint-Marcellin ont été les premiers à me voir effectuer des renouvellements d'ordonnance ! Merci pour votre accompagnement.

Un merci tout particulier à toute l'équipe du CSG de Chambéry et surtout à vous : **Franck** (on a passé une bonne petite visite quand même ?), **Robin** (on lui ferait pas une DMO ?), **Maxime** (C'est pas le Pérou encore), **Anne-Sophie** (Ou est l'éthique ?) et **Marine** (Radio CHMS). Vous ne le savez peut-être pas mais

ce stage, cette ambiance toujours positive et drôle, votre encadrement m'ont permis de découvrir là où était ma place. J'ai commencé à pleinement m'épanouir en médecine à vos côtés. Pour ça, vous aurez toujours une place particulière pour moi. Et aussi pour tous les apéros soyons honnêtes.

Merci à vous **Antoine, Marthe, Élodie et Séverine** de m'avoir encadrée (et supportée) durant mon deuxième stage en libéral. Un merci spécial pour toi **Séverine** : au-delà de ta rigueur et de ton éthique professionnelle, je voudrais souligner ton écoute et ta bienveillance toute particulière, ne change pas.

Énormes remerciements à toute l'équipe de pneumologie de Chambéry. C'est toujours avec beaucoup d'émotions que je pense à ce stage et à vous. Mes six mois parmi vous n'ont fait que confirmer la direction que je souhaitais prendre pour la suite de mon exercice mais c'est aussi parce que vous avez particulièrement été accueillants, disponibles, géniaux en un mot.

Donc merci du fond du cœur à vous **Chef Kelkel, Anne, Julie, Mickaël, Hubert, Chloé, Nathalie**. Merci avec bonus à l'excellent **Julian Pinsolle** (mon modèle sur terre) et l'émérite **Justin Bénet** (excellent prescripteur de biologies quotidiennes), votre petite touche beauf mais sensible a teinté mon stage d'une véritable plus-value humoristique.

Beaucoup d'amour pour toi aussi **Emma Stone**.

A mes derniers maîtres de stage : **Lucie, Mélanie, Delphine et Farouk** (encore). Merci pour votre accueil et votre humanité. Depuis mon tout premier stage je savais que je voulais terminer chez vous. Lucie tu m'inspires depuis ton externat, Delphine et Farouk vous le savez si je m'étais installée ça aurait été avec vous.

Personnels :

A mon incroyable co thésarde la future **Dr.Soulard** (le nom inspire confiance) : outre que ce travail de thèse n'a absolument pas accentué nos côtés psychorigides, névrosés et anxieux, tu es l'amie rêvée pour ce travail. Tout se transforme en vaste comédie teintée de drama avec toi, merci d'avoir été là du début à la fin. Du début à la fin de la thèse mais du début de médecine à la fin aussi. Je me rappelle de la douce et naïve P2 que tu étais, j'ai craqué pour toi dès la première seconde. Tout ce que je te souhaite c'est qu'un jour tu vois chez toi autant de positif que je peux en voir. Tout ce que je nous souhaite c'est de continuer sur notre lancée et de nous soutenir comme on l'a toujours fait. (Maintenant arrête de me harceler).

« Merci à **mes parents** sans qui je ne serais pas là aujourd'hui » (j'ai toujours rêvé de pouvoir dire ça un jour, comme si je remerciais pour la réception d'un Oscar à la télé). J'ai la chance d'avoir deux parents qui par leur vie m'ont montré qu'à force de travail et de courage on peut tout construire, tout surmonter. Papa tu m'as transmis la volonté de ne jamais abandonner quoi qu'il arrive, de toujours aller au bout de tout ce que j'entreprends. Et une façon de raconter les histoires en exagérant à l'excès façon sudiste. Maman tu m'inspires par ta patience, ton abnégation, ta rigueur et ton sens de la loyauté. Et aussi par ta capacité à t'énerver en patois au volant, moments qui équivalent à une vidéo des inconnus en terme de contenu humoristique.

A mes sœurs qui sont ma plus grande fierté, mes plus beaux souvenirs et ma joie la plus pure. **Mauna**, qui est persuadée que je réussirais toujours tout, et qu'elle a une fois vu la petite souris qui était verte (je te jure, elle existe pas). **Alizée**, qui me voit toujours mille fois mieux que je ne suis en réalité et qui dans ses effroyables colères dérange des plaids (la terreur des quartiers a frappé). Merci mille fois.

Aux Trabichet **Anthony, Maxime, Véronique, Jean-Pierre et Christian** qui font de nos Noël et repas de famille de véritables festivals de l'humour, merci.

Joey. Je pourrais en écrire des romans tu le sais bien mais je vais me borner à l'essentiel. Merci d'être encore là. Merci d'avoir supporté mes hauts, mes bas, mes crises de colère et de larmes et tous les questionnements et doutes qui m'ont traversée (jamais sans excès bien sûr). Avec toi je me sens chez moi partout à partir du moment où tu es là.

Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour toutes nos différences (qui sont autant de chances) qui nous permettent d'avancer tous les deux. Je t'aime.

Par contre je t'en supplie, ne te rase plus jamais la tête.

A ma famille grenobloise (pour certains déportés dans des coins de France improbables) :

Lélia : mon coup de foudre amical qui ne s'est jamais démenti, que tu sois là ou loin rien ne change. J'ai une vision de nous partageant une chambre en EHPAD, sourdes comme des pots en train de se raconter des souvenirs en hurlant. Je souhaite presque qu'on en arrive là.

Anne : merci pour nos discussions, nos partages, nos épreuves traversées ensemble qui sont si précieux pour moi. J'apprécie le fait que tu mettes encore plus d'excès que moi dans la narration de tes histoires ce qui est un véritable plaisir pour les oreilles.

Léo : Toujours là, toujours drôle, toujours loyal, toujours parisien. Tu seras probablement sénateur un jour ou rentier, ou les deux. Mais surtout tu seras toujours ma famille et t'as bien intérêt à revenir sur Grenoble ou je te tue.

Côme : Je pense que nos cerveaux sont câblés sur la même fréquence « humour » et c'est une vraie chance parce que les mêmes vidéos nulles et blagues beaufs nous plient en quatre. Le cardiologue en toi n'effacera jamais l'ami (ça pourrait être un proverbe tu trouves pas ?). Et quitte le comté par pitié. Bisous, belle vie.

Alex : un petit peu le père de ce groupe, reste toujours notre guide vers le chemin qui mène à l'excellence, et à la bière (pas la kriek, les vraies bières).

Thibault : Merci pour tout ce que tu m'as apporté, pour la chance que j'ai eu de croiser ta route.

Solène : A la tête la plus chauve n'ayant jamais coiffé une mitre, merci d'avoir illuminé mon externat.

Fanny : Merci pour tous nos apéros chantants, toutes les BU, les rires et moult tête à tête charmants. Mention spéciale à tous les bros de l'externat : **Lara(clette)**, **Soline (#1)**, **Chloé (#2)**, **Elsa** et **Flo** (comme des princes en combi années 70), **Gauthier** (arrête les spritz) et **Guillaume** (stop aux curares).

Noémie : Une petite pépite dunkerquoise imprégnée de paix-dieu, incroyablement douce, adorable et cycliste a débarqué dans ma vie. Tu y es et tu y restes, c'est un ordre.

Jeanne : Stalkeuse émérite, humour pince-sans rire niveau dix-sept sur quinze, je ne peux m'empêcher de voir en toi une sorte de moi lyonnais en plus courageux, plus techno et plus capillairement volontaire.

Maëva : Musculairement tu n'as rien à apprendre de personne et surtout pas de moi. Merci de m'accompagner dans des « balades » de 10000 de dénivelés sans un essoufflement. Ton sens de l'humour et ta gentillesse vont de pair avec ton niveau de trail bg.

A la **Marcotte et au M**, qui ont été mes colocs au doux temps de Chambéry (oui oui, toi aussi Mathias), ne changez rien c'est vraiment café spectacle garanti quand vous êtes là.

A mes magistrales co-internes de gériatrie, gang de bg indiscutable et source de fous rires et photomontages sans fins. Dr.**Bouche**, **Bernie**, **Jago** et **Audrey** pour toujours dans mon cœur.

Antoine, merci d'avoir supporté mes côtés névrosés en tant que fidèle co-interne, je t'en supplie change de birk.

Cindy qui me connaît depuis mes débuts peu convaincants dans la montagne, **Jessica** et **Marie** qui m'ont accompagnées tout mon lycée et plus encore, **Delphine** qui m'a connue en costume d'orchestre beaucoup trop grand pour moi. Vous m'avez vue soit portant un chapeau rose avec un accent improbable, soit avec des bagues et un monosourcil, soit même avec une clarinette au bec et pourtant vous êtes toujours là, c'est de l'amitié ou je ne m'y connais pas.

I. RÉSUMÉ

Introduction : De nombreuses questions sont soulevées concernant l'action des pesticides dans la cancérogenèse de certains cancers. En Isère, des professionnels de santé vivant en zone de culture de la Noix de Grenoble AOC se questionnent concernant l'augmentation de l'incidence cancer du sein en lien avec cette culture. Peu d'études dans la littérature internationale étudient ce phénomène épidémiologique, rendant pertinente la réalisation d'une étude.

Matériels et méthodes : Afin d'évaluer l'existence d'un lien entre l'incidence du cancer du sein et la nuciculture, nous avons mené une étude observationnelle descriptive à partir des données du registre isérois du cancer en comparant le taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes vivant dans les communes de l'Isère exposées à la culture de la noix de Grenoble et les autres communes de l'Isère. L'exposition a été définie de 2 façons : la 1^{ère} en considérant les communes dans l'AOC et ayant des zones cultivées et traitées, et la 2^{ème} en considérant les communes où la noix est la culture principale. Les caractéristiques de cancers du sein diagnostiqués chez les femmes habitant des communes exposées et non exposées ont également été comparées.

Résultats : Il n'y a pas de différence statistiquement significative d'incidence du cancer du sein chez les femmes entre les populations exposées et non exposées à la culture de la noix, pour les 2 définitions de l'exposition. Pour la première définition de **l'exposition**, le ratio standardisé d'incidence est de 0.996 (0.969-1.023) et **pour la deuxième définition de l'exposition 2**, le ratio standardisé d'incidence est égal à 0.94 (0.847 – 1.033). Il en est de même pour les critères de jugement secondaires.

Discussion : Cette étude ne met pas en évidence d'augmentation du taux d'incidence du cancer du sein en zone de nuciculture. Ce résultat est compatible avec une absence d'effet de l'exposition à la culture de la noix. Cependant, on ne peut pas exclure qu'il existe un effet de cette exposition que l'étude n'a pas pu mettre en évidence en raison d'un manque de puissance statistique. L'étude présente un potentiel biais de classement sur l'exposition en raison de l'utilisation d'un indicateur agrégé comme marqueur d'une exposition individuelle. Les forces de l'étude incluent l'utilisation d'une base de données exhaustive sur l'incidence des cancers du sein en Isère, ainsi que la prise en compte de facteurs de confusion potentiels comme l'âge, l'année de diagnostic et le niveau socio-économique

Conclusion : Cette étude ne retrouve pas d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des cas de cancer du sein chez les femmes majeures habitant dans une commune de l'Isère pratiquant la culture de la noix de Grenoble entre 2006 et 2020.

II. ABSTRACT

Introduction: Many questions have been raised regarding the role of pesticides in the carcinogenesis of certain cancers. In Isère, health professionals living in the area where Grenoble walnuts are grown have been questioning the increase in breast cancer incidence associated with this crop. Few studies in the international literature have investigated this epidemiological phenomenon, making it relevant to conduct a study.

Materials and methods: In order to assess the existence of a link between breast cancer incidence and walnut cultivation, we conducted a descriptive observational study using data from the cancer registry of Isère, comparing the incidence rate of breast cancer among women living in the municipalities of Isère exposed to walnut cultivation and other municipalities in Isère. Exposure was defined in two ways: the first considering municipalities within the controlled designation of origin (AOC) and having cultivated and treated areas, and the second considering municipalities where walnuts are the main crop. The characteristics of breast cancers diagnosed in women living in exposed and unexposed municipalities were also compared.

Results: There was no statistically significant difference in breast cancer incidence among women between the populations exposed and unexposed to walnut cultivation, for both definitions of exposure. For the first definition of exposure, the standardized incidence ratio was 0.996 (0.969-1.023), and for the second definition of exposure, the standardized incidence ratio was 0.94 (0.847-1.033). The same applies to secondary outcome measures.

Discussion: This study does not demonstrate an increase in breast cancer incidence in walnut cultivation areas. This result is consistent with an absence of effect from exposure to walnut cultivation. However, it cannot be ruled out that there may be an effect of this exposure that the study was unable to detect due to a lack of statistical power. The study has a potential exposure misclassification bias due to the use of an aggregated indicator as a marker of individual exposure. The strengths of the study include the use of a comprehensive database on breast cancer incidence in Isère, as well as the consideration of potential confounding factors such as age, year of diagnosis, and socioeconomic status.

Conclusion: This study does not find a statistically significant increase in the incidence of breast cancer cases among adult women living in a municipality in Isère practicing Grenoble walnut cultivation between 2006 and 2020.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	7
I. RÉSUMÉ.....	17
II. ABSTRACT.....	18
TABLE DES MATIÈRES.....	19
III. INTRODUCTION.....	20
IV. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	23
1. Type d'étude.....	23
2. Population.....	23
3. Critères de jugement.....	23
4. Caractérisation de l'exposition.....	23
A. Quantification de l'exposition.....	23
a. Indice IFT pour quantifier l'utilisation des pesticides.....	23
b. Base de données sur les communes Iséroises et leurs pratiques agricoles :.....	24
B. Définition de l'exposition.....	25
a) Exposition 1.....	25
b) Exposition 2.....	26
5. Les cancers du sein.....	27
A. Caractérisation d'un cas de cancer du sein.....	27
B. Agressivité du cancer du sein.....	27
6. Méthode statistique.....	28
V. RÉSULTATS.....	29
1. Caractéristiques des femmes étudiées et de leur cancer.....	29
2. Risque de cancer du sein en fonction de l'exposition / ratios d'incidence standardisés.....	32
3. Caractéristiques des cancers en fonction de l'exposition.....	32
A. Pour l'exposition 1.....	32
B. Pour l'exposition 2.....	35
VI. DISCUSSION.....	37
VII. CONCLUSION SIGNÉE.....	40
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	41

III. INTRODUCTION

Le cancer du sein est aujourd’hui le cancer le plus fréquent chez la femme en France (58 459 cas en France chaque année) et dans le monde¹. En 2020, il est responsable de 11 000 décès en France et 685 000 dans le monde. Il est la 3^e cause de mortalité par cancer en France après le cancer du poumon et les cancers du côlon et rectum ainsi que la 2^e cause de décès en France chez les femmes après les maladies cardiovasculaires. L’âge médian au diagnostic est de 63 ans en 2020. Actuellement, les principaux facteurs de risque connus sont liés à l’âge (>50 ans), l’absence d’enfants avant 30 ans, l’obésité, la prédisposition familiale (gènes BRCA 1 et 2), le tabagisme, l’alcool, une exposition prolongée aux œstrogènes, un antécédent de radiothérapie du thorax et certaines lésions non cancéreuses du sein (hyperplasie épithéliale intracanalair).¹

Depuis plusieurs années, des médecins de la région iséroise ont la perception d’une augmentation d’incidence des cancers du sein chez les femmes habitant dans les communes dédiées à la culture de noix. Ils suspectent des cancers plus agressifs et chez des femmes plus jeunes que la moyenne. Ce ressenti clinique se traduit par le questionnement de la part des praticiens de santé exerçant dans ces zones de l’intérêt sur la nécessité d’un dépistage plus précoce.

Les médecins évoquent la responsabilité des pesticides utilisés dans la culture de noix. Beaucoup d’entre eux sont diffusés par pulvérisation et donc, malgré les mesures de réglementation dans leur utilisation, une quantité non négligeable de produit volatile se retrouve dans l’environnement immédiat des communes avoisinant les sites de culture voire plus loin encore.

Actuellement, la France est le premier producteur européen de noix avec 34 946 tonnes en 2019².

La production se concentre essentiellement dans trois zones : Rhône-Alpes, Aquitaine et Midi-Pyrénées. En Rhône-Alpes une grande partie de la nuciculture bénéficie de l’AOC « Noix de Grenoble » sur 3 départements : la Drôme (48 communes), la Savoie (29 communes) et l’Isère (181 communes).²

Actuellement, il existe de nombreux soupçons et arguments scientifiques en faveur d’une action de perturbateur endocrinien des pesticides, et notamment une action favorisante sur la prolifération

maligne des cellules mammaires, cependant la littérature ne fait état que d'études *in vitro*^{7,8,9,10} ou sur des animaux¹⁴.

Il existe déjà plusieurs études épidémiologiques sur le lien entre le cancer du sein et l'action perturbatrice endocrinienne de pesticides, comme en fait état la revue systématique de la littérature de 2021 de Murphy *et al.*³. Plusieurs pesticides semblent identifiés comme perturbateurs endocriniens et donc majorant l'incidence de cancer du sein, majoritairement le DDT, TCDD, DDE (des dioxines et organochlorés).

On retrouve une association entre l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens (ici des pesticides) et la hausse du risque de développer un cancer du sein dans l'étude de Rocha Silva *et al.*⁴, une revue systématique de 2021 sur l'association entre le cancer du sein et les perturbateurs endocriniens, incluant des pesticides (les organochlorés et les phtalates). Elle se base sur 37 études observationnelles.

Cependant, l'association reste difficilement établie car dans le même temps il existe d'autres études établissant l'absence d'association entre cancer du sein et ces pesticides DDT et DDE dont la méta analyse de 2013 de Ingber *et al.*⁵ analysant 46 études épidémiologiques sur le sujet.

Dans ce domaine, une des difficultés des études épidémiologiques est de mesurer précisément les expositions. Le dosage atmosphérique variant en fonction de l'éloignement à la source, de la force du vent, avec rémanence du produit dans l'environnement et également le contact via l'alimentation et l'eau de boisson qui est à prendre en compte et difficile à établir de façon organisée et globale.

Ces chiffres étant à calculer individuellement dans chaque zone géographique pour s'approcher de la réalité d'exposition.

On ne compte aucune étude dans la littérature étudiant l'association entre le fait de vivre dans une zone de nuciculture et le risque de développer un cancer. La seule étude étudiant l'association entre la culture de la noix et le cancer du sein est l'étude mexicaine et portoricaine de Palacios *et al.* de 2017⁶ et elle n'étudie que le régime alimentaire -dont les noix mais parmi d'autres aliments- et son influence sur la récurrence du cancer du sein (qui n'a pas été mise en évidence dans cette étude).

Les pesticides majoritairement utilisés dans la nuciculture sont de la famille des pyréthriinoïdes (lambda-cyanothrine, deltaméthrine) utilisés pour leur action insecticide. Il y a également une utilisation importante des néonicotinoïdes (acetamiprid, spinosad) ainsi qu'un organophosphoré (phtalimide)¹⁵.

La plupart des arguments scientifiques en faveur d'une action de perturbateur endocrinien des produits phytosanitaires de la nuciculture proviennent d'études d'évaluation in vitro devant la complexité des dosages cellulaires humains et environnementaux.

Ainsi l'étude de toxicologie de Montes-Grajales *et al.*⁷ fait état d'un screening de 272 pesticides supposés perturbateurs endocriniens et de leur affinité avec 189 protéines associées au cancer du sein parmi lesquelles la cyalothrine (pyréthriinoïdes). Cette action de perturbateur endocrinien favorisant le cancer du sein est également mise en évidence dans l'étude de Zhao *et al.*⁸ de par son action favorisante sur le gène MCF-7 des cellules humaines de cancer du sein.

De même l'action de la deltaméthrine et plus globalement de plusieurs pyréthriinoïdes a été étudiée et mise en évidence par d'autres études in vitro dont celle de Kim et Al. En 2004⁹, ainsi que par Chen *et al.* en 2013 et Andrade *et al.* en 2010¹⁰.

Dans la classification du CIRC¹¹ (Centre International de Recherche contre le Cancer) répertoriant les cancérigènes selon 3 catégories (1 cancérigène certain pour l'homme, 2 cancérigène probable (A) ou possible (B) pour l'homme et la 3 inclassable) on note que 2 des pesticides utilisés dans la nuciculture sont respectivement classés dans le groupe 3 pour la deltaméthrine (un pyréthriinoïde) et groupe 2B pour l'acetamiprid (un néonicotinoïde).

Dans ce contexte, au vu des observations cliniques qui n'ont pas été explorées par une étude épidémiologique, il apparaît important de déterminer dans un premier temps si l'incidence des cancers du sein est augmentée dans les communes exposées aux pesticides utilisés dans la culture de la noix, puis si les cancers du sein surviennent chez de femmes plus jeunes et sont plus agressifs.

Notre étude se concentre sur l'association entre une exposition aux pesticides mesurée par la résidence dans une commune comprenant des cultures de noix et le cancer du sein chez les femmes majeures.

IV. MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive à partir de la base de données du registre du cancer du département de l'Isère.

2. Population

La population de cette étude est la population des femmes de l'Isère. Cette population est couverte par un registre du cancer et est également exposée à la culture de noix. La population Iséroise comporte, selon les dernières données de l'Insee 651 357 femmes en 2020¹⁶. Nous étudions les femmes majeures du département de l'Isère sur la période allant de 2006 à 2020, le registre du cancer de l'Isère répertoriant les cas de cancers du sein et leurs caractéristiques à partir de 2006 avec données complètes jusqu'à l'année 2020.

3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est l'incidence de cancer du sein chez les femmes dans les communes de nuciculture AOC considérées donc exposées et dans les communes non exposées en Isère entre 2006 et 2020.

Les critères de jugement secondaires sont la différence d'agressivité des cancers du sein et de l'âge au diagnostic de cancer du sein entre les cancers du sein femmes résidant les communes du département de L'Isère concernées par la culture de noix et des femmes résidant dans les autres.

4. Caractérisation de l'exposition

A. Quantification de l'exposition

a. Indice IFT pour quantifier l'utilisation des pesticides

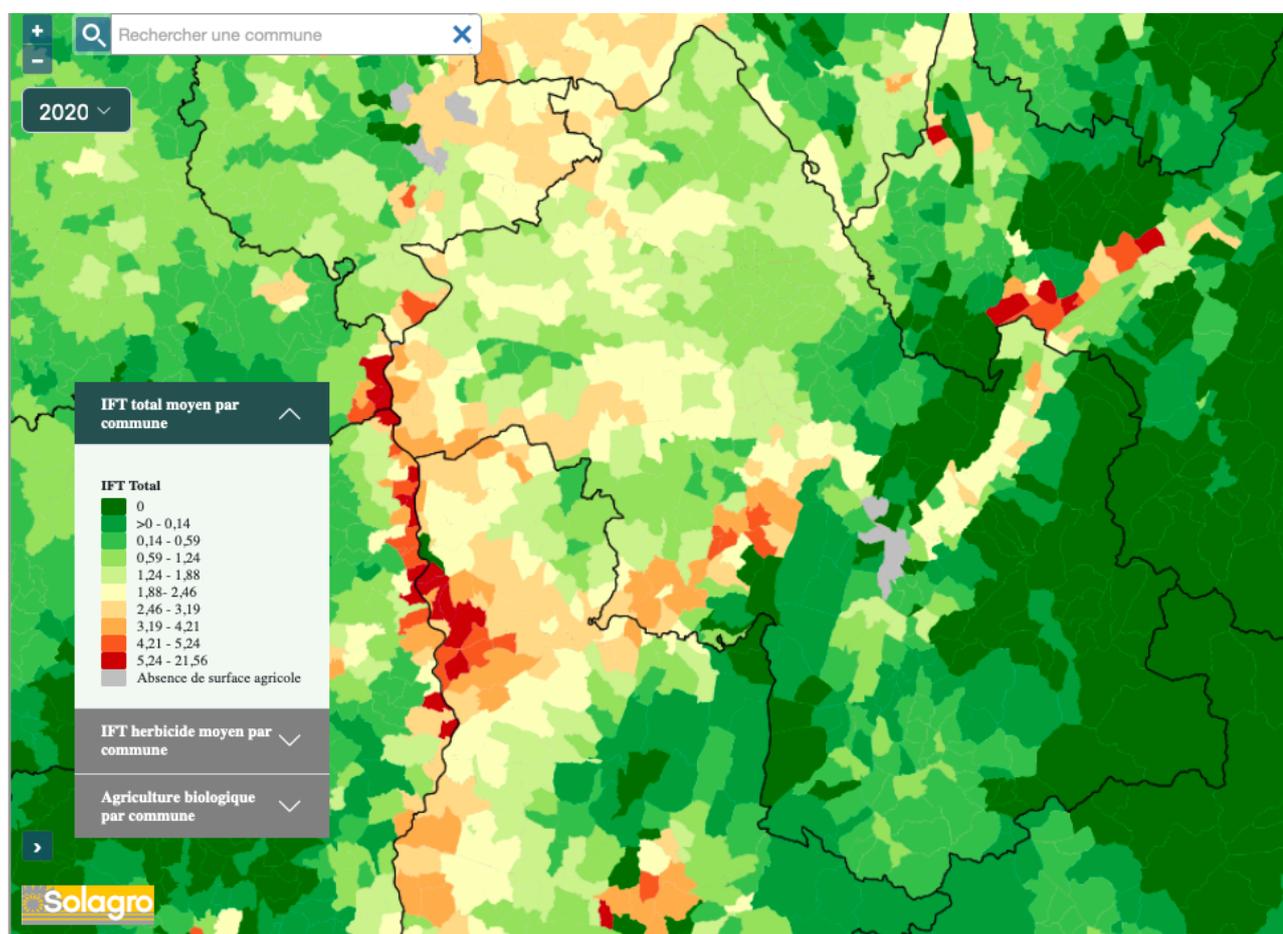
La quantification de l'exposition aux pesticides dans l'air ambiant étant très complexe à évaluer nous avons dans cette étude pris l'indice international « Indice de Fréquence de Traitement » (IFT) comme valeur de comparaison de traitement par phytosanitaires des différentes communes. Cet indice allant de 0 à l'infini.

La valeur IFT, facilement obtenue et comparable d'un lieu à l'autre, permet d'évaluer la fréquence de traitement des cultures et des communes de façon beaucoup plus accessible, les valeurs étant disponibles chaque année pour les professionnels et le public.

Cet indicateur international est la somme des ratios entre la quantité vendue de substance active et sa dose efficace, rapportée à la surface.

Carte 1 : Carte ADONIS en 2020 des différents IFT des départements de l'Isère toutes cultures

Confondues



b. Base de données sur les communes Iséroises et leurs pratiques agricoles :

Afin de définir les communes concernées par la nuciculture et leur niveau d'exposition aux pesticides nous nous sommes basées sur les données de l'association SOLAGRO³². Il s'agit d'une association française spécialisée dans le développement et l'analyse des pratiques et des procédés de gestion des ressources naturelles, y compris dans le domaine de l'agriculture.

Plus particulièrement nous nous sommes basées sur la carte ADONIS (Carte 1) référant l'utilisation des pesticides en France métropolitaine et les données nécessaires à son élaboration.

Les données sur lesquelles SOLAGRO s'est basée pour établir la cartographie de l'utilisation des pesticides sur le sol métropolitain proviennent des instances gouvernementales à savoir le Registre Parcellaire Graphique (RPG) 2020 qui donne accès à toutes cultures, le document "Enquêtes Pratiques Culturelles" concernant les grandes cultures, l'arboriculture, la viticulture et le maraîchage qui donne un IFT moyen décomposé (insecticides, fongicides, herbicides et traitements de semences) par région administrative, le référencement des parcelles en bio fournies par l'Agence bio et enfin, concernant la culture de noix spécifiquement étudiée dans notre travail, les données des fermes DEPHY de la Chambre d'agriculture de l'Isère: Indice de fréquence de traitement des noyers en Isère.

Les données collectées font état de l'IFT total moyen par commune, de la culture majoritaire par commune (celle couvrant le plus de superficie) et la culture hors bio-contrôle dont l'IFT est le plus élevé sur la commune (généralement identiques pour les 2 dernières).

Or nous ne disposons pas des informations sur les cultures secondaires de chaque commune.

Ainsi, quand la culture de noix n'était pas la culture majoritaire ou la culture la plus traitée, il était impossible de savoir quelle était la part de la nuciculture dans l'agriculture de la commune et donc s'il s'agissait de parcelles minimales ou de taille conséquente, traitées de façon importante ou non.

Ceci nous a amené à définir de deux façons différentes les communes exposées afin de parer à ces données manquantes et à la difficulté de définir l'exposition de façon exacte.

B. Définition de l'exposition

Nous avons défini 2 expositions :

a) Exposition 1

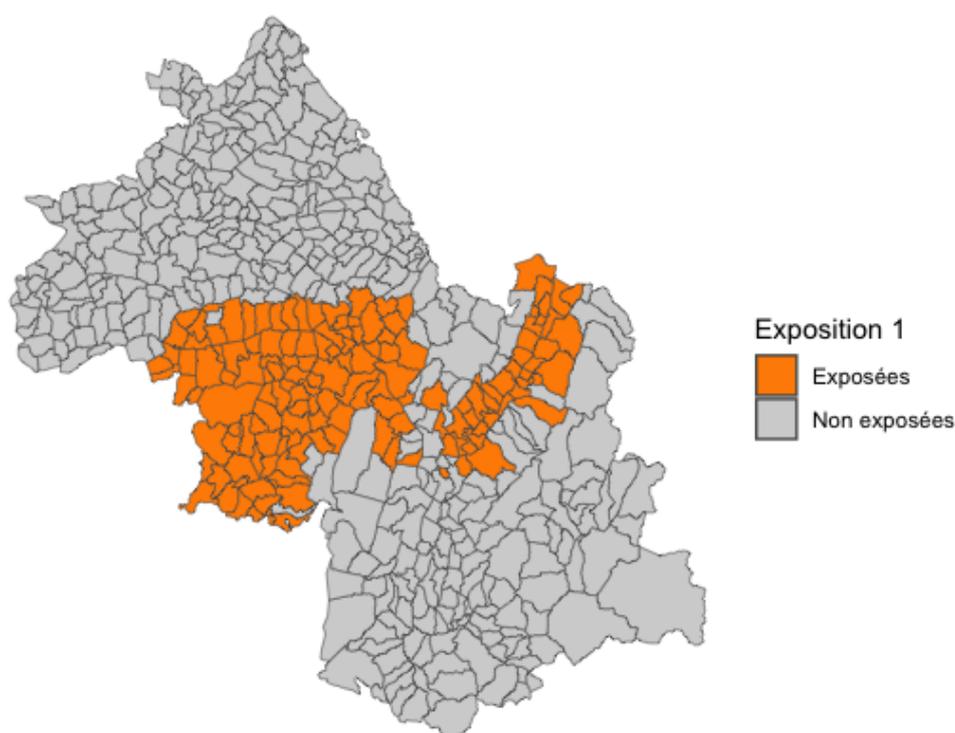
Pour la première analyse, la population considérée exposée est le groupe de femmes des communes Iséroises siège de nuciculture référencées selon l'appellation AOC « Noix de Grenoble », au total 179 . C'est à dire la population exposée de façon **certaine** à laquelle on ajoute celle exposée de façon **modérée**. (Carte 2)

Dans ces 179 communes nous excluons 4 communes ne comportant aucune surface agricole (: Fontaine, St-Égrève, Grenoble et Domène) ainsi que les 24 dont l'Indice de Fréquence de Traitement (IFT) total est nul et donc n'ayant aucune surface agricole traitée par produits phytosanitaires (Les Adrets, Allevard, La chapelle du Bard, Choranche, La

Combe de Lancey, Corenc, Eybens, Le Haut breda Malleval en Vercors, Mont St Martin , Le Moutaret, Poisat, Proveysieux, Rencurel, Revel, Sainte Agnès, Plateau des petites Roches [St Bernard, St Hilaire du Touvet, Saint Pancrassé], Saint-Jean-le-Vieux, Sainte Marie du mont, Saint Martin Le Vinoux, Saint mury Monteymond, Le Sappey en chartreuse, Sarcenas, Seyssinet-Pariset).

Les communes non exposées étant les communes restantes d'Isère soit 333 en ajoutant les 24 à IFT total nul et les 4 sans surface agricole soit 361.

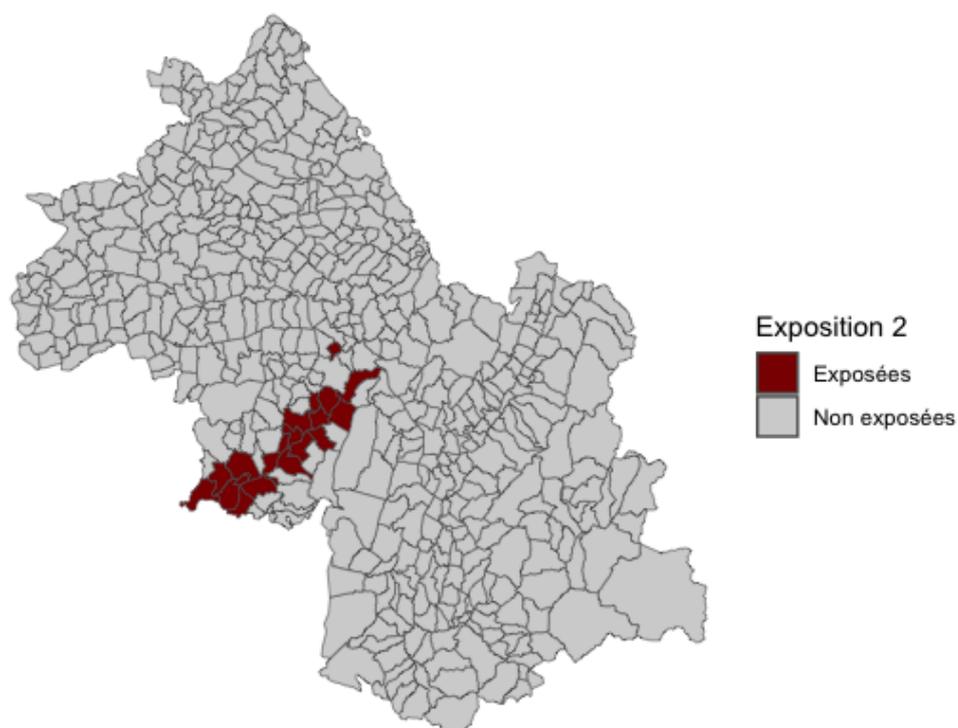
Carte 2 : Répartition géographiques des communes de l'Isère selon leur caractère exposé ou non exposé - exposition 1



b) Exposition 2

Pour la seconde analyse, la population exposée est le groupe de femmes des communes Iséroises dont la culture majoritaire est la noix selon les données de l'institut SOLAGRO (évaluée par la culture ayant la surface majoritaire agricole dans la commune) donc exposées de façon **certaine et intense** à cette culture (Carte 3). 21 communes ont été identifiées comme exposées. Les habitantes des autres communes étant définies comme non exposées soit 491 communes.

Carte 3 - Répartition géographique des communes de l'Isère selon leur caractère exposé ou non exposé - exposition 2



5. Les cancers du sein

A. Caractérisation d'un cas de cancer du sein

Toute tumeur maligne caractérisée soit dans le cadre d'un dépistage systématique soit dans le cadre de symptômes concordants parmi les femmes habitant le département de l'Isère au moment du diagnostic, et répertoriées en conséquence dans le registre du cancer de l'Isère. Sont inclus les adénocarcinomes canaux, les lobulaires, les in situ et les invasifs.

B. Agressivité du cancer du sein

Établie par l'index de prolifération Ki67 (marqueur de prolifération tumorale compris entre 1 et 100) disponible dans les données du Registre du Cancer (RC) pour chaque cancer du sein répertorié, le grade SBR, le statut hormonal et HER2 ainsi que le stade pTNM au diagnostic.

6. Méthode statistique

Une analyse descriptive a été menée sur l'ensemble de la population étudiée. Cette description a englobé les données socio-démographiques ainsi que les caractéristiques du cancer du sein. Les résultats sont présentés en moyenne \pm écart type (pour les variables quantitatives) ou en pourcentage (pour les variables qualitatives).

Dans le cadre de l'objectif principal de l'étude, le ratio standardisé d'incidence entre les femmes exposées à la culture de noix et celles non exposées a été calculé, accompagné de son intervalle de confiance. Une régression de Poisson a également été réalisée pour ajuster les résultats en fonction du niveau socio-économique (il est établi d'après les données du registre du cancer par un indice agrégé au niveau des IRIS (Îlots Regroupés pour l'Information Statistique) allant de 1 (les moins défavorisées) à 5 (les plus défavorisées), de l'âge et de l'année de diagnostic. L'effet de l'âge, de l'année de diagnostic sur l'incidence du cancer du sein a été modélisé avec des splines, ce qui permettait de modéliser des effets non linéaires de ces variables. Le nombre de nœuds des splines a été déterminé en comparant les modèles à l'aide du critère AIC.

Les caractéristiques des cancers ont également été comparées à l'aide d'une régression logistique, en univarié, complétée par une analyse multivariée.

Ces analyses ont été réalisées séparément pour chacune des deux définitions de l'exposition. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 4.3.1). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

V. RÉSULTATS

1. Caractéristiques des femmes étudiées et de leur cancer

On compte 16954 cas de cancer du sein in situ ou invasif diagnostiqués chez les femmes entre 2006 et 2020 dans le département de l'Isère.

Dans la définition de l'exposition 1 (Tableau 1) (femmes vivant dans une commune répertoriée dans l'AOC noix de Grenoble, soit 151 communes), on dénombre 5235 femmes définies comme exposées ayant eu un cancer du sein sur la période étudiée en Isère soit 30,8% des cas de cancer. Le niveau socio-économique a été comparé entre les 2 groupes : près de 60% des femmes ayant un cancer du sein entre 2006 et 2020 parmi les communes non exposées ont un indice de niveau socio-économique à 4 ou 5, parmi les plus défavorisées, contre moins de 40% chez les exposées sans données manquantes.

Dans la définition de l'exposition 2 (Tableau 2) on dénombre 389 femmes exposées ayant eu un cancer du sein sur la période étudiée en Isère, soit 2,3% des cas.

Concernant le niveau socio-économique, on retrouve la même proportion de femmes ayant un niveau socio-économique élevé soit 36 et 37% ayant un indice de 1 et 2, en revanche 38,8% des femmes exposées ont un indice socio-économique bas de 4 ou 5 contre 53,8% chez les non exposées sans données manquantes.

L'âge médian au diagnostic des 2 populations est de 61 ans avec écarts interquartiles similaires (50;72).

Tableau 1 : Caractéristiques des cancers du sein des femmes diagnostiquées entre 2006 et 2020 et vivant dans le département de l'Isère – exposition 1

Caractéristiques	N = 16954 ¹	Exposées, N = 5235 ¹	Non Exposées, N = 11719 ¹
Type de commune de résidence			
rurale	5522 (33%)	1524 (29%)	3998 (34%)
urbaine	11432 (67%)	3711 (71%)	7721 (66%)
Niveau socioéconomique²			
1	4356 (26%)	2023 (39%)	2333 (20%)
2	1749 (10%)	449 (8.6%)	1300 (11%)
3	1878 (11%)	743 (14%)	1135 (9.7%)
4	1501 (8.9%)	487 (9.3%)	1014 (8.7%)
5	7470 (44%)	1533 (29%)	5937 (51%)
Âge lors du diagnostic	61 (50, 72)	61 (50, 71)	61 (50, 72)
SBR	2883 MD ³	961 MD	1922 MD
Grade 1	3502 (25%)	1237 (29%)	2265 (23%)
Grade 2	7318 (52%)	2102 (49%)	5216 (53%)
Grade 3	3251 (23%)	935 (22%)	2316 (24%)
RP (récepteurs à la progestérone)	2224 MD	724 MD	1500 MD
négatif	4206 (29%)	1269 (28%)	2937 (29%)
positif	10524 (71%)	3242 (72%)	7282 (71%)
HER2	3273 MD	1037 MD	2236 MD
négatif	11785 (86%)	3612 (86%)	8173 (86%)
positif	1896 (14%)	586 (14%)	1310 (14%)
KI67	7527 MD	1645 MD	5882 MD
Médiane (ICQ)	20 (10, 35)	18 (10, 33)	20 (10, 35)
RO (récepteurs aux œstrogènes)	2219 MD	720 MD	1499 MD
négatif	2252 (15%)	712 (16%)	1540 (15%)
positif	12483 (85%)	3803 (84%)	8680 (85%)
Stade	639 MD	181 MD	458 MD
0	2077 (13%)	702 (14%)	1375 (12%)
1	8984 (55%)	2814 (56%)	6170 (55%)
2	100 (0.6%)	29 (0.6%)	71 (0.6%)
3	4208 (26%)	1252 (25%)	2956 (26%)
4	946 (5.8%)	257 (5.1%)	689 (6.1%)
Triple négatif	2322 MD	757 MD	1565 MD
non	13369 (91%)	4101 (92%)	9268 (91%)
oui	1263 (8.6%)	377 (8.4%)	886 (8.7%)
Diagnostic de cancer lors d'un dépistage organisé			
non	11289 (67%)	3542 (68%)	7747 (66%)
oui	5665 (33%)	1693 (32%)	3972 (34%)

1 n (%); Médian (IQR)

2 De 1 (- défavorisé) à 5 (+ défavorisé)

3 MD : Missing Data

Tableau 2 : Caractéristiques des cancers du sein chez les femmes diagnostiquées entre 2006 et 2020 et vivant dans le département de l'Isère – exposition 2

Caractéristiques	N = 16954 ¹	Exposées , N = 389 ²	Non Exposées , N = 16565 ³
Type de commune de résidence			
rurale	5522 (33%)	316 (81%)	5206 (31%)
urbaine	11432 (67%)	73 (19%)	11359 (69%)
Niveau socioéconomique			
1	4356 (26%)	56 (14%)	4300 (26%)
2	1749 (10%)	91 (23%)	1658 (10%)
3	1878 (11%)	90 (23%)	1788 (11%)
4	1501 (8.9%)	38 (9.8%)	1463 (8.8%)
5	7470 (44%)	114 (29%)	7356 (44%)
Âge lors du diagnostic	61 (50, 72)	62 (50, 71)	61 (50, 72)
SBR	2883 MD	65 MD	2818 MD
Grade 1	3502 (25%)	100 (31%)	3402 (25%)
Grade 2	7318 (52%)	154 (48%)	7164 (52%)
Grade 3	3251 (23%)	70 (22%)	3181 (23%)
RP (récepteurs à la progestérone)	2224 MD	47 MD	2177 MD
négatif	4206 (29%)	102 (30%)	4104 (29%)
positif	10524 (71%)	240 (70%)	10284 (71%)
HER2	3273 MD	71 MD	3202 MD
négatif	11785 (86%)	271 (85%)	11514 (86%)
positif	1896 (14%)	47 (15%)	1849 (14%)
Ki67	7527 MD	126 MD	7401 MD
Médiane (ICQ)	20 (10, 35)	21 (10, 35)	20 (10, 35)
RO (récepteurs aux oestrogènes)	2219 MD	47 MD	2172 MD
négatif	2252 (15%)	55 (16%)	2197 (15%)
positif	12483 (85%)	287 (84%)	12196 (85%)
Stade	639 MD	15 MD	624 MD
0	2077 (13%)	41 (11%)	2036 (13%)
1	8984 (55%)	206 (55%)	8778 (55%)
2	100 (0.6%)	2 (0.5%)	98 (0.6%)
3	4208 (26%)	100 (27%)	4108 (26%)
4	946 (5.8%)	25 (6.7%)	921 (5.8%)
Triple négatif	2322 MD	51 MD	2271 MD
non	13369 (91%)	312 (92%)	13057 (91%)
oui	1263 (8.6%)	26 (7.7%)	1237 (8.7%)
Diagnostic de cancer lors d'un dépistage organisé			
non	11289 (67%)	247 (63%)	11042 (67%)
oui	5665 (33%)	142 (37%)	5523 (33%)

2. Risque de cancer du sein en fonction de l'exposition / ratios d'incidence standardisés

Pour l'exposition 1, Le ratio standardisé d'incidence égale à 0.996 (0.969-1.023).

Pour l'exposition 2, Le ratio standardisé d'incidence égale à 0.94 (0.847 - 1.033).

La régression de Poisson réalisée avec ajustement au niveau socio-économique, âge, année de diagnostic retrouve dans les 2 cas l'absence de différence statistiquement significative entre le nombre de cas de cancer du sein et le fait de vivre dans une commune définie comme exposée ou non exposée avec un Incidence rate ratio (IRR) à 0,99 (0,95 ;1,02) pour l'exposition 1 (p-value 0,5) et un IRR à 1,01 (0,91;1,13) pour l'exposition 2 (p-value 0,7).

3. Caractéristiques des cancers en fonction de l'exposition

Une analyse univariée puis multivariée a été réalisée en ajustant sur les caractéristiques des cancers et des femmes afin d'étudier le lien entre les différentes caractéristiques des cancers et l'exposition définie.

A. Pour l'exposition 1

On retrouve une répartition des populations urbaines et rurales différentes en fonction de l'exposition : une plus grande proportion de femmes parmi les exposées vivent dans une commune définie comme urbaine (71%, contre 66% chez les non exposées) que l'on retrouve dans l'analyse univariée comparant les exposées aux non exposées. Cette différence ne persiste pas en analyse multivariée, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2.

On note une proportion similaire des différents stades de cancer du sein entre les populations exposées et non exposées. De la même manière, le grade SBR, le statut hormonal positif des récepteurs à la progestérone (RP+) , le statut hormonal des récepteurs aux œstrogènes (RO+), le Ki67 , le statut HER2 muté sont similaires entre les 2 populations en excluant les données manquantes.

Enfin, la proportion de cancers découverts chez ces femmes dans le cadre du dépistage organisé est de 32% chez les exposées et 34% chez les non exposées.

L'analyse multivariée, permettant un ajustement sur certains facteurs de confusion, ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre le caractère rural ou urbain des communes de résidence des femmes atteintes de cancer du sein selon le caractère exposé ou non exposé. Il en est de même pour le stade du cancer à sa découverte, son statut hormonal RP et RO, son statut HER2 et son Ki au diagnostic.

On retrouve en analyse univariée qu'il y a moins de cancers dépistés dans le groupe des femmes exposées, confirmé en analyse multivariée avec un OR 0,86 (0,79 ;0,95) et une p-value < 0,002.

Il existe un grand nombre de données manquantes concernant l'indice SBR, le statut hormonal RP et RO, le Ki, le statut triple négatif ainsi que le statut HER2 et ce en très grande majorité chez la population non exposées (5 à 45% de données manquantes sur ces caractéristiques chez les non exposées contre 2 à 30% chez les exposées).

Tableau 3 Caractéristiques des cancers du sein, de l'âge des patientes au diagnostic et du caractère urbain ou rural des communes de résidence lors du diagnostic en fonction de la résidence lors du diagnostic dans des communes considérées comme exposées (exposition 1, commune AOC Noix de Grenoble)

Caractéristiques	Univariée				Multivariée		
	N	OR ¹	95% CI ¹	p-value	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Type de commune de résidence	16954						
rurale		1,00	1,00		1,00	1,00	
urbaine		1,26	1,17 ;1.35	<0,001	0,98	0,89 ;1.08	0,7
Âge lors du diagnostic	16954	1,00	1,00 ; 1,00	0,8	1,00	0,99 ; 1,00	0,10
Stade	16315						
0		1,00	1,00		1,00	1,00	
1		0,89	0,81 ; 0,99	0,029	0,95	0,27 ;3.73	>0,9
2		0,80	0,51 ;1.23	0,3	0,99	0,25 ;4.29	>0,9
3		0,83	0,74 ;0,93	0,001	0,94	0,27 ;3.69	>0,9
4		0,73	0,62 ; 0,86	<0,001	0,84	0,24 ;3.33	0,8
Statut RP (récepteurs à la progestérone)	14730						
négatif		1,00	1,00		1,00	1,00	
positif		1,03	0,95 ; 1,11	0,5	1,03	0,92 ; 1,16	0,6
Statut RO (récepteurs aux œstrogènes)	14735						
négatif		1,00	1,00		1,00	1,00	
positif		0,95	0,86 ;1,04	0,3	0,92	0,79 ;1.08	0,3
HER2	13681						
négatif		1,00	1,00		1,00	1,00	
positif		1,01	0,91 ;1.12	0,8	1,11	0,97 ;1,26	0,13
Ki67	9427	1,00	1,00 ;1,00	0,7	1,00	1,00 ; 1,00	0,094
Diagnostic de cancer en dépistage organisé	16954						
non		1,00	1,00		1,00	1,00	
oui		0,93	0,87 ; 1,00	0,048	0,86	0,79 ;0,95	0,002

1 OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

B. Pour l'exposition 2

On retrouve une répartition des populations urbaines et rurales différentes en fonction de l'exposition : 81% des femmes exposées vivent dans une commune définie comme rurale contre 31% des femmes non exposées.

Dans l'analyse univariée comparant ces données, le fait d'habiter dans une commune définie comme urbaine par rapport à une commune rurale diminue le risque d'être exposée, confortée par l'analyse multivariée qui met en évidence un OR à 0,08 (0,06 ;0,11) et p-value < 0,001.

On retrouve une proportion similaire des différents stades de cancer du sein entre les populations exposées et non exposées. De la même manière, le grade SBR, le statut hormonal positif des récepteurs à la progestérone (RP+), le statut hormonal des récepteurs à œstrogènes (RO+), le Ki67 , le statut HER2 muté sont similaires entre les 2 populations en excluant les données manquantes.

Enfin, la proportion de cancers découverts chez ses femmes dans le cadre du dépistage est de 37% chez les exposées et 33% chez les non exposées soit superposables sans données manquantes. Nous ne mettons pas en évidence de différence statistiquement significative entre le stade du cancer à sa découverte, la découverte au cours du dépistage, son statut hormonal RP et RO, son statut HER2 et son Ki au diagnostic des femmes atteintes de cancer du sein et leur caractère exposé ou non exposé.

Pour cette exposition, il existe un grand nombre de données manquantes concernant l'indice SBR, le statut hormonal RP et RO, le Ki, le statut triple négatif ainsi que le statut HER2 et ce en très grande majorité chez la population non exposées (5 à 45% de données manquantes sur ces caractéristiques chez les non exposées contre 2 à 30% chez les exposées).

Tableau 4 Caractéristiques des cancers du sein, de l'âge des patientes au diagnostic et du caractère urbain ou rural des communes de résidence lors du diagnostic en fonction de la résidence lors du diagnostic dans des communes considérées comme exposées (exposition 2, communes ayant pour culture majoritaire la noix)

Caractéristiques	Univariée				Multivariée		
	N	OR ¹	95% CI ¹	p-value	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Type de commune de résidence	16954						
rurale		1,00	1,00		1,00	1,00	
urbaine		0,11	0,08 ; 0,14	<0,001	0,08	0,06 ; 0,11	<0,001
Âge lors du diagnostic	16954	1,00	0,99 ; 1,01	>0,9	1,00	0,99 ; 1,01	0,7
Stade	16315						
0		1,00	1,00		1,00	1,00	
1		1,17	0,84 ; 1,66	0,4	0,44	0,07 ; 8,56	0,5
2		1,01	0,16 ; 3,36	>0,9	0,35	0,01 ; 10,2	0,5
3		1,21	0,84 ; 1,76	0,3	0,53	0,08 ; 10,3	0,6
4		1,35	0,80 ; 2,21	0,2	0,60	0,09 ; 12,2	0,7
Statut RP (Récepteurs à la progestérone)	14730						
négatif		1,00	1,00		1,00	1,00	
positif		0,94	0,75 ; 1,19	0,6	1,01	0,72 ; 1,45	>0,9
Statut RO (Récepteurs aux œstrogènes)	14735						
négatif		1,00	1,00		1,00	1,00	
positif		0,94	0,71 ; 1,27	0,7	1,00	0,63 ; 1,61	>0,9
HER2	13681						
négatif		1,00	1,00		1,00	1,00	
positif		1,08	0,78 ; 1,46	0,6	1,26	0,86 ; 1,80	0,2
Ki67	9427	1,00	1,00 ; 1,01	0,6	1,00	0,99 ; 1,01	0,8
Diagnostic de cancer lors d'un dépistage organisé	16954						
non		1,00	1,00		1,00	1,00	
oui		1,15	0,93 ; 1,41	0,2	1,23	0,94 ; 1,62	0,13

1 OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

VI. DISCUSSION

L'étude réalisée ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre le risque de développer un cancer du sein et le fait d'habiter dans une zone définie comme exposée à la nuciculture sur la période de 2006 à 2020 chez les femmes vivant en Isère. C'est le cas pour les 2 analyses de l'étude avec 2 définitions d'exposition : les communes incluses dans l'AOC "Noix de Grenoble" comme exposées, et les communes avec la noix pour culture majoritaire comme exposées. Cette étude ne met pas en évidence de différence d'incidence de cancer du sein entre les femmes exposées ou non à la culture de noix. L'ajustement sur l'âge et le niveau socio-économique ne modifie pas nos résultats.

On ne retrouve pas non plus de différence statistiquement significative sur les caractéristiques des cancers des femmes exposées et non exposées.

Il existe peu d'études épidémiologiques retrouvées dans la littérature concernant l'association entre le cancer du sein et les pesticides. Les résultats sont contradictoires : Rocha Silva et al.⁴ (revue systématique de 2021) conclut à une augmentation du risque de cancer du sein lors d'une exposition à certains pesticides qui sont des perturbateurs endocriniens (les organochlorés et les phtalates), tandis que la méta analyse de 2013 de Ingber et al.⁵ ne retrouvait pas d'association entre les deux. Cependant, notre résultat principal n'est pas en cohérence avec les études in vitro sur le sujet qui suggéraient un lien entre l'exposition aux pesticides et le cancer du sein. L'étude de toxicologie de Montes-Grajales et al.⁷ et celle de Zhao et al.⁸ établissait que plusieurs dizaines de pesticides interagissaient avec des protéines du cycle cellulaire.

Or, il faut souligner que ces études in vitro ne concernent qu'une faible proportion des pesticides utilisés dans la culture de noix en France, la plupart étudiant des pesticides apparentés.

De plus, les résultats des études in vitro ne préjugent pas obligatoirement d'un effet in vivo en raison des conditions d'expérimentation in vitro qui sont très particulières avec notamment des niveaux d'exposition qui sont différents et de la présence de mécanismes physiopathologiques in vivo plus complexes.

Cependant, nous ne pouvons pas exclure qu'il existe un effet réel de l'exposition qui n'a pas été mis en évidence en raison d'un défaut de puissance statistique.

L'étude présente un certain nombre de limites :

Tout d'abord, il existe un risque de biais de classement de l'exposition devant la difficulté de mesurer l'exposition aux pesticides de chaque personne. En raison de l'absence de mesures individuelles des

expositions aux pesticides en population générale, nous avons défini les expositions en se basant sur des données agrégées d'exposition à l'échelle des communes d'habitation.

Les mesures atmosphériques de ces substances sont très difficiles à effectuer, ce qui a conduit à une simplification de la mesure de l'exposition en considérant les cultures majoritaires au niveau des communes recensées avec la carte ADONIS et les données disponibles. Il est possible que d'autres types de cultures ou d'expositions aux pesticides n'aient pas été incluses dans l'analyse. De la même façon, il est très difficile d'attester de la spécificité du type de culture étudiée dans notre étude, les différentes cultures étant géographiquement proches voire mélangées. Ces mesures agrégées au niveau des communes de résidence peuvent refléter des expositions individuelles diverses.

Par ailleurs, nous n'avons pas pris en compte les expositions potentielles en dehors de la commune d'habitation, et notamment sur le lieu de travail, par manque de données.

Enfin, les femmes ont pu déménager au cours du temps et avoir vécu dans des communes présentant une exposition différente de celle de leur commune de résidence. Cela n'a pas été pris en compte dans les analyses en raison de l'absence de données sur l'historique des communes de résidence. Les statistiques de l'INSEE indiquent cependant des mouvements de population relativement limités dans cette région : en 2019, 92,1 % des habitants d'une commune Iséroise y vivaient déjà un an auparavant et 48,8 % habitent dans la même commune depuis plus de 10 ans.¹³

On ne peut pas exclure qu'il y ait des facteurs de confusion qui n'ont pas été pris en compte dans les analyses. Nous n'avons par exemple pas pu obtenir les informations sur le statut tabagique des femmes étudiées, sur leur contraception, leur prédisposition génétique (statut BRCA).

On ne retrouve pas de différence significative dans les caractéristiques des cancers du sein chez les femmes iséroises de 2006 à 2020 qu'elles habitent dans des communes considérées comme exposées ou non exposées. On aurait pu s'attendre, du fait de différences de niveau socio économiques entre les communes, à des âges de survenue plus précoce ou plus sévères.

Ces résultats sont à prendre avec précaution en raison des données manquantes, particulièrement chez les personnes non exposées, ce qui diminue la puissance statistique de l'étude et pourrait introduire un biais de classement dans les résultats.

L'étude étant basée sur les données du registre du cancer du département de l'Isère, les résultats concernant les variations d'incidence ou des caractéristiques des cancers selon l'exposition, ne sont peut-être pas extrapolables à d'autres départements français ou à d'autres pays.

L'étude possède cependant des forces, avec des stratégies pour limiter les biais inhérents à ce type d'étude.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude épidémiologique en France, étudiant l'association entre l'exposition aux pesticides utilisés dans la nuciculture et le cancer du sein.

L'étude se base sur des données d'un registre du cancer qui enregistre de façon exhaustive les cas de cancers diagnostiqués en population générale, ce qui permet de s'affranchir d'un biais de déclaration des cas. Un effectif important de cas de cancer du sein a été étudié avec 16954 cas au total sur une période de 15 ans de 2006 à 2020, ce qui implique une puissance statistique relativement importante.

Nous avons évalué la robustesse des résultats de variation d'incidence en considérant deux définitions différentes pour l'exposition et les résultats sont similaires dans les deux analyses.

Certains facteurs de confusion potentiels qui pourraient expliquer des variations d'incidence entre les communes exposées et non exposées ont été pris en compte dans la régression de Poisson: l'âge, l'année de diagnostic et le niveau socioéconomique.

Des études in vivo et des études épidémiologiques pourraient être réalisées pour caractériser plus précisément l'effet de l'exposition aux pesticides utilisés dans la nuciculture sur le cancer du sein. Par rapport aux études in vitro, des études in vivo permettraient de se rapprocher des conditions réelles de l'exposition aux pesticides chez les femmes et d'étudier davantage de produits biocides. Des études épidémiologiques complémentaires basées sur des données de registre de cancer ou des données de cohortes permettraient d'étudier cette association dans d'autres populations, en mesurant plus précisément l'exposition à un niveau atmosphérique et individuel, et en prenant en compte davantage de facteurs de confusion.

Conclusion : En conclusion, cette étude n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes habitant dans une commune où la nuciculture est présente. Il n'y a pour le moment pas d'argument pour proposer des modalités particulières de dépistage du cancer du sein dans cette population.

VII. CONCLUSION SIGNÉE

THÈSE SOUTENUE PAR : Esther YOUNES et Anaïs SOULARD

TITRE : INCIDENCE ET CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DU SEIN SELON LES COMMUNES EXPOSÉES A LA CULTURE DE LA NOIX DE GRENOBLE, ÉTUDE EN POPULATION GÉNÉRALE A PARTIR DU REGISTRE DU CANCER DE L'ISÈRE.

CONCLUSION :

Les pesticides sont incriminés dans la cancérogénèse. Dans le département de l'Isère, des professionnels de santé vivant en zone de culture de la Noix de Grenoble AOC se questionnent concernant l'augmentation de l'incidence du cancer du sein en lien avec cette culture. Peu de données sont issues de la littérature internationale, rendant pertinente la réalisation d'une étude à ce propos. Afin d'évaluer l'existence d'un lien entre l'incidence du cancer du sein et la nuciculture, nous avons mené une étude observationnelle descriptive à partir des données du registre isérois du cancer en comparant le taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes vivant dans les communes de l'Isère exposées à la culture de la noix de Grenoble et les autres communes de l'Isère.

L'exposition a été définie de 2 façons : la 1^{ère} exposition étant les communes dans l'AOC et ayant des zones cultivées et traitées, et la 2^{ème} exposition étant les communes où la noix est la culture principale. Le lien entre l'exposition à la culture de noix et l'âge de survenue ainsi que l'agressivité du cancer a été étudié à visée exploratoire.

Dans les 2 définitions de l'exposition, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces 2 populations concernant l'incidence du cancer du sein avec pour l'exposition 1, un ratio standardisé d'incidence égal à 0.996 (0.969-1.023) et pour l'exposition 2, le ratio standardisé d'incidence égal à 0.94 (0.847 - 1.033). Il en est de même pour les critères de jugement secondaires.

Cette étude ne rapporte pas d'augmentation du taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes majeures habitant dans une commune de l'Isère pratiquant la culture de la noix de Grenoble entre 2006 et 2020. Cela peut être expliqué par l'absence d'effet réel, renforcé par les forces de l'étude notamment une exhaustivité du recueil des cas et une prise en compte de facteurs de confusion. Mais il est également possible de ne pas mettre en évidence un effet réel car le biais de classement est une des limites majeures de l'étude du fait de la nécessité de simplification de l'exposition et de l'absence de données précises de mesures environnementales.

Au total cette étude ne retrouve pas de différence statistiquement significative de l'incidence des cas de cancer du sein.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 19/12/23

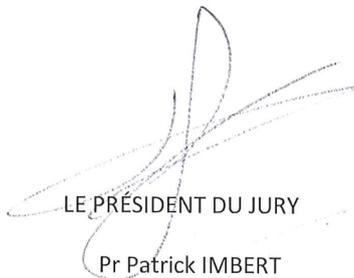
LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr Olivier PALOMBI


Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par déléation
du Président de l'UGA

LE PRÉSIDENT DU JURY

Pr Patrick IMBERT



VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. <https://www.inao.gouv.fr/produit/10277>. Cahier des charges de l'appellation d'origine « Noix de Grenoble ».
3. Murphy Lam Yim Wan, Vanessa Anna Co & Hani El-Nezami (2022) Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62:24, 6549-6576
4. Rocha PRS, Oliveira VD, Vasques CI, dos Reis PED, Amato AA. Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 mai 2021;161:103330.
5. Ingber SZ, Buser MC, Pohl HR, Abadin HG, Edward Murray H, Scinicariello F. DDT/DDE and breast cancer: A meta-analysis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1 déc 2013;67(3):421-33.
6. Palacios C, Daniel CR, Tirado-Gómez M, Gonzalez-Mercado V, Vallejo L, Lozada J, et al. Dietary patterns in Puerto Rican and Mexican-American breast cancer survivors: a Pilot study. *J Immigr Minor Health*. avr 2017;19(2):341-8.
7. Montes-Grajales D, Olivero-Verbel J. Structure-based Identification of Endocrine Disrupting Pesticides Targeting Breast Cancer Proteins. *Toxicology*. Juin 2020;439:152459.
8. Zhao M, Zhang Y, Liu W, Xu C, Wang L, Gan J. ESTROGENIC ACTIVITY OF LAMBDA-CYHALOTHRIN IN THE MCF-7 HUMAN BREAST CARCINOMA CELL LINE. *Environ Toxicol Chem*. 2008;27(5):1194.
9. Kim IY, Shin JH, Kim HS, Lee SJ, Kang IH, Kim TS, et al. Assessing Estrogenic Activity of Pyrethroid Insecticides Using In Vitro Combination Assays. *J Reprod Dev*. 2004;50(2):245-55.
10. Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H, Wang X. Estrogenicity of Organophosphorus and Pyrethroid Pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 11 oct 2002;65(19):1419-35.
11. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>

12. Données SOLAGRO. Solagro. Disponible sur: <https://solagro.org/nos-domaines-d-intervention/agroecologie/carte-pesticides-adonis>
13. Dossier complet – Département de l'Isère (38) | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-38>
14. Andrade FH, Figueiroa FC, Bersano PR, Bissacot DZ, Rocha NS. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagn Pathol.* déc 2010;5(1):45.
15. Données phytopharma culture de noix. Phytopharma. Disponible sur: <https://phytopharma-app.com>
16. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-38>.

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

Esther YOUNES et Anaïs SOULARD

INCIDENCE ET CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DU SEIN SELON LES COMMUNES EXPOSÉES À LA CULTURE DE LA NOIX DE GRENOBLE : ÉTUDE EN POPULATION GÉNÉRALE À PARTIR DU REGISTRE DU CANCER DE L'ISÈRE

De nombreuses questions sont soulevées concernant l'action des pesticides dans la cancérogenèse de certains cancers. En Isère, des professionnels de santé vivant en zone de culture de la Noix de Grenoble AOC se questionnent concernant l'augmentation de l'incidence cancer du sein en lien avec cette culture. Peu d'études dans la littérature internationale étudient ce phénomène épidémiologique, rendant pertinente la réalisation d'une étude. Afin d'évaluer l'existence d'un lien entre l'incidence du cancer du sein et la nuciculture, nous avons mené une étude observationnelle descriptive à partir des données du registre isérois du cancer en comparant le taux d'incidence du cancer du sein chez les femmes vivant dans les communes de l'Isère exposées à la culture de la noix de Grenoble et les autres communes de l'Isère. L'exposition a été définie de 2 façons : la 1ère exposition étant les communes étant dans l'AOC et ayant des zones cultivées et traitées, et la 2ème exposition étant les communes où la noix est la culture principale. Le lien entre l'exposition à la culture de noix et l'âge de survenue ainsi que l'agressivité du cancer a été étudié à visée exploratoire. Dans les 2 définitions de l'exposition, nous n'observons pas de différence statistiquement significative entre ces 2 populations concernant l'incidence du cancer du sein avec pour l'exposition 1 un ratio standardisé d'incidence égale à 0.996 (0.969-1.023) et pour l'exposition 2, Le ratio standardisé d'incidence égale à 0.94 (0.847 - 1.033). Il en est de même pour les critères de jugement secondaires. Cette étude ne démontre pas d'augmentation du taux d'incidence du cancer du sein en zone de nuciculture. Cela peut-être expliqué par l'absence d'effet réel, renforcé par les forces de l'étude notamment une exhaustivité du recueil des cas et une prise en compte de facteurs de confusion. Le biais de classement est une des limites majeure de l'étude du fait de la nécessité de simplification de l'exposition et de l'absence de données précises de mesures environnementales. Cette étude ne retrouve pas de différence statistiquement significative de l'incidence des cas de cancer du sein chez les femmes majeures habitant dans une commune de l'Isère pratiquant la culture de la noix de Grenoble entre 2006 et 2020.

INCIDENCE AND CHARACTERISTICS OF BREAST CANCERS ACORDING TO MUNICIPALITIES EXPOSED TO GRENOBLE WALNUT CULTIVATION: A GENERAL POPULATION STUDY USING THE ISERE CANCER REGISTRY

Numerous questions have been raised regarding the role of pesticides in the carcinogenesis of certain cancers. In Isère, healthcare professionals living in the Grenoble Walnut AOC cultivation zone have raised concerns about the increase in breast cancer incidence linked to this cultivation. Few studies in the international literature have investigated this epidemiological phenomenon, making it relevant to conduct a study. In order to assess the existence of a link between breast cancer incidence and walnut cultivation, we conducted a descriptive observational study using data from the Isère Cancer Registry, comparing the incidence rate of breast cancer among women living in municipalities in Isère exposed to walnut cultivation and other municipalities in Isère. Exposure was defined in two ways: the first exposure being municipalities within the AOC with cultivated and treated areas, and the second exposure being municipalities where walnuts are the main crop. The link between walnut cultivation exposure and age of onset as well as cancer aggressiveness was studied for exploratory purposes. In both definitions of exposure, we did not observe a statistically significant difference between these two populations regarding breast cancer incidence, with a standardized incidence ratio of 0.996 (0.969-1.023) for exposure 1 and 0.94 (0.847 - 1.033) for exposure 2. The same applies to secondary outcome measures. This study does not show an increase in breast cancer incidence in walnut cultivation areas. This can be explained by the absence of a real effect, reinforced by the strengths of the study, including comprehensive case collection and consideration of confounding factors. The limitation of classification bias is one of the major limitations of the study due to the need for exposure simplification and the absence of precise environmental measurement data. This study does not find a statistically significant difference in the incidence of breast cancer cases among adult women residing in a municipality in Isère practicing Grenoble walnut cultivation between 2006 and 2020.

Mots clés : cancer du sein, noix de Grenoble, pesticides, dépistage