

Expertise collective de l'Inserm

Pesticides *Effets sur la santé*

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Johan Spinosi⁽¹⁾⁽²⁾, *Membre du groupe d'experts*

(1) Institut de veille sanitaire, Département santé travail, St Maurice, France

(2) Université Claude Bernard Lyon 1 – Umrestte, Lyon, France



Conseil Consommateurs Aprifel - 5 avril 2016 - Paris

Expertise collective : une mission de l'Inserm

- **Apporter un éclairage scientifique sur une question de santé publique, utile à un processus décisionnel**
 - **Établir un bilan des connaissances scientifiques disponibles, issues de la recherche biomédicale mais aussi en sciences humaines et sociales**
 - **S'appuie sur l'analyse critique de la littérature scientifique par un groupe d'experts issus de la communauté scientifique**
 - **Réalisation selon une procédure précise dont le centre d'expertise Inserm est garant**
 - **Publication d'un rapport rendu public : disponible sur le site de l'Inserm et en librairie (<http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>).**
 - **Réponse à un commanditaire**

Pesticides

Effets sur la santé

**Une commande de la Direction
Générale de la Santé**

Objectifs de cette expertise

- **Evaluer un lien entre une exposition professionnelle aux pesticides, en particulier dans le secteur agricole, et la survenue d'une pathologie chronique**
- **Evaluer les effets sanitaires d'une exposition précoce chez le fœtus et le jeune enfant**
- **Identifier des familles ou substances actives pouvant être impliquées dans les effets sanitaires**

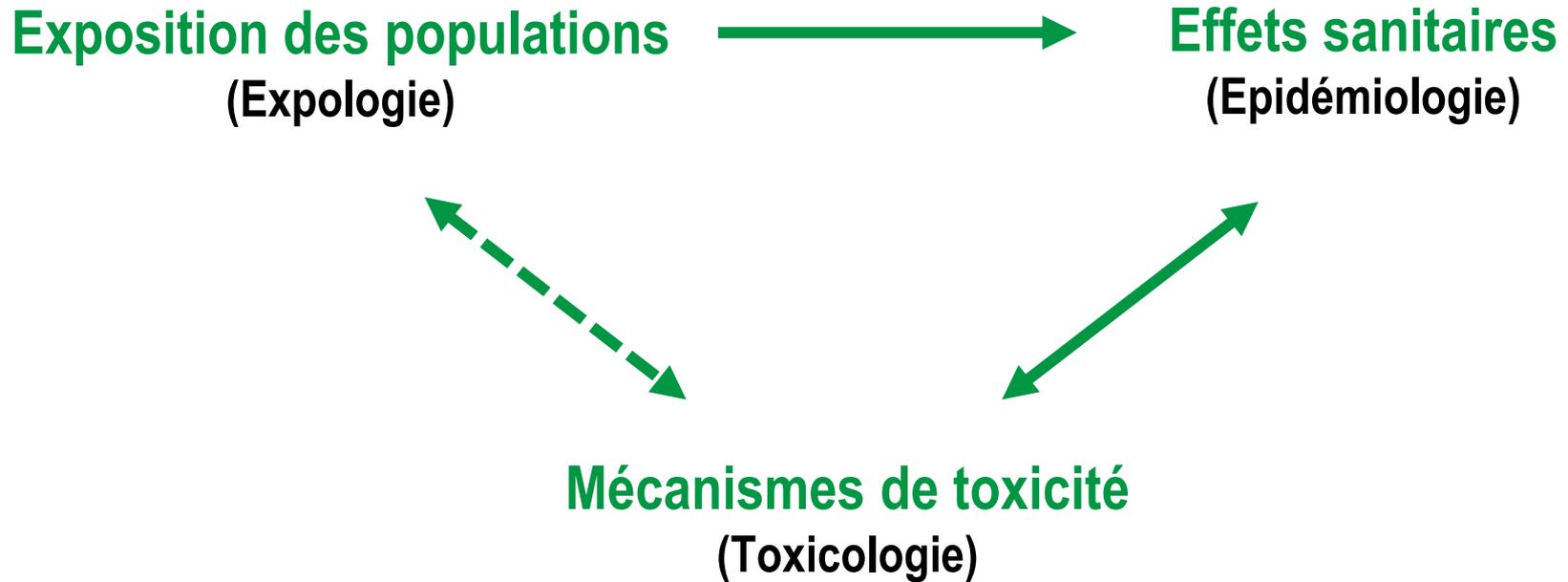
Groupe d'experts

- **Isabelle BALDI**, Equipe Santé Environnement, Centre de recherche Inserm U 897 et **Ghislaine BOUVIER**, Laboratoire Santé Travail Environnement, Isped, Université Victor Segalen, Bordeaux
- **Sylvaine CORDIER**, Inserm U 1085, Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, Irset, Université de Rennes 1, Rennes
- **Xavier COUMOUL**, Inserm UMRS 747, pharmacologie, toxicologie et signalisation cellulaire Université Paris Descartes, Paris
- **Alexis ELBAZ**, Inserm U 1018 Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, Villejuif
- **Laurence GAMET-PAYRASTRE**, Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), UMR 1331 Inra/INP/UPS, Toulouse
- **Pierre LEBAILLY**, Groupe régional étude CANcer, Grecan, EA1772, Centre François Baclesse, Caen
- **Luc MULTIGNER**, Inserm U 1085, Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, Irset, Université de Rennes 1, Rennes et Pointe à Pitre
- **Roger RAHMANI**, Toxicologie cellulaire, moléculaire et génomique, UMR 1331, TOXALIM, Institut Inra de Sophia Antipolis, Nice
- **Johan SPINOSI**, InVS, Département santé travail, Saint Maurice – Umrestte, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon
- **Geneviève VAN MAELE-FABRY**, SSS/IREC/LTAP (Louvain Center for Toxicology and Applied Pharmacology), Université catholique de Louvain, Bruxelles

Personnes auditionnées

- **Jérémie BOTTON**, Université Paris-Sud 11, Inserm UMR-S 1018
- **Yves COSSET**, Mutualité Sociale Agricole
- **Gérard LASFARGUES** et collaborateurs, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)
- **Pascal GUESNEL**, Inserm UMRS 1018, Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, Villejuif

Trois disciplines



Expologie : Mesures des expositions

- **Comment évaluer l'exposition professionnelle ?**
- **Qui ?**
- **A quoi ? Quelles substances hier et aujourd'hui ? Plus de 1 000 substances actives, 10 000 formules commerciales ?**
- **Quand? A quel moment de la vie ? Quelles tâches exposantes ?**
- **Quelle durée? Quelle fréquence,**
- **A quelle dose ?**
- **Quelles voies de contamination ?**
- **Quels outils et méthodes de mesures ?**

Epidémiologie analytique

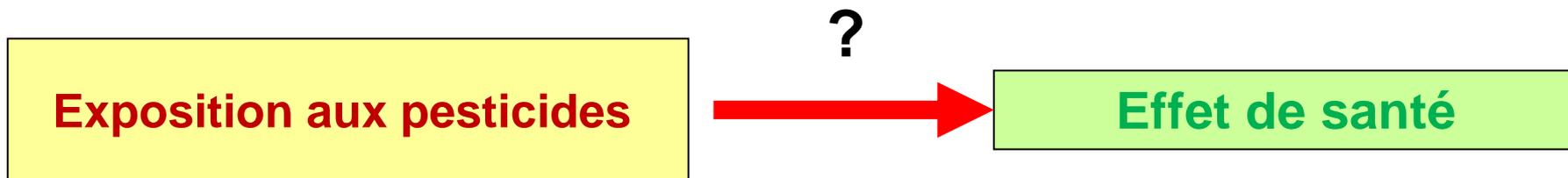
- **Rechercher /estimer un effet d'une exposition aux pesticides sur la survenue de pathologies** (probabilité de survenue d'un effet nocif)

- **Etudes internationales disponibles**
 - **Etudes de cohorte** : observer la survenue d'événements de santé dans le temps (plusieurs mois ou années) au sein d'une population définie, incluse au démarrage de l'étude
 - *Agricultural health study: cohorte américaine (1993; 89 000 sujets).*
 - *Cohorte Agrican (2005; 180 000 personnes)*
 - **Etudes cas /témoins** : comparer les niveaux d'exposition entre malades et témoins
 - **Enquêtes transversales** : à un temps donné, mesure de l'exposition et de la maladie
 - **Meta-analyses** : analyse statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes ; permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale

Toxicologie

- ← **Recherche des mécanismes de toxicité cellulaires et moléculaires potentiellement induits par les pesticides dans la survenue des pathologies**
- ← **Toxicité d'une substance active**
 - **Capacité à traverser les différentes barrières biologiques (épithéliales, hémato-encéphalique, placentaire), liée à ses propriétés physico-chimiques (lipophilie, taille, volatilité...), mais rôle des adjuvants ?**
 - **Devenir dans l'organisme: métabolisme de détoxification (élimination physiologique): Parfois effet inverse avec production de métabolites plus toxiques que la substance mère**
 - **Efficacité de l'élimination peut dépendre de polymorphismes génétiques : inégalité ou vulnérabilité différente selon les individus**

Approche épidémiologique



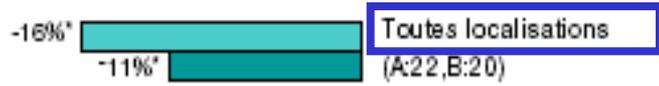
multiples et variables dans le temps

Parfois difficiles à définir
 Hétérogénéité : *leucémies, tumeurs cérébrales (types et sous types)*

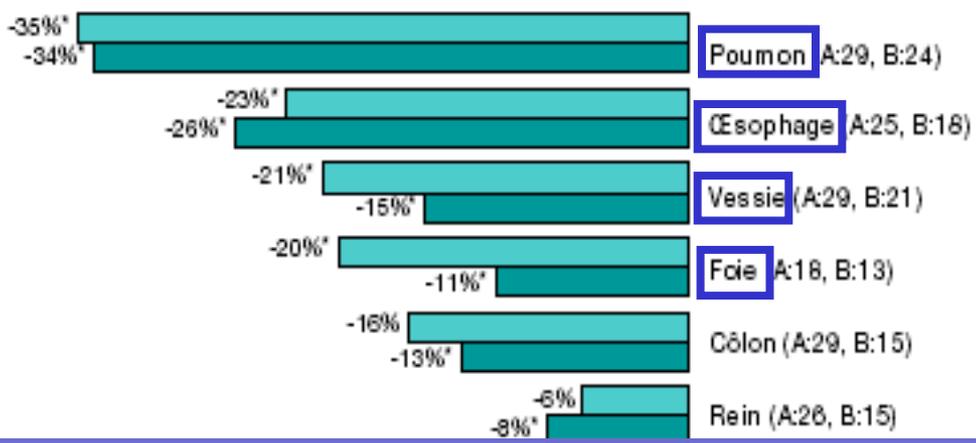
- ☛ **Qualité des études (problèmes de biais)**
- ☛ **Prendre en compte les autres facteurs (confusion)**
- ☛ **Disposer d'une puissance suffisance (pathologies rares)**
- ☛ **Prendre en compte des facteurs de susceptibilité/vulnérabilité**
- ☛ **Considérer les différences entre contextes agricoles**
(données par matière active proviennent principalement de l'Agricultural Health Study: Etats-Unis)

Pesticides et cancers

- **Huit localisations étudiées :**
 - **4 cancers hématopoïétiques**
 - **cancer de la prostate**
 - **cancer du testicule**
 - **tumeurs cérébrales**
 - **mélanome**



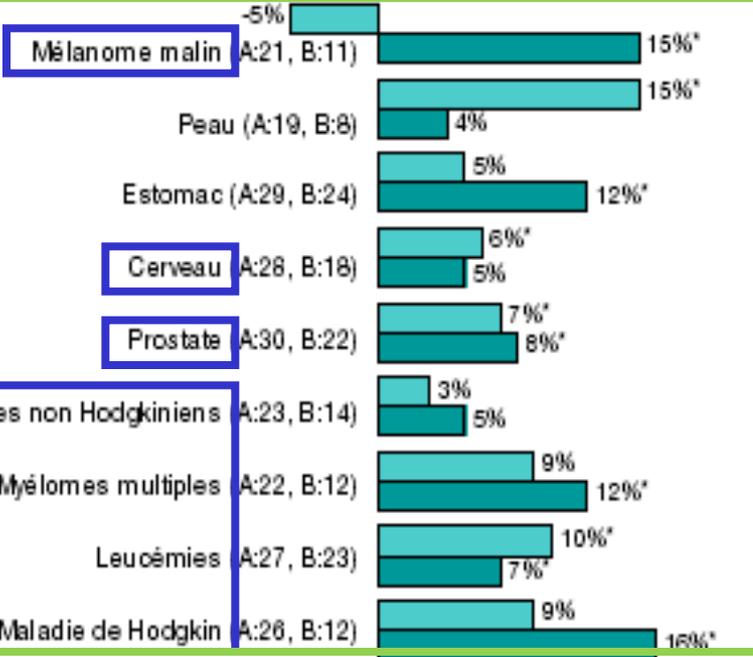
Globalement moins de cancer qu'en population générale



Une diminution nette pour certains cancers
Tabagisme moindre +++

sites

Acquavella (Monsanto) 1998
Blair (NCI) 1992



Un excès pour certains cancers



Exposition professionnelle aux pesticides et cancers chez l'adulte : bilan de l'expertise

Pathologies	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Cancer de la prostate	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production de pesticides	++
Lymphome Non Hodgkinnien (LNH)	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production de pesticides	++
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production de pesticides	+
Maladie de Hodgkin	Populations agricoles	±
Cancer du testicule	Populations agricoles	±
Tumeurs cérébrales	Populations agricoles	±
Mélanome cutané	Populations agricoles	±

La présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie a été appréciée à partir des résultats des études analysées dans l'expertise : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

Attention : présomption d'un lien ≠ preuve d'un lien de causalité

Pesticides et maladies neurologiques chroniques

Bilan des études existantes

Pathologies	Populations concernées	Présomption d'un lien
Maladie de Parkinson	Professionnelles et non professionnelles	++
Maladie d'Alzheimer	Agriculteurs	+
Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	Agriculteurs	±
Troubles cognitifs	Agriculteurs	+
Troubles anxio-dépressifs	Agriculteurs	±

Pesticides et effets sur la grossesse, le développement de l'enfant

**Période prénatale = période de grande
vulnérabilité**

Sources d'exposition aux pesticides

- **Professionnelle** : travail agricole, travail en serres, entretien des jardins, vétérinaires
- **Résidentielle (voisinage de zones agricoles)** : exposition souvent mesurée par la distance de la résidence aux zones de culture, ou par la mesure de la contamination aérienne, hydrique
- **Domestique** : le plus souvent mesurée par questionnaire
- **Alimentaire** : uniquement prise en compte lorsque l'exposition est évaluée par des mesures biologiques

Bilan des études sur l'association entre exposition aux pesticides et la grossesse, le développement de l'enfant

Effets	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Grossesse et développement de l'enfant (exposition prénatale)		
Malformations congénitales, morts fœtales	Exposition professionnelle Exposition résidentielle (proximité, usages domestiques)	++ +
Croissance fœtale	Exposition résidentielle	+
Neurodéveloppement	Exposition professionnelle Exposition résidentielle (proximité, usages domestiques, alimentation)	± ++
Croissance pondérale	Exposition par voie alimentaire	++
Leucémies	Exposition professionnelle Exposition résidentielle	++ ++
Tumeurs cérébrales	Exposition professionnelle	++

- ☛ Certaines familles chimiques de pesticides ont été plus particulièrement étudiées: organochlorés, organophosphorés, triazines

Fertilité

Fertilité

Exposition aux pesticides

- ☛ Très grande majorité des études sur la fertilité masculine
- ☛ En milieu professionnel, les effets de certains pesticides sur la fertilité masculine sont:
 - avéré: DBCP dibromochloropropane
 - suspectés: dibromure d'éthylène, chlordécone, chlordanes, DDT,..
 - tous ces pesticides sont actuellement interdits
- ☛ Pour de nombreux autres pesticides, en milieu professionnel ou en population générale : conclusions encore trop contradictoires ou inconsistantes
- ☛ Les effets des pesticides sur la fertilité féminine : encore mal connus car peu étudiés

Exposition de la population française à des substances actives

Substances interdites et imprégnation des populations

- **En France, l'étude de biosurveillance des populations de l'InVS retrouve**
 - des traces de DDT et DDE (=substance persistante) chez la quasi totalité des sujets (probablement contamination via l'alimentation)
 - du lindane chez 7% des sujets de l'étude
- **En Guadeloupe, le chlordécone, est retrouvé très fréquemment dans les échantillons biologiques de l'ensemble de la population (jusqu'à 90%)**
- **En Bretagne, dans l'étude Pélagie qui mesure le niveau d'imprégnation des femmes enceintes, des traces d'atrazine sont retrouvées chez 5% des femmes**

Mécanismes de toxicité des pesticides

- **Dérégulation de la prolifération cellulaire**
(cancer)
- **Augmentation de la mort cellulaire**
(maladies neuro-dégénératives)
- **Rôle du Stress oxydant** (cancers et maladies neuro-dégénératives).

Substances actives interdites en France

Substances actives	Année d'interdiction en Europe	CIRC	Présomption d'un lien	Hypothèse mécanistique compatible
Organochlorés (Insecticide)				
Lindane (γ HCH)	2002/ 2004/ 2006/2007	2B ^d	LNH (++) Leucémie (+)	Oui (++) Oui (++)
DDT/DDE	1978	2B	LNH (++) Croissance pondérale enfant (++) Cancer testicule (+) Neurodéveloppement enfant (\pm) Atteintes spermatiques (+)	Oui (+) ? ? ? ?
Chlordécone	1993 (France)	2B	Cancer prostate (++) Atteintes spermatiques (+) Neurodéveloppement enfant (+)	Oui (+) ? ?
Organophosphorés (Insecticide)				
Malathion	2008	3	LNH (++) Leucémie (+) Neurodéveloppement enfant (+) Atteintes spermatiques (+)	Oui (+) Oui (+) ? ?
Triazines (Herbicide)				
Atrazine	2005	3	LNH (\pm) Croissance fœtale (+)	Oui (+) ?
Pyréthrinoïdes (Insecticide)				
Perméthrine	2002	3	Cancer prostate (+)	Oui (+)
Autres familles				
Paraquat (Herbicide)	2007		Parkinson (+)	Oui (++)
Roténone (Insecticide)	2011		Parkinson (+)	Oui (++)
Alachlore (Herbicide)	2008		Leucémie (+)	Oui (++)

présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (\pm)

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

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

La question des mélanges de pesticides et des faibles doses

Effets des mélanges

☛ Toxicocinétiques

- un produit peut affecter le devenir et la cinétique d'autres composés, et perturber son absorption, sa distribution, son métabolisme ou son élimination

☛ Pharmacologiques

- un composé peut modifier l'activité biologique d'autres composés, via différents processus (cyto/géno-toxicité, signalisation croisée, récepteurs nucléaires...)

☛ Effets potentiels

- Quatre types d'effets potentiels : Additivité, Synergie, Potentialisation, Antagonisme

Recommendations

Recommandations

- **Améliorer les connaissances sur l'exposition des populations**
- ✓ **Organiser le recueil des données d'usage des pesticides en milieu agricole**
- ✓ **Documenter les niveaux d'exposition dans l'ensemble des contextes professionnels utilisant les pesticides**
- ✓ **Disposer de données d'expositions des professionnels tout au long de la vie**
- ✓ **Documenter les niveaux et les sources d'exposition de la population générale dans les différents environnements de la vie**
- ✓ **Disposer d'un recueil de notifications d'intoxications aiguës aux pesticides**
- ✓ **Fournir les moyens nécessaires à l'analyse de pesticides dans les milieux biologiques et en métrologie externe**
- ✓ **Accéder aux compositions des produits commerciaux**

Recommandations

- **Rechercher le lien entre exposition et pathologies**
- ✓ **Poursuivre les travaux sur l'impact sanitaire d'une exposition aux pesticides utilisés en France (fongicides, substances, mélanges) en milieu professionnel**
- ✓ **Mieux comprendre l'effet de l'exposition aux pesticides dans les populations vulnérables (antécédents familiaux, allergies, polymorphismes génétiques)**
- ✓ **Prendre en considération l'exposition aux pesticides pendant les périodes de vulnérabilité (grossesse)**
- ✓ **Favoriser une recherche intégrant plusieurs approches (articulation entre approche épidémiologique et mécanistique)**
- ✓ **Approfondir les connaissances sur la toxicité des mélanges et des faibles doses**

Merci



Johan Spinosi⁽¹⁾⁽²⁾, *Membre du groupe d'experts*

(1) Institut de veille sanitaire, Département santé travail, St Maurice, France



(2) Université Claude Bernard Lyon 1 – Umrestte, Lyon, France

Conseil Consommateurs Aprifel - 5 avril 2016 - Paris