

Pesticides et effets sur la santé: Nouvelles données Expertise Collective INSERM

Isabelle Baldi

12 octobre 2021



Pesticides : le gouvernement va proposer une distance minimale de 5 à 10 mètres



Quelles régions de France sont les plus exposées aux pesticides les plus toxiques ?

Le Monde



L'agriculture bio utilise-t-elle des pesticides

l'Opinion

Pesticides SDHi : la controverse révèle le hiatus entre science réglementaire et académique

Le Monde

Pesticides. Les pisseurs involontaires de glyphosate passent à l'action

Le Télégramme

« Le choix des mots est affaire sérieuse.
Il signale toujours une certaine forme d'adoption –
ou de refus – des choses, d'intelligence ou de
mésintelligence de la réalité. » C Rosset (le choix des
mots)



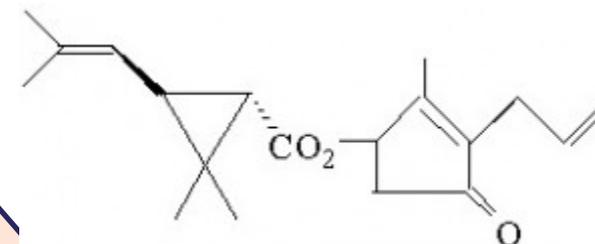
Pesti - cide

- **Définitions réglementaires/ Europe**
 - **Produits phytopharmaceutiques** (CE 91/414 - 1107/2009)
 - **Biocides** (CE 98/8)
 - Pesticides à usages non agricoles
 - Désinfectants, produits protection (bois,...), antiparasitaires...
 - **Produits vétérinaires**
 - **Médicaments humains**
- **Produits phytosanitaires, produits de santé des plantes....**



CuSO4

herbicides,
fongicides,
insecticides...



esbiothrine

familles N>100

substances actives N>1000

spécialités commerciales N>10 000

- * Inhibition AchE
- * Respiration cellulaire
- * Synthèse des acides nucléiques ou des protéines

- * Mitose, division cellulaire
- * Synthèse des Lipides
-
- + Modes d'action inconnus

- **Des utilisations très anciennes**

- Substances inorganiques depuis plusieurs siècles
- Organiques depuis plus de 60 ans



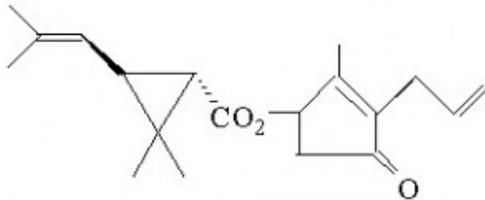
- **Identification de risques**

- Premières études de santé : il y a près de 40 ans
- Etats-Unis, Pays Scandinaves
- Pas seulement des effets court terme
- Pas seulement pour des opérations de traitement

- **Réglementations diverses et successives**

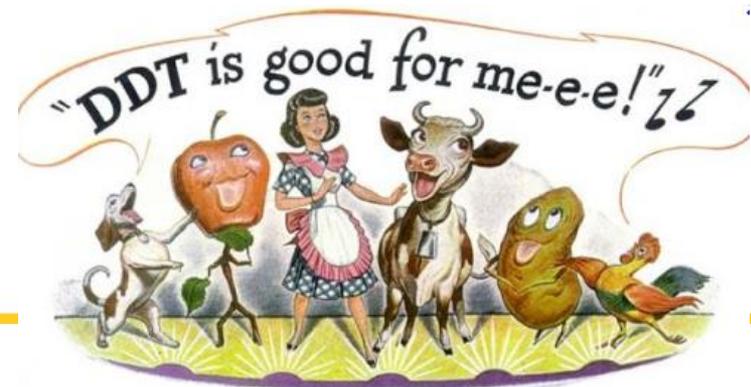
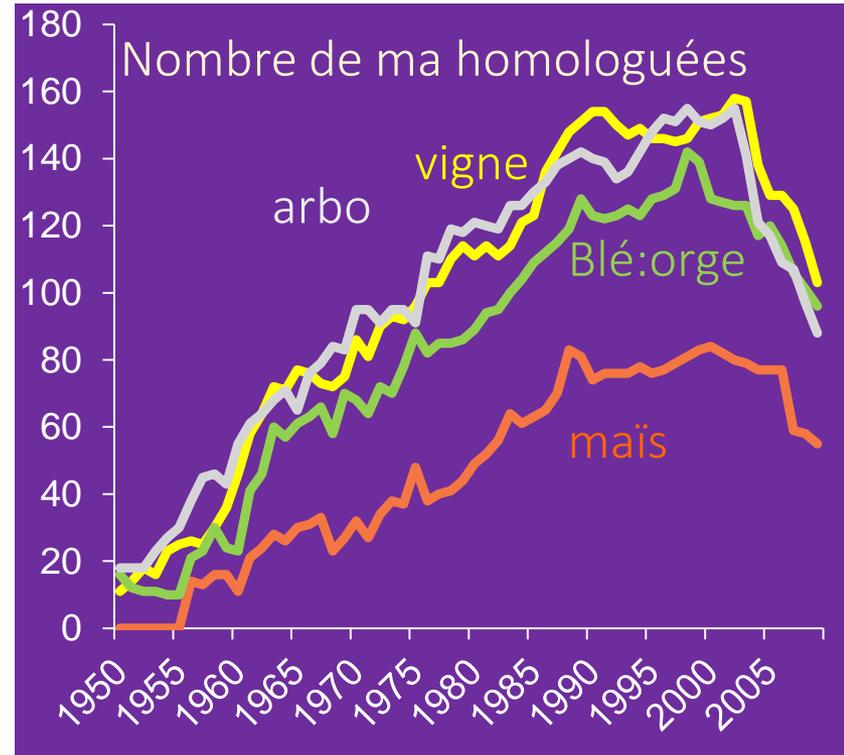
- Phytopharmaceutiques, biocides, médicaments vétérinaires, médicaments à usages humains

- **Les quantités utilisées**
 - X2 tous les 10 ans 1945-1985
 - 80 000 tonnes par an (France : 1^{er} rang européen)
- **La diversité des molécules et modes d'action**



CuSO₄

- **L'image des pesticides**
 - Produits phytosanitaires !
 - Produits de santé des plantes !





Expertise collective Inserm

Pesticides et effets sur la santé

Nouvelles données

Septembre 2021



Isabelle BALDI

Inserm U 1219 Bordeaux

Jérémie BOTTON

Epi-Phare ANSM-Cnam, Saint-Denis

Cécile CHEVRIER

Inserm U 1085, Rennes

Xavier COUMOUL

et **Sylvie BORTOLI** (experte invitée)

UMR-S 1124, Paris

Alexis ELBAZ

Inserm U 1018, Villejuif

Stéphanie GOUJON

UMRS-1153, Villejuif

Jean Noël JOUZEL

Centre de sociologie des organisations, Paris

Alain MONNEREAU

Centre de recherche Inserm U 1219, Bordeaux

Luc MULTIGNER

Inserm U 1085, Rennes

Bernard SALLES

UMR 1331 INRAE/INP/UPS, Toulouse

Valérie SIROUX

Inserm U 1209, Cnrs UMR 5309 Grenoble

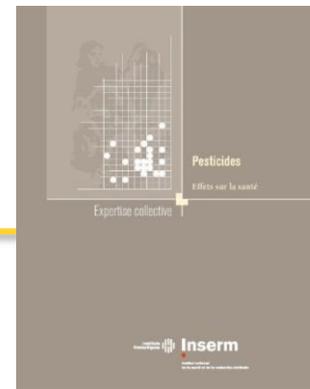
Johan SPINOSI

Santé publique France

Expertise Collective INSERM : la démarche

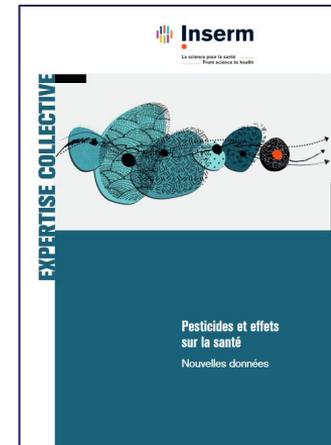
- Apporter un **éclairage scientifique** utile à la **décision en santé publique**
- **Analyse critique de la littérature** par un groupe d'experts
 - épidémiologie, expologie, toxicologie
- Lien entre **l'exposition professionnelle aux pesticides** et la survenue de **pathologies chroniques**
- Evaluer les effets sanitaires d'une exposition précoce chez le **foetus et le jeune enfant**
- Si possible, Identifier des **familles ou substances actives** pouvant être impliquées d'après les études disponibles

Contexte



- Suite de l'expertise publiée en 2013
- Saisine en avril 2018 pour une actualisation par 5 commanditaires
 - Direction Générale du Travail
 - Direction Générale de la prévention des risques
 - Direction Générale de la Santé
 - Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation
 - Secrétariat Général du ministère de l'agriculture et de l'alimentation
- **Plus de 5000 documents intégrés dans l'analyse**
- **3 ans de travail**

<https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-effets-sur-sante/>



<https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>

Contenu de l'expertise

La nouvelle expertise collective portait sur :

- **des pathologies qui n'avaient pas pu être investiguées** dans l'expertise de 2013

en ciblant plus particulièrement **les populations vulnérables** dont les enfants et femmes enceintes ainsi que les riverains de zones agricoles.

- **le glyphosate** pour les professionnels exposés, les populations riveraines et les consommateurs
- **la chlordécone** pour l'ensemble des expositions et des effets
- **les fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase**

Le niveau de présomption du lien

Présomption de lien

Grandes lignes (idem 2013)

Association statistiquement significative montrée par

++	FORTE	une méta-analyse de bonne qualité OU plusieurs études de bonne qualité et d'équipes différentes
+	MOYENNE	au moins une étude de bonne qualité
±	FAIBLE	<i>les études ne sont pas de qualité suffisante OU sont incohérentes entre elles OU n'ont pas la puissance statistique suffisante pour permettre de conclure à l'existence d'une association</i>



La présomption d'un lien \neq preuve d'un lien de causalité

Les domaines de santé couverts + *Expositions + Sociologie*

Maladies Neurologiques

Développement
neuropsychologique

Troubles
cognitifs

Troubles anxio-dépressifs

Maladie de
Parkinson

Maladie
d'Alzheimer

Sclérose Latérale
Amyotrophique

Santé
respiratoire

Endométriose

Cancers

Hémopathies

Sarcomes

Rein et vessie

Prostate

Sein

Système nerveux
central

Poumon *

Cohorte
Agrican *

Pathologies
thyroïdiennes

Conclusions de l'expertise collective de 2013



Forte

LMNH

Myélome multiple

K prostate

Parkinson



Moyenne

Leucémies

Alzheimer

Anxiété/dépression

Morts Fœtales



Faible

Hodgkin

K testicule

T cérébrales

Mélanome

Sclérose Latérale

Amyotrophique

ENFANTS

Malfo. Congénitales

Leucémie enfant

T cérébrales enfant

Neurodéveloppement

Conclusions de l'expertise collective de 2021

Adulte



Forte

LMNH

Myélome multiple

K prostate

Parkinson

↑ Troubles cognitifs

N BPCO, Bronchite

Chro.



Moyenne

Leucémies

↑ T cérébrales

N Sein (*DDT enfance*)

N Rein et Vessie

N Sarcomes Tissus Mous

Alzheimer

↑ Anxiété/dépression

N Pathologies Thyroïdiennes

N Asthme, sifflements, fonction



Faible

Hodgkin

K testicule

Mélanome

Sclérose Latérale

Amyotrophique

Conclusions de l'expertise collective de 2021

Enfant



Forte

Leucémie (mère)

Tumeurs cérébrales

N Tr comportement de type
internalisé (PYR)

N Altérations capacités motrices,
cognitives et sensorielles (pro)

Malformations Congénitales



Moyenne

Leucémie (père-préconception)

N Tr spectre autistique (OP)

N Altérations capacités motrices,
cognitives et sensorielles (env)

Morts Foetales

Présomption Forte - Adulte

Lymphome Malin non Hodgkinien

○ Expertise de 2013

- Difficultés à analyser des substances actives
- AHS: lindane, DDT, terbufos, diazinon, malathion, butilate, 2,4-D, glyphosate

○ Depuis 2013

- 13 méta-analyses dont 10 sur des matières actives spécifiques
- Données principalement chez les agriculteurs
- Données mécanistiques
 - Génotoxicité
 - Production d'espèces réactives de l'oxygène
 - Immunomodulation
 - Perturbation endocrinienne....

++	+	+/-
Lindane	HCH	Dicamba
DDT	Chlordane	
O. Phosphorés	Terbufos	
Diazinon	Carbamates	
Malathion	Butilate	
	Triazines	
	2,4-D	
	Glyphosate	

Présomption Forte - Adulte

Myélome multiple

○ Expertise de 2013

- Elévation chez les agriculteurs et applicateurs: pas de conclusion par matière active

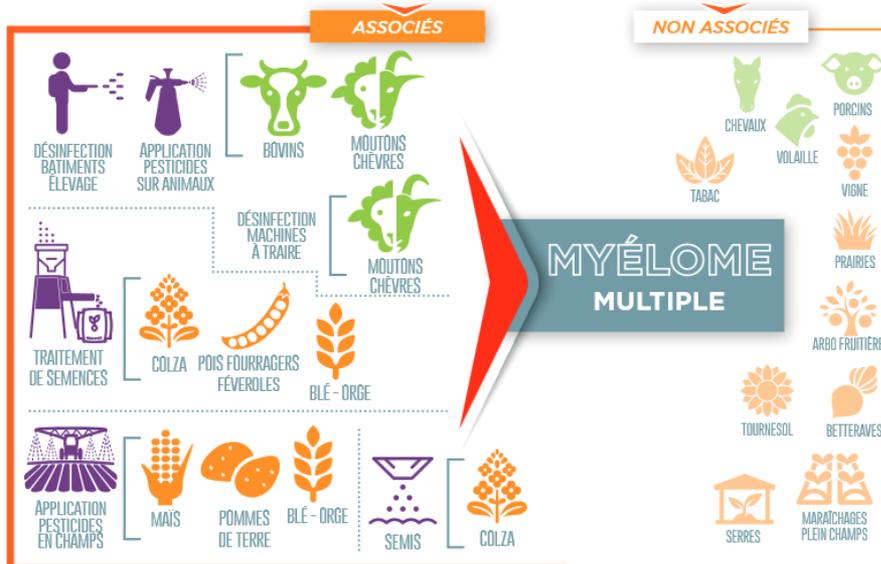
○ Depuis 2013

- 5 méta-analyses dont 3 sur des pesticides spécifiques



MYÉLOMES MULTIPLES

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...



+	+/-
Permethrine	DDT
	Carbaryl
	Glyphosate
	Captane

Tual S et al. Occupational Exposure to Pesticides and Multiple Myeloma in the AGRICAN Cohort." *Cancer Causes & Control*: 2019, 30: 1243-1250

Présomption Forte - Adulte

Prostate

○ Expertise de 2013

- élévation du risque pour les professionnels
 - sans distinction de famille chimique ou de substance active
 - agriculteurs, applicateurs, ouvriers industrie de production

○ Depuis 2013

- Pas de nouvelle conclusion sur les substances
 - Dans AHS confirmation d'un lien avec le fonofos
 - Lien avec OP pour les formes agressives
 - Rôle des antécédents familiaux
- Données mécanistiques
 - Régulation hormonale
 - Autres molécules: paraquat, glyphosate, cyperméthrine, 2,4-D, atrazine, benomyl, vinclozoline, prochloraze, chlorpyrifos-méthyl, cyprodinil, fenhexamide, fludioxonil...

++	+
Chlordecone	Aldrine
	DDE
	Coumaphos
	Fonofos
	Malathion
	Terbufos

Présomption Forte - Adulte

Maladie de Parkinson

○ Expertise de 2013

- Elévation du risque pour les professionnels
 - Difficile de conclure sur des pesticides spécifiques, lien avec herbicides et insecticides

○ Depuis 2013

▪ D'autres études concordantes

- Des méta-analyses sur le Paraquat
- Des études environnementales qui montrent des associations

-  Associations mises en évidence .Exposition:  PESTIMAT

▪ Données mécanistiques

- Stress oxydant
- Dysfonctionnement mitochondrial
- Apoptose...
- Autres molécules: 2,4-D, benomyl, OP...

++	+	+/-
Organochlorés	Paraquat	Mancopper
	Rotenone	Zinebe
		Zirame

Présomption Forte - Adulte

Troubles cognitifs



- **Expertise de 2013**

- Effets démontrés dans les suites d'intoxications aiguës (Organophosphorés++)
- Une quarantaine d'études portant sur les effets chroniques

- **Depuis 2013**

- Une quinzaine d'études originales et 2 méta-analyses
 - Exploration d'autres pesticides: pyréthrinoïdes, organochlorés
 - Analyse du risque en population générale (Niveau de présomption moyen)
 - Atteintes de l'attention, capacités visuo-motrices, abstraction verbale, perception
 - Possibles interférences avec les neuromédiateurs

- **Lien avec la Maladie d'Alzheimer?**

- Prédiction de la survenue de démence
- Alzheimer: présomption moyenne

Présomption Forte - Adulte

BPCO et Bronchite Chronique

Nouveau

- **Une centaine d'articles sur la santé respiratoire**
 - Essentiellement en milieu professionnel
 - Près de la moitié depuis 2014
 - Une diversité de troubles: symptômes, asthme, BPCO, bronchite chronique
- **BPCO et bronchite chronique**
 - Une méta-analyse sur 9 cohortes
OR=1,33 [1,21-1,47]
 - Des données mécanistiques
 - Stress oxydant
 - Mitotoxicité
 - Immunomodulation
 - Inhibition AchE

+/-	
Heptachlore	Parathion
DDT	Carbaryl
HCH	Permethrine
Coumaphos	Phénoxyherbicides
Diazinon	2,4,5-T
Dichlorvos	Chlorimuron ethyl
Malathion	Paraquat

Focus sur des matières actives spécifiques

○ Chlordécone

- Confirmation des données synthétisées en 2013 : **Présomption Forte**
- Etude publiée en 2019 : excès de risque de la récurrence biologique de la maladie après prostatectomie radicale chez les personnes exposées
- Mécanistique: promotion tumorale. Relation causale vraisemblable

○ Glyphosate

- Expertise de 2013 : Une seule étude : élévation du risque de leucémies (AHS)
 - LMNH **Présomption moyenne** pour les professionnels exposés et agriculteurs
- Depuis 2013:
 - Hémopathies (MM, LLC, leucémie) : **Présomption Faible**
 - Santé respiratoire: **Présomption Faible**
 - Troubles neuro, maladies rénales, malformations congénitales... ?
 - Mécanismes: dommages génotoxiques, induction de stress oxydant, perturbation endocrinienne, toxicité mitochondriale, perturbation du microbiote...

Focus sur des matières actives spécifiques

- **Fongicides inhibiteurs de la Succinate Deshydrogénase (SDHi)**
 - Mécanisme toxicologique
 - Perturbation du fonctionnement mitochondrial (respiration cellulaire)
 - Accumulation du succinate: dérégulation de l'homéostasie, stress oxydant, modifications épigénétiques...
 - Extrapolation inter-espèces?
 - Pas de données épidémiologiques sur la santé des agriculteurs ou de la population générale
 - ELFE: pas de lien entre l'exposition au boscalid pendant la grossesse et la croissance intra-utérine
 - Analyse de la littérature en considérant des proxys (traitement de semences)
 - Pas de signal en faveur d'un sur-risque

Conclusions de l'expertise 2021

- Préoccupation sociétale importante
 - justifiée par l'exposition aux pesticides, en particulier en milieu professionnel
- Maladie de Parkinson et LMNH (y compris myélomes)
 - déjà inscrits dans les tableaux des maladies professionnelles du régime agricole

Régime agricole tableau 58

Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1)

Date de création : Décret du 4 mai 2012 | Dernière mise à jour : Décret du 10 septembre 2020

DÉLAI DE PRISE EN CHARGE

7 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)

Régime agricole tableau 59

Hémopathies malignes provoquées par les pesticides

Date de création : Décret du 5 juin 2015 | Dernière mise à jour : Décret du 11 avril 2019

LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES

- Autres pathologies avec le même niveau de preuve
 - Cancer de la prostate, BPCO/bronchite chronique, Troubles cognitifs chez l'adulte

Recommandations (expertise collective 2013)

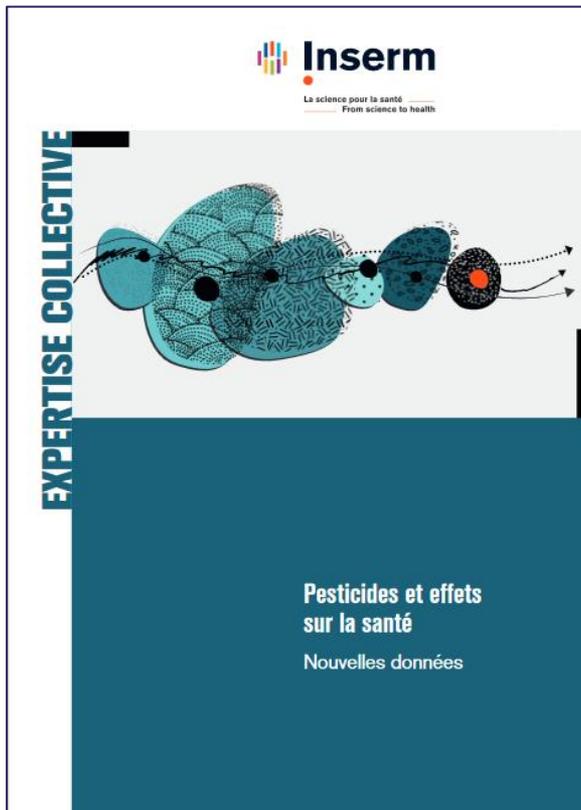
1. Améliorer les connaissances sur l'exposition des populations

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

Recommandations (expertise collective 2013)

2. Rechercher le lien entre exposition et pathologies

- Rechercher l'impact d'une exposition professionnelle aux pesticides dans la survenue de certaines pathologies
- Mieux comprendre l'effet des expositions dans des populations vulnérables
- Prendre en considération l'exposition pendant les périodes de vulnérabilité
- Développer l'articulation entre approche épidémiologique et mécanistique
- Approfondir les connaissances sur la toxicité des pesticides en mélange
- Favoriser une recherche intégrant plusieurs approches



Document intégral 1009 p Synthèse 132 p

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives>

BORDEAUX POPULATION HEALTH

Research
Center - U1219

EPICENE / Epidemiology
of cancer and environmental
exposures



Merci de votre
attention