

PESTICIDES et SANTE

André GUILLOUZO

Professeur Emérite à l'Université de Rennes 1 et Référent Scientifique pour la Toxicologie à l'ANR

Plan de l'intervention

1. Pesticides: données générales
2. Exposition des personnes aux pesticides
3. Effets des pesticides sur la santé
4. Mécanismes d'action des pesticides
5. Conclusions et perspectives

1. Les Pesticides: données générales

- Lutte contre les organismes nuisibles (animaux, végétaux, champignons)
- Mais pour aussi utilisés pour leurs propriétés défoliantes ou dessicantes et pour le stockage et le transport des produits de culture

Cette présentation est basée sur le rapport
« Pesticides- Effets sur la Santé, Expertise
collective INSERM, 2013 »

Classification selon leurs cibles principales

- **Herbicides** ou déserbants
- **Fongicides** (pour la lutte contre les champignons)
- **Insecticides** ou produits anti-parasitaires
- Autres catégories en fonction de l'organisme cible: acaricides, rodenticides, nématocides, molluscicides, fumigants...

Peuvent aussi être classés selon leurs usages (par ex. cultures végétales, traitements du bois,...)

Classification au niveau réglementaire

Les produits appelés pesticides sont définis selon **4** réglementations:

- Produits phytosanitaires;
- Biocides;
- Produits à usage humain;
- Produits à usage vétérinaire;

Classification selon leurs structures chimiques

Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales

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

PESTICIDES UTILISES en FRANCE

- La grande majorité sont des produits phytopharmaceutiques, principalement utilisés en milieu agricole;
- Environ 1000 substances;
- Différentes familles chimiques;
- Plusieurs familles chimiques peuvent avoir une même cible;
- Une même famille chimique peut regrouper des substances ayant des cibles et des modes d'action différents:
ex. les **carbamates** peuvent être des insecticides, des herbicides ou des fongicides
tandis que les **dithiocarbamates** sont des fongicides

Substances actives phytopharmaceutiques autorisées en 2012 en France selon leur cible principale

| Catégorie de pesticides | Nombre de substances actives autorisées ^a |
|--------------------------------------|--|
| Herbicide | 106 |
| Fongicide | 91 |
| Insecticide | 59 |
| Régulateur de croissance des plantes | 26 |
| Acaricide | 20 |
| Attractant | 9 |
| Répulsif | 9 |
| Nématocide | 5 |
| Rodenticide | 4 |
| Molluscicide | 3 |
| Bactéricide | 2 |
| Eliciteur ^b | 2 |
| Algicide | 1 |
| Produit déshydratant | 1 |
| Activateurs ^c | 1 |
| Traitement des sols | 1 |

^a Certaines substances actives ont plusieurs cibles principales et peuvent donc être comptées plusieurs fois ; ^b Substances qui déclenchent les mécanismes de défense des plantes avec production de substances défensives ; ^c Substances qui induisent des réponses de défense des plantes, certaines d'entre elles peuvent augmenter leur croissance.

Tonnages vendus en France en 2007 par catégorie de pesticides et principales cultures concernées (d'après Eurostat)

| Pesticides | Tonnages vendus en France | Principales cultures concernées | Exemples de substances actives très utilisées |
|--------------|---------------------------|--|--|
| Fongicides | 36 920 | Vignes, céréales (blé tendre), arboriculture fruitière, maraîchage, pois, betteraves | Soufre, cuivre, folpel, captane, manèbe, mancozèbe |
| Herbicides | 26 800 | Maïs, colza, céréale, pois, pomme de terre | Glyphosate, alachlore, 2,4-D, isoproturon |
| Insecticides | 2 100 | Arboriculture fruitière, viticulture | Huiles minérales |

PESTICIDES UTILISES en FRANCE

En France, 4 cultures (céréales à paille, maïs, colza et vigne) utilisent 80% des quantités de pesticides pour moins de 40% de surface agricole utile.

La vigne en consomme 20% pour moins de 3% de surface utile

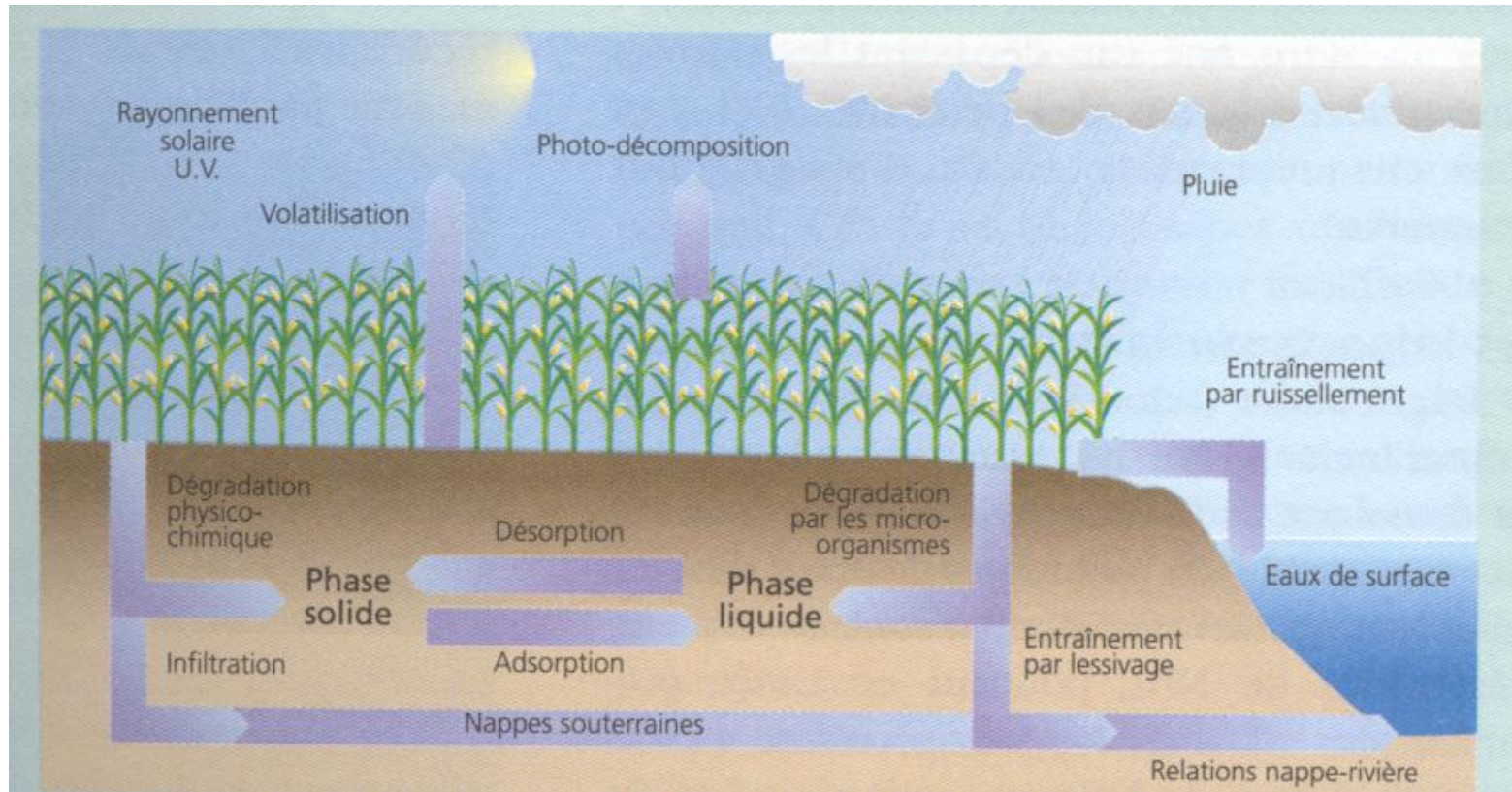
La remanence des pesticides

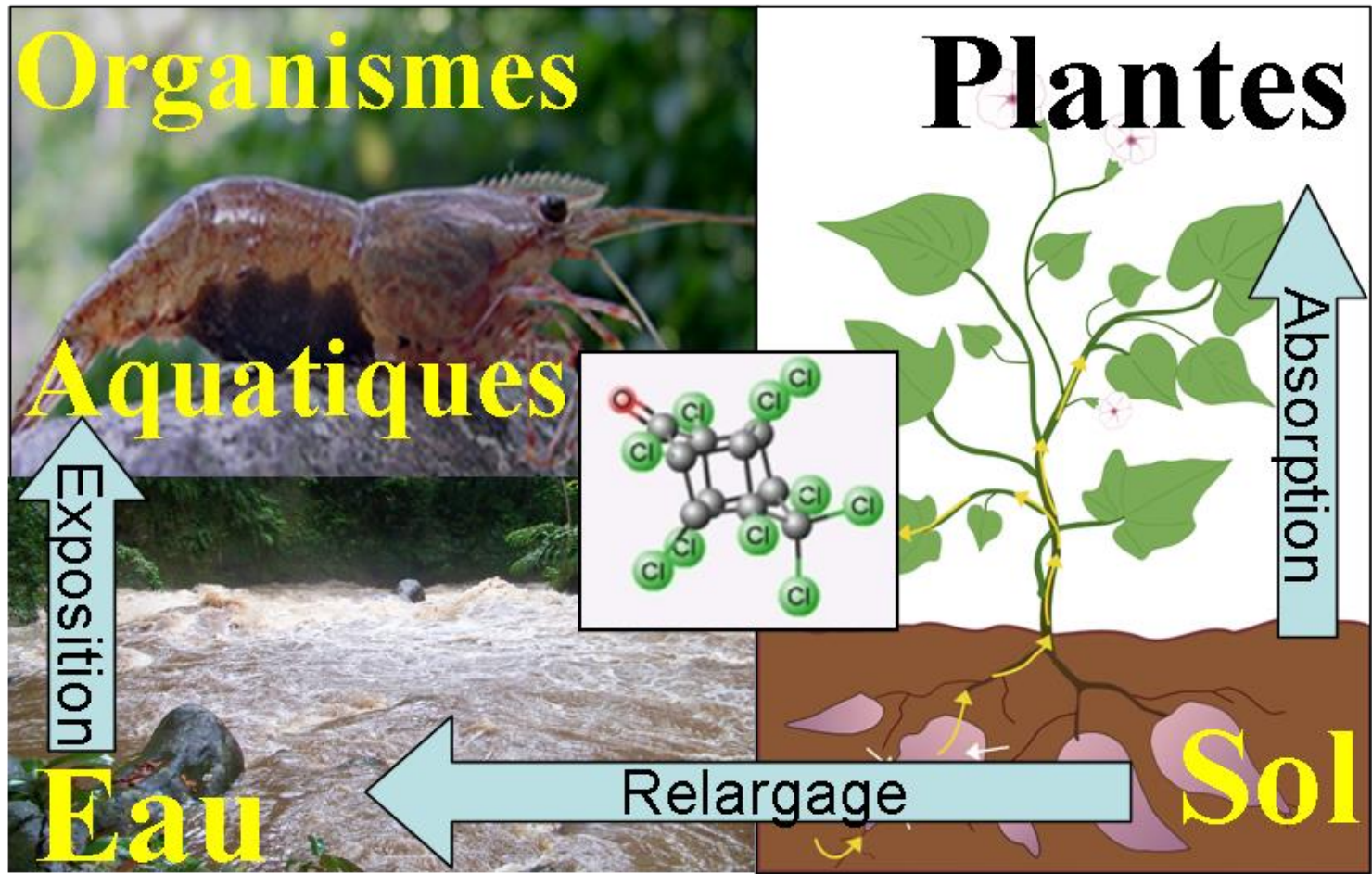
Variable ; dépend de la substance et des conditions environnementales;

Glyphosate ; dégradation en champ entre 1 à 130 jours

Insecticides organochlorés (POP: polluants organiques persistants), retrouvés plusieurs décennies plus tard dans l'environnement et les organismes vivants

Devenir des pesticides dans l'environnement





Chlordécone interdit depuis 1993 en Gadeloupe est retrouvé chez 90% des hommes

Exemple du chlordécone (contrat ANR)

2. L'exposition des personnes aux pesticides

- Exposition professionnelle:

5,6 Millions **touchant** une prestation de la MSA

mais aussi des personnes en charge de l'entretien des voiries, les jardiniers, intervenant dans la désinfection des locaux, ou des personnes manipulant des bois traités,....

- Exposition non professionnelle

liée à une activité ou usage domestique, à une exposition environnementale (voisinage, contamination de sols, de l'air...) ou liée à l'alimentation

Voies d'exposition aux pesticides

Milieu professionnel

Voie cutanée (voie majeure de pénétration en milieu professionnel)

Voie respiratoire: forte dépendance des propriétés physicochimiques des pesticides

Voie digestive (orale): via contact de la bouche avec des mains, aliments, cigarette souillées,...

Voies d'exposition aux pesticides

Milieu non professionnel (population générale)

Voie orale:

la plus importante par ingestion d'aliments et boissons contenant des résidus de pesticides

mais aussi par contact avec des produits contaminés (poussières, ...) surtout concernés: les enfants

Voie respiratoire: peu étudiée , variations saisonnières des quantités de pesticides dans l'air, liées à l'épandage agricole?

Contamination de l'eau en France

En France métropolitaine en 2007

Présence de pesticides dans 91% des points de contrôle des cours d'eau et 59% des points de contrôle des eaux souterraines.
La norme réglementaire (annexe 13-1 du code de Santé Publique) fixe à $0,1\mu\text{g/l}$ la concentration maximale pour chaque pesticide pris isolément et $0,5\mu\text{g/l}$ pour l'ensemble des pesticides mesurés.

Ces taux de $0,5\mu\text{g/l}$ n'étaient pas respectés dans 18% des cas pour les cours d'eau et 3,8% pour les eaux souterraines

Les régions les plus touchées sont les zones viticoles et de grandes cultures céréalières

Cependant l'eau du robinet était conforme aux limites de qualité pour 96% de la population française. Pour les autres 4% elle n'a jamais dépassé la valeur sanitaire maximale (dépassement généralement lié à l'atrazine et ses métabolites)

Résidus de pesticides dans les aliments

EFSA Journal 2015;13(3):4038

Etats membres de l'UE + norvège et islande

80 967 échantillons testés pour 685 pesticides

97.4 % des échantillons contenaient des pesticides en-dessous des limites légales et 54.6 % ne contenaient pas de quantités détectables

Les quantités les plus élevées ont été trouvées dans des échantillons provenant de pays tiers (5.7 % des produits importés dépassaient les valeurs maximales tolérées contre 1.4 % pour les produits européens).

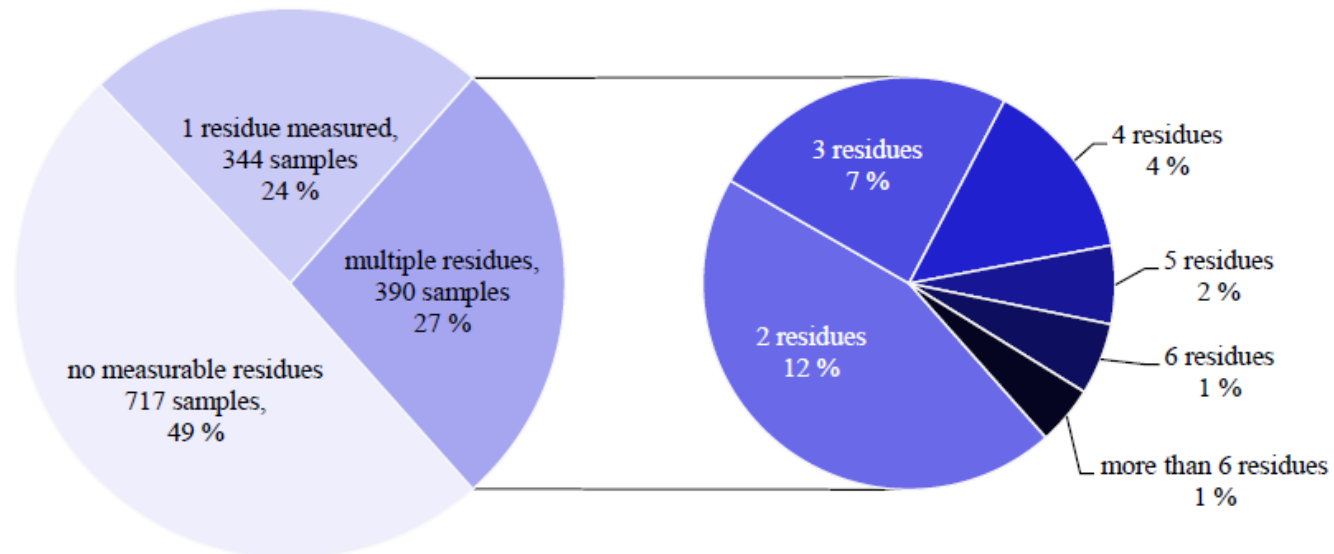


Figure 2-21: Number of detectable residues in individual tomato samples

Imprégnations des populations

Dosage des substances ou de leurs métabolites dans sang, urine, tissu adipeux

Quand demi-vies courtes (le plus souvent) les dosages doivent être faits rapidement après l'exposition

Quand demi-vies longues (POP) les dosages peuvent être réalisés longtemps après l'exposition, accumulation dans tissu adipeux

Programme de bio-surveillance de l'InVS

3 Familles d'insecticides étudiées: organochlorés;
organophosphorés et pyréthrinoïdes;

Concentrations urinaires et sériques mesurées

Des organochlorés tels que des dérivés du lindane, le DDT et DDE présents à l'état de traces quasi-systématique;

Le lindane (= produit inchangé) chez 7% des individus;

Des métabolites d'organophosphorés dans > 90% des échantillons

Des métabolites de pyréthrinoïdes dans 80% des échantillons

Comme les organochlorés ne sont pratiquement plus utilisés en Europe l'imprégnation de la population est essentiellement par voie alimentaire (poissons, viandes, produits laitiers) suite à leur accumulation dans les graisses.

Imprégnation des Femmes Enceintes en Bretagne

Cohorte Pélagie (Sylvaine Cordier, Rennes)

- En vue d'étudier l'impact des pesticides sur le fœtus et son développement
- Pesticides recherchés: herbicides de la famille des triazines (atrazine,...) et insecticides organophosphorés
- Présence de traces de ces pesticides dans la majorité des urines des femmes enceintes (44 molécules identifiées dans 1 à 84% des échantillons)
- Les 10 molécules les plus fréquentes: métabolites d'insecticides organophosphorés
- Des traces d'atrazine (interdite depuis 2003) chez 5% des femmes

3. Effets des pesticides sur la Santé

Les pesticides sont toujours des toxiques pour leurs cibles.

Ils peuvent agir sur différentes fonctions vitales ou la reproduction. Ils peuvent par exemple perturber la signalisation nerveuse ou hormonale, la respiration cellulaire, la division cellulaire ou la synthèse des protéines,....

Mais il n'existe pas de pesticide spécifique d'un nuisible (car les organismes partagent des processus et des mécanismes physiologiques partiellement communs. Un pesticide présente un potentiel toxique plus ou moins étendu pour d'autres organismes qu'il ne cible pas.

INTOXICATIONS AIGUES AUX PESTICIDES

En milieu professionnel

Intoxications systémiques

mais aussi des effets allergisants, dermatologiques
et respiratoires

EFFETS A LONG TERME DES PESTICIDES

- Expositions répétées et chroniques
- Pathologies associées recherchées principalement dans des populations professionnellement exposées
- Etudes épidémiologiques généralement issues de comparaisons , par ex.:
 - Agriculteurs versus population générale
- Mais aussi sur des populations potentiellement exposées par ex.: avec eau ou aliments contaminés,...
- Ou sur des populations sensibles (femmes enceintes, nourrissons,...en particulier lorsque l'exposition a lieu *in utero*)

Les limites des études épidémiologiques

- Souvent évaluation rétrospective d'expositions individuelles à des substances ou des familles de substances
- Mais les individus ont été parallèlement exposés à d'autres substances étrangères toxiques ou non (possibilités d'interactions)
- Petit nombre de sujets nécessitant de recourir à des méta-analyses.
- Présomption évoquée d'un lien entre exposition et pathologie: forte (++), moyenne (+) ou faible (+/-)
- Mais aussi suivi prospectif de cohortes (US, France,...)

Pathologies associées aux pesticides

- Atteintes de la fonction de reproduction et du développement
- Maladies et troubles neurologiques
- Cancers
- Pathologies respiratoires

Atteintes de la fonction de reproduction

- Effets toxiques reconnus sur la spermatogénèse humaine chez des professionnels appliquant des pesticides aujourd'hui interdits
- Développement de l'enfant au cours de la vie intra-utérine et post-natale (périodes sensibles aux effets toxiques des produits chimiques)

Pesticides et Fertilité-Fécondabilité

Nombreuses études sur les effets des pesticides sur la fertilité masculine, peu sur la fertilité féminine

Résultats difficiles à interpréter...

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et impact sur la fertilité, et la fécondabilité

| Exposition | Effets | Présomption d'un lien |
|--|--|-----------------------|
| Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) | Paramètres séminaux inférieurs aux normes OMS, infertilité, faible fécondabilité | + |

+ d'après de nombreuses études transversales

Familles et substances actives impliquées de manière significative dans les atteintes spermatiques et la fertilité

| Exposition | Effets | Présomption d'un lien |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| Organochlorés | | |
| p,p'-DDE | Atteintes spermatiques/DNC allongé | + |
| Chlordécone | Atteintes spermatiques | + |
| Organophosphorés | | |
| Sans distinction | Atteintes spermatiques | + |
| Malathion + Paraquat | Atteintes spermatiques | + |
| Pyréthroïdes | | |
| Sans distinction | Atteintes spermatiques | + |
| Fenvalérate | Atteintes spermatiques | + |
| Hydrocarbures aliphatiques bromés | | |
| Dibromure d'éthylène | Atteintes spermatiques | + |
| Dibromochloropropane (DBCP) | Atteintes spermatiques/ Infertilité | +++ (lien de causalité établi) |
| Carbamates | | |
| Carbaryl | Atteintes spermatiques | + |

+ d'après les résultats d'études transversales

L'emploi du dibromochloropropane (DBCP), fumigant hlogéné, a entraîné des dizaines de milliers de cas d'infertilité permanente ou temporaire chez les personnels le produisant en usine et chez des travailleurs agricoles employés dans des bananeraies et des cultures d'ananas. Le DBCP est toxique pour les spermatogonies (Effets trouvés chez l'animal).

Grossesse et Développement de l'enfant

La période du développement embryonnaire, fœtal et de la petite enfance sont particulièrement sensibles aux pollutions environnementales;

Les toxiques chimiques (qui incluent les pesticides) peuvent être responsables de pathologies et de handicaps qui peuvent perdurer pendant la vie entière.

Avortements spontanés, malformations congénitales;
Altérations fonctionnelles affectant le système reproducteur, le métabolisme et la croissance, le développement psychomoteur et intellectuel et le comportement de l'enfant, et possiblement le développement de cancers chez l'enfant.

Grossesse et Développement de l'enfant

Influence de l'exposition aux pesticides non persistants et persistants (ces derniers par voie digestive);

Pesticides non persistants

En milieu professionnel : agricultrices,..

—————> Accroissement du risque de morts fœtales et de malformations congénitales

Population générale (vivant à proximité des lieux d'utilisation, ou utilisation domestique)

—————> Accroissement du risque de malformations congénitales (cardiaques, ..)

Plusieurs familles de molécules actives mises en cause

Grossesse et Développement de l'enfant

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et développement de l'enfant

| Exposition/populations | Effets | Présomption d'un lien |
|---|----------------------------|-----------------------|
| Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse | Malformations congénitales | ++ |
| | Morts fœtales | + |
| | Neurodéveloppement | ± |
| Exposition aux pesticides au domicile (proximité, usages domestiques) | Malformations congénitales | + |

++ d'après les résultats d'une méta-analyse

+ d'après les résultats de plusieurs cohortes et cas-témoins

± d'après les résultats de deux études transversales

Pesticides persistants

Plusieurs études sur les conséquences d'une exposition *in utero*
Mesure des pesticides et leurs métabolites dans le sang maternel ou du cordon ombilical (organochlorés: DDT, lindane,...)

Pas de données convaincantes

En revanche, une étude française a montré qu'une exposition prénatale au chlordécone était associée à un score plus faible sur des tests neurologiques à 7 mois (vitesse d'acquisition de l'acuité visuelle et motricité fine)

Forte présomption d'un impact du p,p'-DDT ou de l'hexachlorobenzène (*HCB*) sur la croissance, le développement de l'obésité chez l'enfant

Familles et substances actives impliquées de manière significative dans les effets sur la grossesse et le développement de l'enfant

| Exposition | Effets | Présomption d'un lien |
|---|---|----------------------------------|
| Organochlorés | | |
| p,p'-DDE | Croissance pondérale Neurodéveloppement | ++ ± |
| HCB | Croissance pondérale | + |
| Chordécone | Neurodéveloppement | + |
| Organophosphorés | | |
| Sans distinction | Neurodéveloppement Croissance fœtale | ++ + Interaction avec PON1 |
| Chlorpyrifos Malathion Méthyl-parathion | Neurodéveloppement | + Interaction avec PON1 |
| Triazines | | |
| Sans distinction | Morts fœtales Malformations congénitales | ± ± |
| Atrazine | Croissance fœtale | + |
| Carbamates/thiocarbamates | | |
| Sans distinction | Morts fœtales | ± |
| Propoxur | Neurodéveloppement Croissance fœtale | + + |
| Phénoxyherbicides | | |
| Sans distinction | Morts fœtales Malformations | ± ± |
| Aminophosphonates glycine | | |
| Glyphosate | Morts fœtales | ± |

++ d'après les résultats de plusieurs études de cohortes

+ d'après les résultats d'une cohorte ou de deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une cohorte rétrospective

Exemple du chlorpyrifos, un pesticide organo-phosphoré

- **Le chlorpyrifos, un pesticide organo-phosphoré très utilisé à-travers le monde, provoque des anomalies cérébrales chez l'enfant exposé *in utero* (Rauh et al., 2012).**
- **Les taux de chlorpyrifos ont été mesurés dans le sang du cordon ombilical d'une cohorte de 369 nouveaux-nés et 20 enfants qui avaient été exposés à des taux élevés (> 4,39 pg/g) et comparés à ceux des enfants moins exposés,**
- **Etude entre 5,9 et 11,2 ans.**
- **Ceux qui ont été fortement exposés présentaient plusieurs types d'anomalies cérébrales caractérisés en imagerie, notamment un élargissement de certaines régions associées à de moins bonnes performances aux tests cognitifs ainsi qu'une diminution de l'épaisseur du cortex frontal et pariétal.**
- **De plus, ils ne montraient pas les différences sexuelles attendues au niveau du lobe pariétal inférieur droit.**
- **Cette étude ne repose que sur un petit nombre d'enfants mais une extension est en cours.**
- **Ce pesticide agirait en inhibant l'acétyl-choline estérase, ce qui aurait pour conséquence une augmentation de l'acétyl-choline dans le cerveau.**

IQ: intelligence quotient

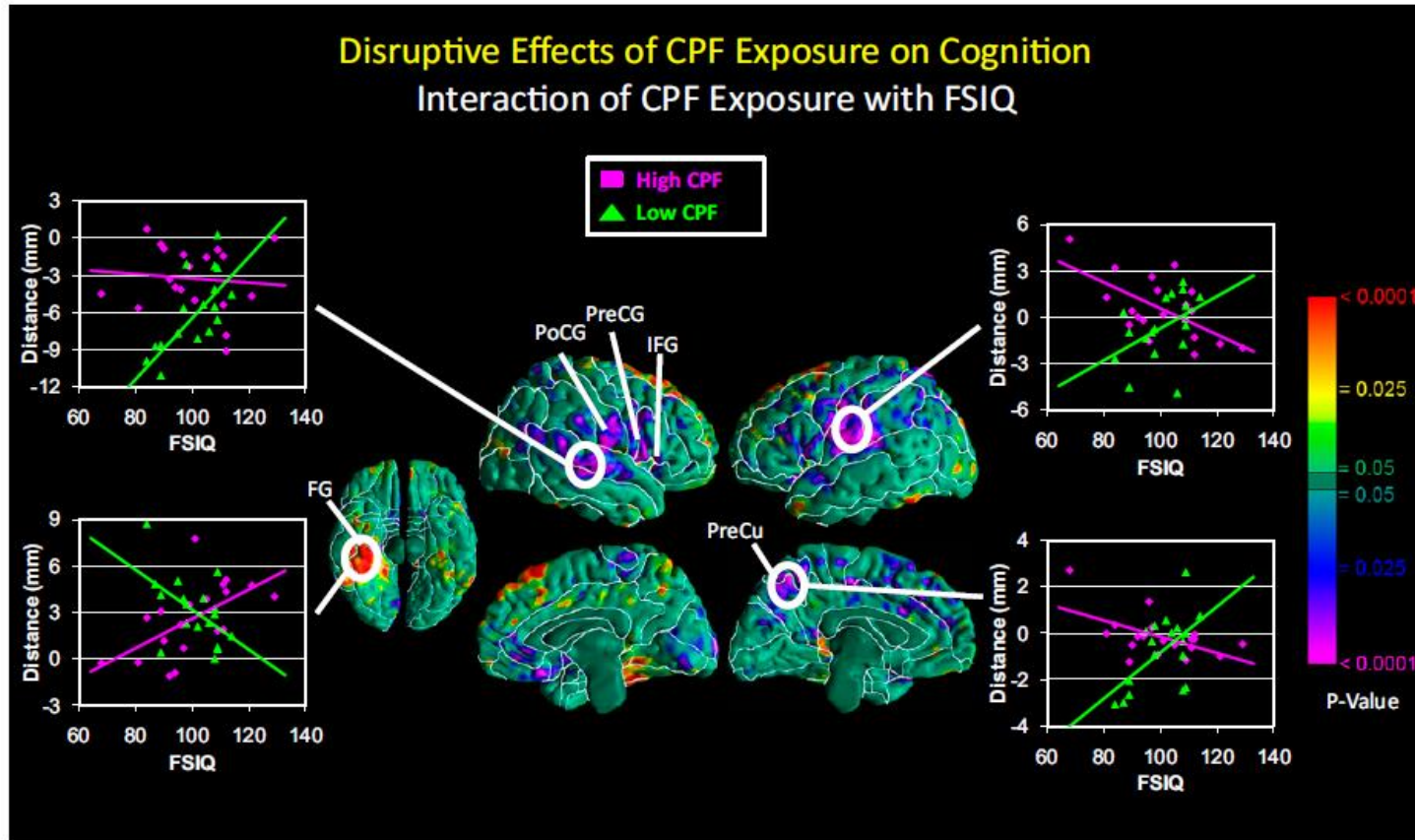


Fig. 2. Correlations of surface measures with full-scale IQ in high- vs. low-CPF exposure groups. Surface distances (in mm from the corresponding point on the surface of the template brain), adjusted for age and sex, are plotted on the y axis. Surface measures in the superior temporal, inferior frontal, inferior precentral, and inferior postcentral gyri bilaterally, and the precuneus of the left hemisphere, correlated positively with full-scale IQ in the low- but not the high-CPF group, producing a significant IQ \times exposure interaction. Scatterplots (pink denotes high and green denotes low exposure) suggest that high CPF exposure was associated with enlargement of these regions, consistent with findings for the main effects of CPF on surface measures (Fig. 1), also indicating that those regional enlargements were associated with lower IQ scores in the high-CPF group. Distances in the right fusiform gyrus correlated inversely with IQ in the low-CPF group, but positively in the high group, also producing a significant IQ \times exposure interaction. FG, fusiform gyrus; FSIQ, full-scale IQ; IFG, inferior frontal gyrus; PoCG, postcentral gyrus; PreCG, precentral gyrus; PreCu, precuneus.

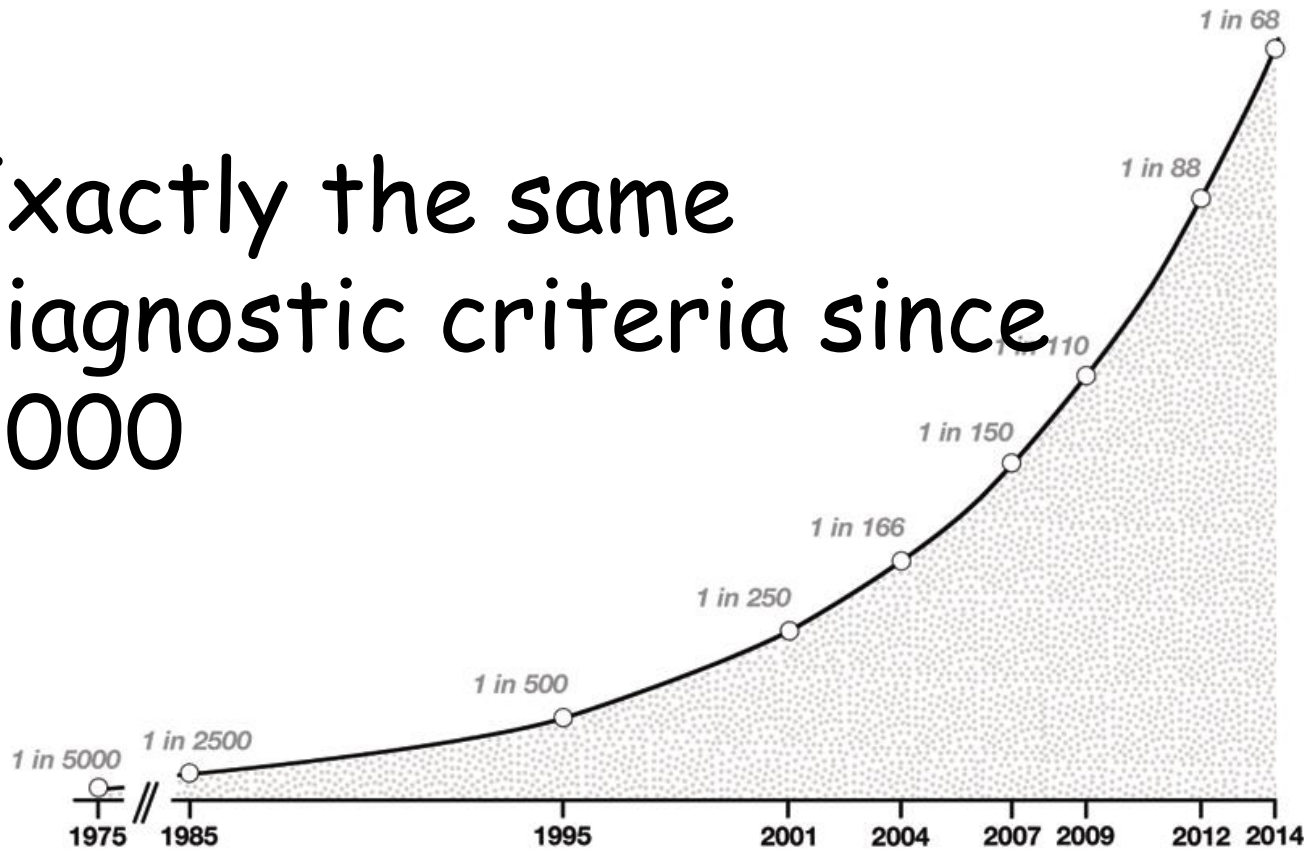
Rauh et coll 2015: Enfants exposés au cours de leur vie prénatale à des doses élevées de chlorpyrifos

Entre 9 et 14 ans: tremblements légers ou modérés d' 1 ou 2 bras chez 16,3% à 39,5% (selon le bras concerné)

versus 6.1 à 22.8% chez des enfants exposés à de faibles doses du pesticide

Unexplained increase in neurodevelopmental disease and recent observations on decreasing IQ..

Exactly the same diagnostic criteria since 2000



Data from USA :
incidence
2014
1 in 68
children
1 in 42 boys.

*From Demeneix B, Losing our minds
OUP 2014*

Les maladies neurodégénératives: Parkinson et Alzheimer, et troubles cognitifs

1. La maladie de Parkinson

Liée à la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire.

Considérée comme maladie multifactorielle liée à des facteurs multiples génétiques et environnementaux

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Professionnelles et non professionnelles | ++ |
| Herbicides | Professionnelles et non professionnelles | ++ |
| Insecticides | Professionnelles et non professionnelles | ++ |

++ d'après les résultats de la méta-analyse la plus récente

Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque de maladie de Parkinson

| Familles Substances actives | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|--------------------------------|--|-----------------------|
| Organochlorés | | |
| Insecticides | Professionnelles ou non | ++ |
| Dieldrine | Population générale (non fumeur) | ± |
| Autres | | |
| Paraquat | Agriculteurs | + |
| Roténone | Agriculteurs | + |

++ d'après les résultats de plusieurs études de cohortes

+ d'après les résultats d'une cohorte ou deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins

Il n'existe aucune étude sur une éventuelle relation entre exposition alimentaire aux résidus de pesticides et la maladie de Parkinson

2. Maladie d'Alzheimer

Difficulté d'études rétrospectives

3 cohortes en cours: US, canadienne et française

Dans la cohorte canadienne **x4 du risque** pour les utilisateurs de défoliants et fumigants et dans les 2 autres **x2 du risque** avec les pesticides

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et la maladie d'Alzheimer

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Agriculteurs | + |

+ d'après les résultats de trois cohortes prospectives

3. Troubles cognitifs

Une 40aine d'études épidémiologiques ont porté sur la recherche d'effets sur les fonctions neurologiques induits par les pesticides au niveau professionnel.

4 revues ont synthétisé les résultats de ces études: elles concluent à un effet délétère des expositions aux pesticides sur le fonctionnement cognitif, de manière plus claire lors d'une intoxication aiguë (concernent un large éventail de fonctions neurologiques centrales).

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et troubles cognitifs

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction)* | Agriculteurs, agriculteurs ayant des antécédents d'intoxications aiguës | + |

+ d'après les résultats d'une méta-analyse récente regroupant la majorité des études de cohortes

* Principalement insecticides organophosphorés

Les cancers

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Leucémies

Maladie de Hodgkin (MH)

Myélome multiple

Cancer de la prostate

Cancer du testicule

Tumeurs cérébrales

Mélanomes

Cancers de l'enfant

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

- Résultent de proliférations malignes initialement extra-médullaires des cellules lymphoïdes B ou T (observés dans différents organes et expression hétérogène. (11700 nouveaux cas en 2011 en France)
- 7 méta-analyses (5 sur des expositions en milieu professionnel agricole; 1 portant sur les personnels de fabrication en usine et 1 sur exposition professionnelle en milieu agricole et non agricole.
- Les 7 méta- analyses ont conclu à une augmentation du risque de LNH allant de 3 à 98% chez les professionnels comparés à la population générale (98% pour les personnels de fabrication).

Cohorte prospective US (Agricultural Health Study: [AHS](#)): 50000 exploitants agricoles et 5000 applicateurs professionnels : incidence de LNH et mortalité pas augmentées dans les 2 groupes par rapport à la population générale
Mais si prise en compte d'un plus faible risque de cancers dans cette cohorte un excès de LNH constaté.

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et LNH

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|---|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en Industrie de production | ++ |

++ d'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS)

Commentaires

Risque significatif de LNH avec le lindane chez les applicateurs et les agriculteurs (cohorte AHS)
Egalement avec DDT, aldrine, chlordane et HCH

Cependant, plusieurs auteurs considèrent la preuve discutable en prenant en compte l'emploi d'autres pesticides, le calcul de l'exposition..

Les cohortes de travailleurs dans l'industrie des organochlorés n'ont pas apporté de données spécifiques concernant les LNH. Mais sans doute des populations à risque: si antécédents familiaux de cancers lymphohématopoiétiques; asthmatiques exposés au DDT, exposition professionnelle aux triazines, polymorphisme génétique

... De la difficulté de conclure de manière objective

Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque significatifs de LNH

| Familles Substances actives | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------------|---|--------------------------|
| Organochlorés | | |
| Sans distinction | Agriculteurs | ± |
| Lindane (γ HCH) | Applicateurs ; Agriculteurs | ++ |
| | Éleveur (HCH) | + |
| | Exposition professionnelle | ± |
| DDT | Agriculteurs | ++ |
| | Exposition professionnelle | + |
| | Personnes exposées | ± |
| Chlordane | Éleveurs | ± |
| Aldrine | Exposition professionnelle | ± |
| DDT + Malathion | Exposition professionnelle | ± |
| Organophosphorés | | |
| Sans distinction | Agriculteurs | ++ |
| | Personnes exposées | + |
| | Exposition professionnelle | ± |
| Terbufos | Applicateurs | + |
| Diazinon | Agriculteurs | + |
| Malathion | Agriculteurs | ++ |
| | Personnes exposées | ± |
| | Exposition professionnelle | ± |
| Coumaphos | Agriculteurs | ± |
| Chlorpyrifos | Agriculteurs | ± |
| Fonofos | Agriculteurs | ± |
| Carbamates /dithiocarbamates | | |
| Sans distinction carbamates | Agriculteurs | + |
| | Exposition professionnelle | ± |
| Carbaryl | Agriculteurs | ± |
| | Exposition professionnelle | ± |
| Carbofuran | Agriculteurs | ± |
| Carbaryl + malathion | Exposition professionnelle | ± |
| Butylate | Applicateurs | + |
| | Agriculteurs | ± |

Excès de risque de LNH (suite)

Synthèse

| Familles Substances actives | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|---|---|--------------------------|
| Triazines | | |
| Sans distinction | Agriculteurs | ± |
| | Ouvriers en Industrie de production | + |
| Atrazine | Agriculteurs | ± |
| Phénoxyherbicides non contaminés | | |
| 2,4-D | Agriculteurs | + |
| | Exposition professionnelle | ± |
| 2,4-D + malathion | Exposition professionnelle | ± |
| MCPA | Exposition professionnelle | ± |
| Mecoprop | Exposition professionnelle | ± |
| Mecoprop + malathion | Exposition professionnelle | ± |
| Aminophosphonates glycine | | |
| Glyphosate | Agriculteurs | ± |
| | Exposition professionnelle | + |
| Glyphosate + malathion | Exposition professionnelle | ± |

++ d'après les résultats de plusieurs études de cohortes ou d'au moins une étude de cohorte et deux cas-témoins ou de plus de deux études cas-témoins

+ d'après les résultats d'une cohorte ou d'une étude cas-témoins nichée ou de deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins

Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque significatifs de LNH dans des groupes de population particulière

| Familles Substances actives | Groupes de population particulière concernée par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|--|--|--------------------------|
| Organochlorés | | |
| Sans distinction | Agriculteurs t(14 ;18), personnes avec antécédents familiaux de can- cers hématopoïétiques | ± |
| Lindane | Agriculteurs asthmatiques Agriculteurs t(14 ;18) | ± + |
| DDT | Exposés asthmatiques, exposés allergiques | ± |
| Chlordane | Agriculteurs asthmatiques | ± |
| Dieldrine | Agriculteurs t(14 ;18) | ± |
| Toxaphène | Agriculteurs t(14 ;18) | ± |
| Organophosphorés | | |
| Sans distinction | Agriculteurs t(14 ;18) | ± |
| Carbamates/thiocarbamates /dithiocarbamates | | |
| Sans distinction carba- mates | Agriculteurs t(14 ;18) | ± |
| Triazines | | |
| Sans distinction | Agriculteurs t(14 ;18) | ± |
| Atrazine | Agriculteurs t(14 ;18) | ± |
| Cyanazine | Agriculteurs asthmatiques | ± |
| Pyréthrinoïdes | | |
| Pyréthrinoïdes (sans dis- tinction) | Agriculteurs t(14 ;18) | ± |

+ d'après les résultats de deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins

LEUCEMIES

- Les 7 méta-analyses ont conclu pour 3 d'entre elles à une augmentation du risque de survenue de leucémies de 7 à 43% en milieu professionnel exposé par rapport à une population générale.
- L' excès de risque de 43% pour les personnels de production
- Très difficile de conclure...

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et leucémies

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|---|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production | + |

+ d'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS)

Familles et substances actives impliquées dans les excès de risques significatifs de leucémies

| Familles Substances actives | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|---|---|--------------------------|
| Organochlorés | | |
| Organochlorés (sans distinction) | Applicateurs | + |
| Lindane | Applicateurs | + |
| Heptachlore | Applicateurs | + |
| Chlordane + heptachlore | Applicateurs | + |
| Toxaphène | Agriculteurs | + |
| Organosporés | | |
| Chlorpyrifos | Applicateurs | + |
| Diazinon | Applicateurs | + |
| Fonofos | Applicateurs | + |
| Malathion | Agricultrices | + |
| Terbufos | Applicateurs | + |
| Carbamates/thiocarbamates/dithiocarbamates | | |
| EPTC | Applicateurs | + |
| Mancozèbe | Agriculteurs | + |
| Chloroacétamides | | |
| Alachlore | Ouvriers en Industrie de production | + |

+ d'après les résultats d'une cohorte ou d'une étude cas-témoins nichée
 NB : Les résultats sont issus des études de cohortes et des études cas-témoins nichées. Les études cas-témoins n'ont pas été analysées par famille et par substance active.

A noter pas de ++

Maladie de Hodgkin (MH)

- Prolifération lymphoïde: classée dans les lymphomes; MH en représente 30%.
- 4 méta-analyses entre 1992 et 2009, incluant 12 à 30 enquêtes épidémiologiques (1 sur maladie de Hodgkin et 3 sur l'ensemble des cancers)
- Excès de risque de MH allant de 9 à 25% chez les professionnels exposés dans 2/4 méta-analyses

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et maladie de Hodgkin

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Secteur professionnel agricole | ± |

± d'après les résultats de 4 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS)

Myélome Multiple

Infiltration plasmocytaire maligne de la moelle osseuse

6 méta-analyses montrant une augmentation de risque de survenue de myélomes multiples allant de 9 à 39 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale.

Augmentation de risque significatif dans 3/4 études concernant les agriculteurs.

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et myélome multiple

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Agriculteurs, applicateurs de pesticides | ++ |

++ d'après les résultats de 6 méta-analyses et de deux cohortes prospectives (AHS et cohorte nord européenne)

Cancer de la prostate

2^{ème} cancer le plus fréquent après le cancer du poumon chez l'homme dans le monde

La cohorte prospective AHS a confirmé un risque accru de survenue du cancer de la prostate chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (19%) ainsi que chez les applicateurs professionnels (28%);

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|---|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production | ++ |

++ d'après les résultats de 6 méta-analyses et une étude de cohorte (AHS) prospective

Le cancer de la prostate est particulièrement élevé aux Antilles. Est associé à l'utilisation du chlordécone jusqu'en 1993 dans les bananeraies.

Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque du cancer de la prostate

| Familles Substances actives | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|---|--|-----------------------|
| Organochlorés | | |
| Chlordécone | Population générale | ++ |
| Dieldrine | Population générale | ± |
| β HCH | Population générale | ± |
| Chlordane (trans nona-chlore) | Population générale | ± |
| Organosporés | | |
| Coumaphos | Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate | + |
| Fonofos | Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate | + |
| Carbamates/thiocarbamates/dithiocarbamates | | |
| Butylate | Agriculteurs | + |
| Carbofuran | Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate | + |
| Pyréthrinoïdes | | |
| Perméthrine | Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate | + |

++ d'après les résultats d'une étude cas-témoins avec une caractérisation par des marqueurs biologiques de l'exposition

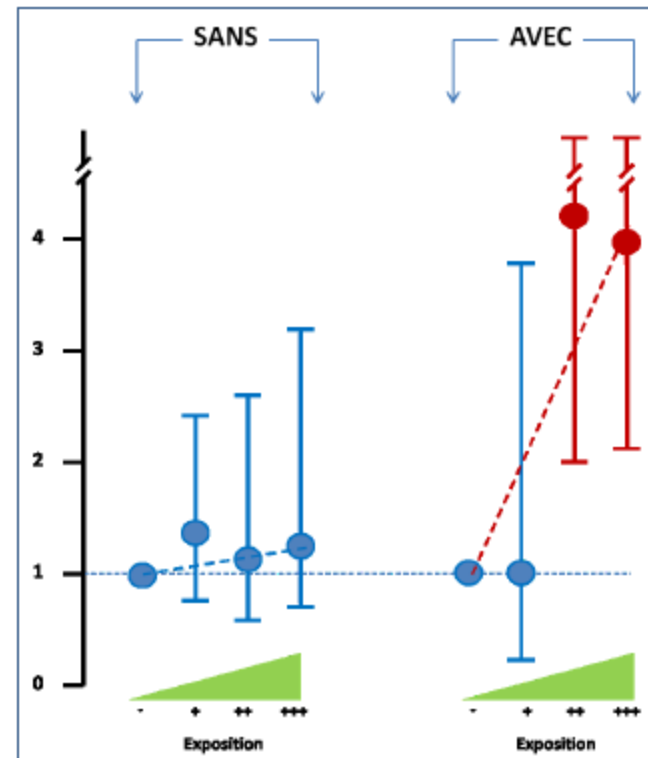
+ d'après les résultats d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte AHS

± d'après les résultats d'études cas-témoins ou de cohortes

CHLORDECONE ET CANCER DE LA PROSTATE

Interactions avec les antécédents familiaux de cancer de la prostate

| Chlordécone (µg/L) | SANS | AVEC |
|--------------------|------------------|--------------------------|
| | OR (IC 95 %) | OR (IC 95 %) |
| < 0,25 (LD) | 1 | 1 |
| > 0,25 – 0,47 | 1,35 (0,85-2,26) | 0,97 (0,33 -2,83) |
| > 0,47 – 0,96 | 1,13 (0,66-1,95) | 3,22 (1,03-10,05) |
| > 0,96 | 1,27 (0,76-2,13) | 3,00 (1,12-8,0) |



Cancer du Testicule

Résultats divergents chez les adultes

Enfants d'agriculteurs ou d'applicateurs de pesticides: une étude en Norvège conclut à un excès de risque (agriculteurs) alors qu'une étude en Suède conclut à une absence de risque (applicateurs de pesticides)

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et cancer du testicule

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Populations agricoles | ± |

± d'après les résultats de deux méta-analyses et de plusieurs études de cohortes (AHS et autres) et cas-témoins

Cancer du testicule

Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque du cancer du testicule

| Famille Substances actives | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|---------------------------------------|--|-----------------------|
| Organochlorés | | |
| Chlordane | Population générale | + |
| DDE | Population générale | + |
| Hydrocarbure aliphatique bromé | | |
| Bromure de méthyle | Ouvriers en industrie de produits chimiques | + |

+ d'après les résultats des études cas-témoins et d'une étude de mortalité

Tumeurs cérébrales

Hétérogénéité des études. Pas de méta-analyse récente.

A noter une étude cas-témoins menée en Gironde qui a conclu à **x3 des cas de gliomes** parmi les personnes ayant été les plus exposées aux pesticides en viticulture au cours de leur vie professionnelle.

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et tumeurs cérébrales (gliomes, méningiomes)

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Populations agricoles | ± |

± d'après les résultats de trois méta-analyses, d'études de cohortes (AHS et autres) et d'études transversales

Mélanomes

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et mélanome cutané

| Exposition | Populations concernées par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Pesticides (sans distinction) | Populations agricoles | ± |

± d'après les résultats de deux méta-analyses et de plusieurs études de cohortes (AHS et autres) et d'études cas-témoins

Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque de mélanome cutané

| Familles Substances actives | Population concernée par un excès de risque significatif | Présomption d'un lien |
|-----------------------------------|--|-----------------------|
| Organochlorés | | |
| Toxaphène | Agriculteurs | + |
| Organophosphorés | | |
| Parathion | Agriculteurs | + |
| Carbamate/dithiocarbamates | | |
| Carbaryl | Agriculteurs | + |
| Manèbe/Mancozèbe | Agriculteurs | + |

+ d'après les résultats d'une étude de cohorte (AHS)

Pesticides et cancers de l'enfant

Nombreuses données épidémiologiques établissant un lien entre pesticides et cancers de l'enfant (leucémies, tumeurs cérébrales)

Lien avec expositions professionnelles des parents, surtout la mère pendant la grossesse

Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et cancer de l'enfant

| Exposition | Effets | Présomption d'un lien |
|--|--------------------------------|-----------------------|
| Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse | Leucémie Tumeurs cérébrales | ++ ++ |
| Exposition résidentielle aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse ou chez l'enfant | Leucémie | ++ |

++ d'après les résultats d'une méta-analyse récente

Pathologies respiratoires

Non incluses dans l'expertise collective inserm mais une revue récente sur les études publiées portant sur les symptômes et les pathologies respiratoires associées à une exposition aux pesticides en milieu professionnel (production et usage en agriculture)

41 articles scientifiques inclus relatifs aux agriculteurs et 5 relatifs au personnel de production

La majorité des études montre une association entre exposition aux pesticides et **toux chronique, sifflements, .. asthme et bronchite chronique** chez les agriculteurs.

Chez les producteurs de pesticides la majorité des études évoque la survenue de **bronchite pulmonaire chronique obstructive (BPCO)**

Mais pour les auteurs s'il semble exister une augmentation du risque de symptômes et de pathologies respiratoires des doses - réponses devraient pouvoir être évaluées et la relation causale reste discutée

4. Mécanismes d'action des pesticides

La toxicité d'un pesticide dépend de son mode d'absorption, de ses propriétés chimiques (ex: hydrophobicité), de son métabolisme et de l'élimination des métabolites

Les pesticides persistants (ou leurs métabolites) peuvent **s'accumuler dans les graisses**

Les métabolites peuvent plus toxiques que le produit parent

Différents mécanismes de toxicité

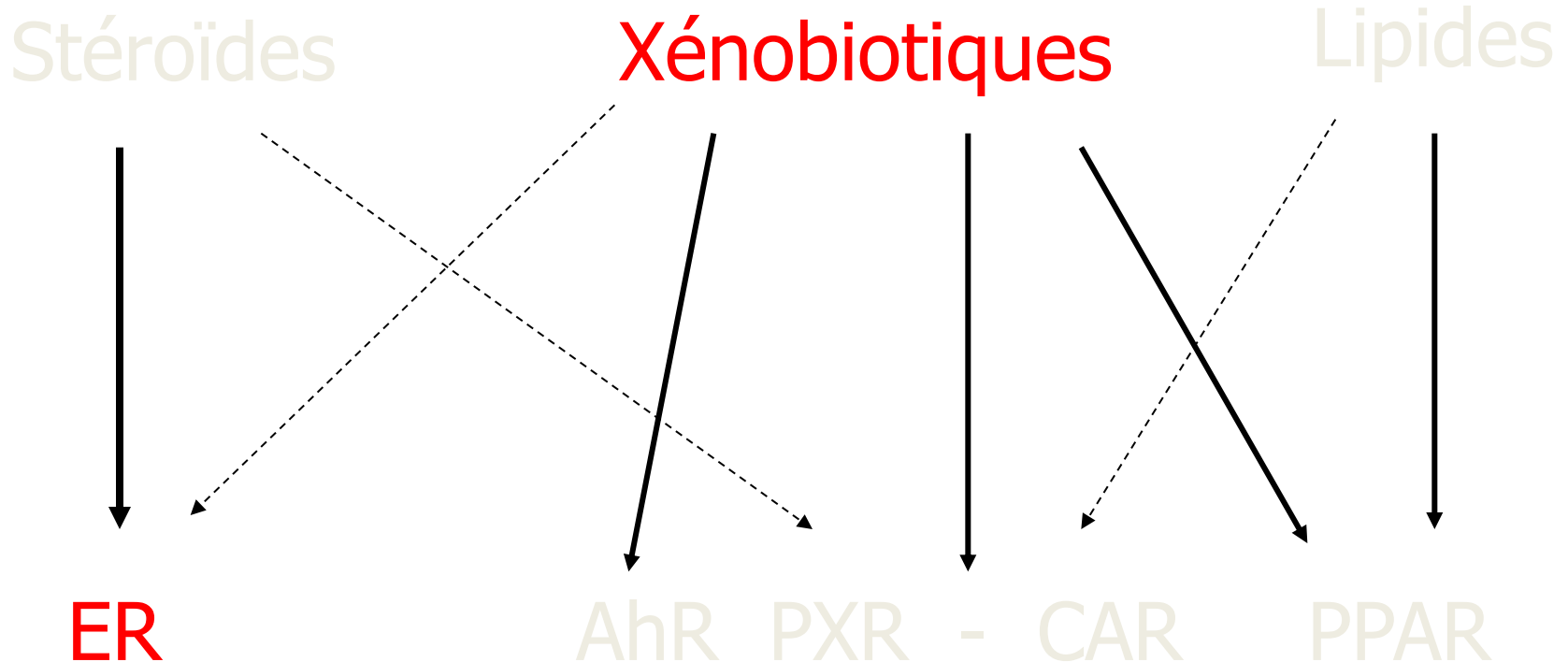
Les pesticides sont des **perturbateurs endocriniens**

Interactions avec d'autres produits chimiques pesticides ou non (induction ou inhibition enzymatique,...)

Peuvent induire un **stress oxydant**

Cancérogènes par des effets génotoxiques ou épigénétiques (seul l'arsenic est un cancérogène avéré)

Récepteurs légitimes et illégitimes des xénobiotiques

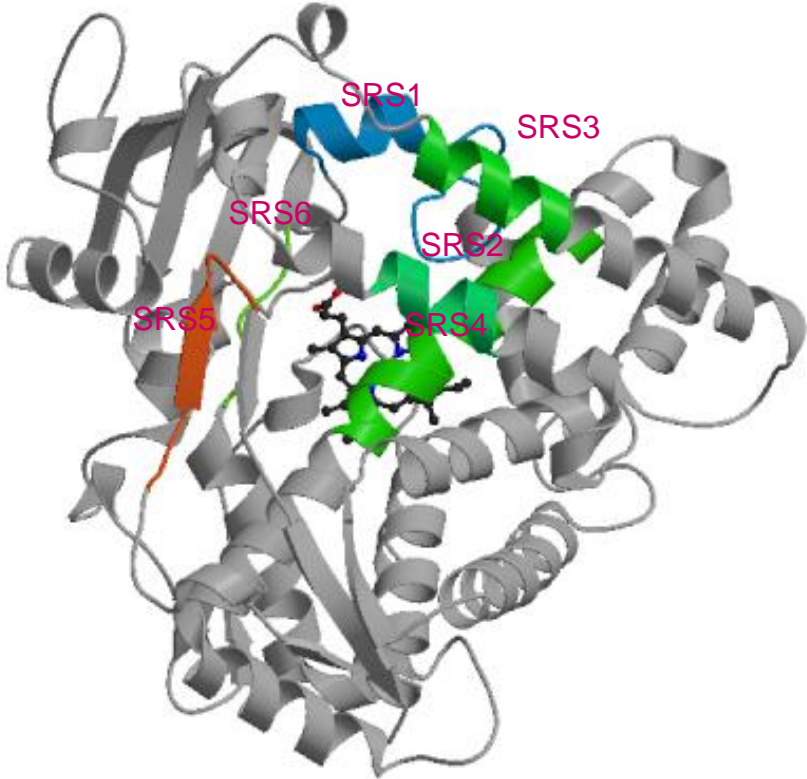
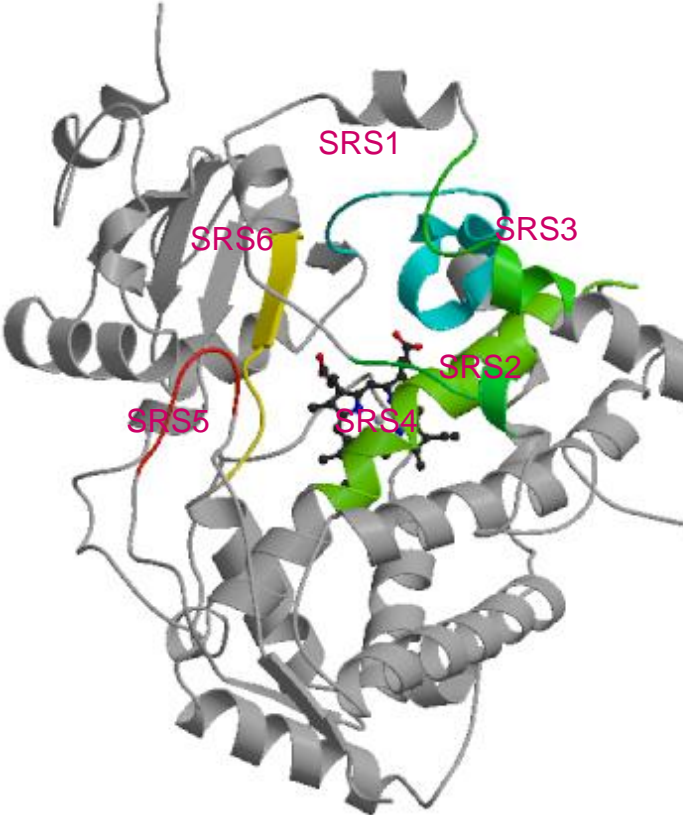


Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Xéno-hormones

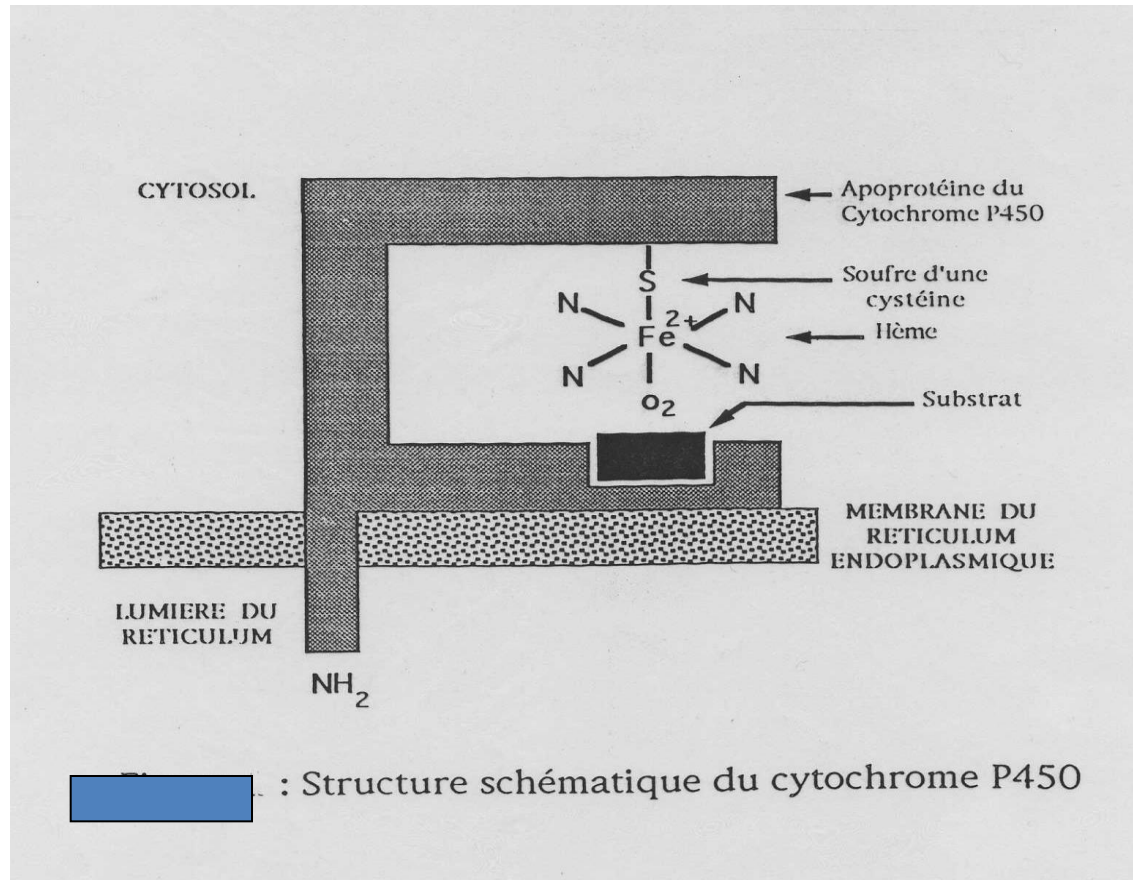
L'affinité doit être prise en compte : Le récepteur de l'oestradiol a une affinité 1000 fois plus forte pour l'hormone naturelle que pour les pesticides organochlorés 63

Structure tridimensionnelle d'un enzyme majeur dans le métabolisme de produits chimiques (cytochrome P450)



Williams et al., Science. 2004 Jul 30;305(5684):683-6.

Williams et al., Nature. 2003 Jul 24;424(6947):464-8.



Familles et substances actives impliquées en cancérogenèse : hypothèses mécanistiques

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

NE : non évalué par le Circ

* Propriété qui dépend du type cellulaire

Familles et substances actives impliquées dans les pathologies hémato-poïétiques : hypothèses mécanistiques

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

Mélanges et interactions

Différents types d'effets des mélanges

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

5. Conclusions et Perspectives

Bilan des études analysées sur l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie chez l'adulte¹⁵ et l'enfant

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

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

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

^b Les pesticides étudiés étaient presque exclusivement des insecticides organophosphorés

15. Seules les pathologies listées dans le tableau ont été analysées, d'autres pathologies (par exemple certains cancers, maladies respiratoires...) n'ont pas pu être intégrées dans le cadre de cette expertise.

Conclusions et Perspectives

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

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

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

^b Pesticides organophosphorés

Conclusions et Perspectives

La difficulté de caractériser l'exposition aux pesticides chez un individu tout au long de sa vie ou à des périodes critiques de celle-ci (*in utero*, enfance,...)

Il faudrait un meilleur recueil des données (familles de pesticides, quantités utilisées, conditions d'applications, suivi des professionnels,...)

Certes des mesures de résidus de pesticides sont réalisées en routine en France dans les eaux de boisson et les aliments mais elles peuvent provenir aussi d'autres sources (air, insecticides à usage domestique,...)

Mieux prendre en compte les périodes de vulnérabilité

Mieux articuler les approches épidémiologique et mécanistique

Conclusions et perspectives

Le problème des **mélanges** et des **interactions** avec d'autres composés chimiques: il faudrait développer la recherche sur les effets de mélanges et privilégier une approche multidisciplinaire (mais difficile à mettre en œuvre)

Prendre en compte les effets métaboliques pouvant conduire à des pathologies telles que obésité, diabète de type 2

Réduire l'usage des pesticides : plan Ecophyto 2018 lancé en 2006, qui avec l'objectif (intenable) de réduire de 50% l'usage des pesticides en France entre 2006 et 2018

Poursuivre des recherches sur le développement de pesticides d'origine biologique (biocides)