



Institut National de Médecine Agricole

14 rue Auguste Comte - 37000 TOURS
☎ 02 47 66 61 07 - 📠 02 47 66 08 28
✉ contact@inma.fr - <http://www.inma.fr>

Siège social :
INMA - Faculté de Médecine
2 bis bd Tonnellé - 37032 Tours cedex

XXXIII^e SYMPOSIUM

EFFETS À LONG TERME DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES

Vendredi 8 septembre 2006

Faculté de Médecine - Tours

XXXIIIe Symposium de l'Institut National de Médecine Agricole

Vendredi 8 septembre 2006

Effets à long terme des produits phytosanitaires

Sous le Haut Patronage du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche

Modérateur :

*Docteur Jean-Luc Dupupet, Médecin conseiller technique à l'Echelon National de Santé au travail,
Caisse Centrale de Mutualité Sociale Agricole, Bagnolet*

Introduction

Professeur Patrick Choutet, Président de l'INMA

Méthode d'études prédictives des effets à long terme : intérêts et limites

Professeur Daniel Marzin, Institut Pasteur de Lille, Université Lille 2

Exposition aux produits phytosanitaires

Docteur Isabelle Baldi, Laboratoire Santé Travail Environnement EA3672, ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux 2

Approche épidémiologique appliquée au domaine des cancers

Docteur Pierre Lebailly, Chercheur, GRECAN (Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer EA1772 Université de Caen – Basse-Normandie), Centre de lutte contre le cancer François Baclesse, Caen

Maladies neurodégénératives et exposition aux produits phytosanitaires

Docteur Alexis Elbaz, Epidémiologiste, INSERM Unité 708, Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Modérateur :

*Docteur Robert Garnier, Maître de conférence, Praticien hospitalier, Centre Antipoisons,
Hôpital Fernand Widal, Paris*

Risques pour la reproduction

Docteur Christine Lorente, Epidémiologiste, Département Santé Environnement, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice

Risques pour la fertilité. Certitude et interrogations

Docteur Luc Multigner, Epidémiologiste, Chercheur, INSERM Unité 625, Rennes

Effets hématologiques et exposition aux produits phytosanitaires

Docteur Catherine Nisse, Maître de conférence, Praticien hospitalier, Service de Pathologies Professionnelles et Environnement, Université Lille 2

Le point de vue des industriels de la protection des plantes

Monsieur Philippe Michel, Responsable des affaires techniques et réglementaires, Union des Industries de la Protection des Plantes (UIPP)

Le point de vue des agriculteurs

Un représentant des Jeunes Agriculteurs

Sommaire

Méthode d'études prédictives des effets à long terme : intérêts et limites	I
Professeur Daniel Marzin, Institut Pasteur de Lille, Université Lille 2	
Exposition aux produits phytosanitaires	II
Docteur Isabelle Baldi, Laboratoire Santé Travail Environnement EA3672, ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux 2	
Approche épidémiologique appliquée au domaine des cancers	III
Docteur Pierre Lebailly, Chercheur, GRECAN (Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer EA1772 Université de Caen – Basse-Normandie), Centre de lutte contre le cancer François Baclesse, Caen	
Maladies neurodégénératives et exposition aux produits phytosanitaires	IV
Docteur Alexis Elbaz, Epidémiologiste, INSERM Unité 708, Hôpital de la Salpêtrière, Paris	
Risques pour la reproduction	V
Docteur Christine Lorente, Epidémiologiste, Département Santé Environnement, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice	
Risques pour la fertilité. Certitude et interrogations	VI
Docteur Luc Multigner, Epidémiologiste, Chercheur, INSERM Unité 625, Rennes	
Effets hématologiques et exposition aux produits phytosanitaires	VII
Docteur Catherine Nisse, Maître de conférence, Praticien hospitalier, Service de Pathologies Professionnelles et Environnement, Université Lille 2	
Le point de vue des industriels de la protection des plantes	VIII
Monsieur Philippe Michel, Responsable des affaires techniques et réglementaires, Union des Industries de la Protection des Plantes (UIPP)	
Le point de vue des agriculteurs	IX
Un représentant des Jeunes Agriculteurs	



Méthode d'études prédictives des effets à long terme : intérêts et limites

**Professeur Daniel Marzin,
Institut Pasteur de Lille, Université Lille 2**

L'évaluation des risques à long terme des produits phytosanitaires est réalisée dans le cadre de la directive européenne 91/414 qui détermine les types d'études à réaliser sur les matières actives constituant les préparations phytopharmaceutiques et sur ces préparations elles mêmes.

Les effets envisagés sont les effets toxiques chroniques au niveau des systèmes et des organes, les effets cancérigènes et mutagènes et les effets toxiques vis à vis des fonctions de reproduction. Les études nécessaires pour évaluer les effets toxiques de système et d'organes reposent sur des études de métabolisme qui, dans une révision de la directive, doivent devenir plus importantes, des études à moyen et à long terme dans au moins 2 espèces animales pertinentes, allant jusqu'à 2 ans de traitement. Des études de neurotoxicité permettent de déterminer spécifiquement ce type d'effet, pour certaines classes de produits mais aussi des risques possibles pour la descendance.

Les études de cancérogenèse reposent sur des études par administration pendant la vie durant chez deux espèces de rongeurs, tandis que les études de mutagenèse permettent de déterminer les mécanismes de la cancérogenèse (épigénétique ou génotoxique) et de déterminer l'existence ou non de seuil sans effet.

Les études de toxicité vis à vis des fonctions de reproduction permettent de mettre en évidence des effets, réversibles ou non, sur la fertilité, les effets tératogènes et embryo-foetotoxiques et les effets sur la descendance de parents exposés ou les effets sur les petits exposés à travers de la lactation et au cours des premiers jours de la vie.

Une évaluation de l'extrapolation à l'homme des effets observés chez l'animal doit être réalisée, pour cela des études mécanistiques mettant en jeu des méthodes *in vitro* et *in vivo* permettent d'affiner l'évaluation du risque pour l'homme.

Les études sur les préparations sont généralement des études à court terme mais des études à plus long terme peuvent être déclenchées en fonction du résultat de ces études, des formulants ou des associations de matières actives.

Des études sur des métabolites formés dans l'environnement ou dans le métabolisme de la plantes ou des animaux consommés, sur des impuretés ou des produits de dégradations sont également réalisées à chaque fois que ces études s'avèrent nécessaires.

L'ensemble de ces données permettent de déterminer, en fonction des doses sans effet, des niveaux d'exposition prévisibles des applicateurs, des personnes présentes sur les lieux des traitements et des travailleurs entrant dans les champs traités, si la matière active est acceptable ou non pour l'application envisagée et, si oui, de fixer des niveaux de doses acceptables pour ces différents types de populations et si nécessaire d'en fixer les conditions d'utilisation en terme de doses, de type de cultures traitées, de matériel utilisé et de protections individuelles à porter au moment de l'application ou de l'entrée dans les champs traités.

Ces données permettent également de réaliser l'évaluation des risques à long terme pour les différentes classes de consommateurs d'aliments exposés à ces produits en fixant des doses journalières acceptables et des limites maximales de résidus ainsi que des délais avant récoltes prenant en compte les pratiques agricoles.

Notes



Exposition aux produits phytosanitaires

Docteur Isabelle Baldi,
Laboratoire Santé Travail Environnement EA3672, ISPED,
Université Victor Segalen, Bordeaux 2

Un nombre important d'études épidémiologiques, principalement menées en Amérique du Nord ou en Europe du Nord, ont retrouvé un lien entre l'activité professionnelle agricole et le développement de pathologies chroniques, notamment dans le domaine des cancers, des pathologies neurologiques et des troubles de la reproduction et du développement. L'exposition professionnelle, présente ou passée aux pesticides concerne en France une population très nombreuse, dépassant deux millions de personnes d'après le recensement agricole de 2000. Le nombre de personnes concernées par des expositions environnementales (loisirs, jardinage, usage domestique) est encore plus important.

Cependant l'étude du rôle des pesticides dans la survenue des pathologies chroniques se heurte à un certain nombre de difficultés méthodologiques, expliquant certainement les contradictions entre les résultats des études existantes, et le faible nombre de conclusions statistiquement significatives. Parmi ces difficultés, la reconstitution rétrospective des expositions des individus aux pesticides occupe un rôle de premier plan. La complexité de cette démarche s'explique par un ensemble de caractéristiques des produits pesticides :

- i) leur grande diversité (plus de 900 matières actives homologuées un jour en France, commercialisées dans plus de 9000 produits différents),
- ii) la variabilité de leur toxicité potentielle,
- iii) l'hétérogénéité des activités et pratiques agricoles,
- iv) la multiplicité des associations de matières actives, d'adjuvants, d'impuretés de fabrication... Ainsi, un agriculteur en polyculture peut utiliser dans une même année plusieurs dizaines de produits commerciaux différents, représentant deux à trois fois plus de matières actives différentes. Ce nombre ne fait évidemment que croître lorsqu'on considère l'ensemble de sa vie professionnelle.

Les pesticides, principalement de nature minérale jusque dans les années 1950, ont connu à partir du développement de la chimie organique une progression majeure du tonnage utilisé ainsi qu'une forte diversification dans la nature de produits. Les données de tonnages de pesticides à usage agricole utilisés en France ne sont disponibles qu'à partir des années 1970 (Figure 1), et témoignent cependant de cette progression qui place aujourd'hui la France au second rang mondial derrière les Etats-Unis. La Figure 2 présente une estimation de l'évolution du nombre de matières actives pesticides homologuées en viticulture en Gironde depuis les années 1950.

Figure 1 : Evolution du tonnage de matières actives pesticides utilisées en France depuis les années 1970

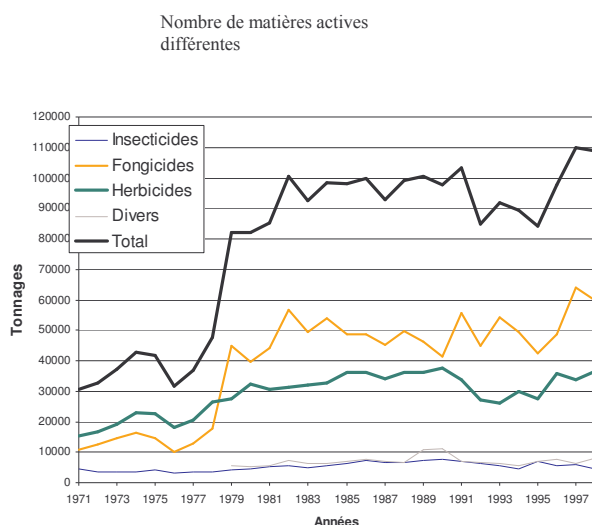
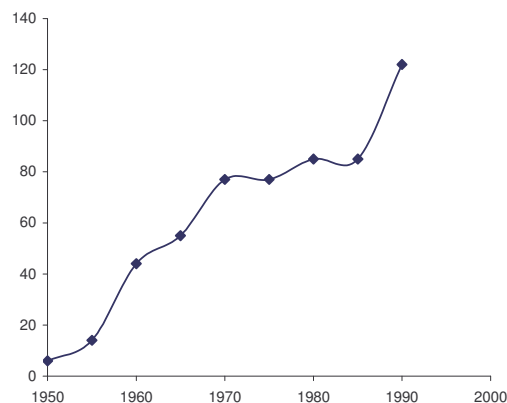


Figure 2 : Estimation de l'évolution du nombre de matières actives pesticides homologués en viticulture en Girondo depuis les années 1950



Ainsi, dans le domaine de la mesure de l'exposition professionnelle aux pesticides en milieu agricole, l'état des connaissances actuelles laisse apparaître deux lacunes importantes :

- Sur le plan quantitatif :

Très peu d'études ont été aujourd'hui développées pour connaître les niveaux d'exposition réels des populations agricoles lors des traitements ou lors du contact avec les cultures traitées. La quantification de l'exposition a le plus souvent été limitée dans les études épidémiologiques existantes à des indicateurs rudimentaires telles que la durée des traitements ou la surface de l'exploitation, dont la corrélation avec le niveau d'exposition n'est pas à ce jour démontrée.

Quelques modèles, employés dans les dossiers d'homologation de nouvelles molécules mises sur le marché, sont utilisés pour évaluer l'exposition des utilisateurs (UK-POEM, EUROPOEM, modèle allemand, ...). Cependant ces modèles ne rendent pas nécessairement compte de l'ensemble des pratiques agricoles (en particulier de la formulation ou de la dose de produits déjà commercialisés) et n'ont pas encore été utilisés dans le cadre d'études épidémiologiques.

C'est pourquoi l'étude PESTEXPO a été développée, visant à apprécier les niveaux d'exposition aux pesticides dans le contexte agricole français, principalement dans le contexte des grandes cultures (céréales) et de la viticulture. Ce projet a d'ores et déjà conduit au recueil de plus de 5000 mesures de contamination externe et doit servir à élaborer des index d'exposition aux pesticides utilisables dans les études épidémiologiques portant sur le milieu agricole.

- Sur le plan qualitatif :

Il n'existe pas aujourd'hui de statistiques à une échelle géographique fine concernant la nature des produits pesticides utilisés en France. Ce manque vaut pour les années les plus anciennes comme pour les années récentes. Ainsi, il n'a pas été gardé de mémoire «organisée» de l'utilisation de ces produits au cours du temps.

Compte-tenu de l'immense diversité des produits, la reconstitution de l'utilisation des pesticides au travers de la seule déclaration des individus ne saurait être exhaustive et présente des biais, en particulier de mémorisation. Ceci a été démontré par certains travaux méthodologiques aux Etats-Unis. C'est pourquoi quelques équipes ont proposé le développement de matrices visant à reconstituer l'historique d'utilisation des produits pour mesurer les expositions indépendamment de la mémoire des individus. Ainsi des efforts spécifiques sont actuellement développés pour établir une matrice activité agricole exposition (projet PESTIMAT) reconstituant la fréquence, la probabilité et l'intensité des expositions aux pesticides dans divers contextes agricoles français depuis les années 50.

Il apparaît aujourd'hui essentiel d'intensifier l'effort de caractérisation des expositions aux pesticides en milieu agricole, de manière aussi précise que possible, afin de permettre la progression des connaissances sur les risques pour la santé et aussi de fournir des éléments objectifs aidant la prévention et la réglementation.

Notes



Approche épidémiologique appliquée au domaine des cancers

Docteur Pierre Lebailly,

Chercheur, GRECAN (Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer EA1772
Université de Caen – Basse-Normandie), Centre de lutte contre le cancer François
Baclesse, Caen

Les principaux effets sur la santé des expositions professionnelles en population agricole ont été initialement étudiés au travers :

- i) de l'analyse des causes de décès (certificats de décès ou cohortes historiques) et
- ii) par des études essentiellement de type cas-témoins, menées en population générale, portant spécifiquement sur les pathologies tumorales mais aussi sur des troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson ou encore sur des troubles de la reproduction.

Les données épidémiologiques sur le risque de cancer en agriculture disponibles à ce jour sont très majoritairement issues d'études nord-américaines (Etats-Unis et Canada). Les données européennes concernent surtout les pays scandinaves et l'Italie. Historiquement (dès 1968), une des premières études menée en Amérique du Nord sur le sujet concernait le risque de mortalité par leucémie ou lymphome chez les agriculteurs. Depuis cette date, diverses analyses basées sur des statistiques de décès ont permis de comparer la mortalité par cancer des agriculteurs à celle d'autres groupes professionnels.

De manière presque constante, la mortalité globale et la mortalité cancéreuse tous sites confondus apparaissaient moindres chez les agriculteurs. Les analyses par localisations tumorales attribueraient principalement ce déficit à une moindre fréquence des cancers reliés au tabagisme (cancers du poumon et de la vessie en particulier), en raison vraisemblablement d'un plus faible tabagisme de cette population. Par contre, le risque de développer certaines localisations de cancers apparaît plus fréquent parmi les agriculteurs. De nombreuses études ont ainsi retrouvé un excès de cancers des lèvres, d'hémopathies malignes (leucémies, lymphomes malins, myélomes,...), de sarcomes des tissus mous, de cancers de la prostate, de cancers gastriques et de cancers cérébraux.

Les études épidémiologiques recherchant les facteurs pouvant expliquer l'association entre activité agricole et risque de cancer se sont essentiellement intéressées à l'exposition professionnelle aux pesticides. L'étude du lien entre exposition aux pesticides et cancers a également concerné d'autres populations potentiellement exposées à ces produits comme les jardiniers, les travailleurs de minoteries, d'unités de production de pesticides, etc...

D'autres facteurs environnementaux propres au milieu agricole ont également été suspectés comme facteurs de risque potentiels pouvant expliquer l'excès de certains cancers. Des activités professionnelles en milieu agricole conduisent à des expositions à des pesticides mais aussi à des huiles et fuels, à des solvants, des peintures, des fumées, des poussières organiques et inorganiques, au soleil ou à des virus animaux. Les agriculteurs exercent leur activité en majorité à l'extérieur. L'exposition prolongée aux UV pourrait expliquer au moins en partie l'excès de cancer des lèvres et de la peau.

Certains cancers ont été régulièrement associés aux activités d'élevage en milieu agricole, comme les cancers de la prostate, certaines hémopathies ou les sarcomes des tissus mous. Les facteurs de risque peuvent y être chimiques (détergents utilisés sur les animaux lors des activités de traite ou sur le matériel et

les locaux, insecticides utilisés sur animaux, ...) ou naturels comme les mycotoxines trouvées dans les ensilages destinés à l'alimentation des animaux (aflatoxine B1, ochratoxine, fumonisine, patuline, zéaralenon...). Le caractère carcinogène de mycotoxines n'est plus à démontrer (aflatoxine B1) ou reste suspect pour certaines (ochratoxine A) mais de nombreuses interrogations persistent sur les niveaux d'exposition pouvant être retrouvés en exploitations agricoles.

Parmi les diverses expositions rencontrées en agriculture, les pesticides constituent un facteur de risque privilégié concernant les pathologies cancéreuses. Les études toxicologiques chez l'animal mettent en effet en évidence le pouvoir cancérigène de nombre d'entre eux, qu'il s'agisse d'herbicides, de fongicides ou d'insecticides.

L'hypothèse «pesticides» présente un intérêt de santé publique important en raison de la constante progression de leur utilisation depuis les années 50, parallèlement à l'accroissement de certaines localisations de cancers (lymphomes, tumeurs cérébrales notamment). La France se situe au premier plan au niveau mondial, avec une utilisation de près de 100.000 tonnes par an depuis le début des années 1980. Seuls environ 10 % des pesticides commercialisés actuellement ont été évalués par le CIRC.

Parmi ces 62 pesticides, les composés arseniés, dont l'interdiction en secteur viticole n'est survenue que récemment en France, ont été classés en catégorie 1, 3 produits en 2A (1 fongicide, 1 fumigant et 1 métabolite), 18 en 2B (8 insecticides, 4 fongicides, 5 herbicides et 1 divers) et 40 en 3 (20 insecticides, 10 fongicides, 8 herbicides et 2 divers).

Les résultats des études épidémiologiques ne sont pas tous concordants quant à l'implication des pesticides dans cet excès de cancers. Les difficultés à conclure sur le lien entre cancer et pesticides, et plus généralement entre pathologies chroniques et pesticides, résultent en particulier de la complexité à caractériser les expositions passées aux pesticides des sujets étudiés.

En effet, les expositions sont généralement multiples, concomitantes et évoluent au cours du temps, de telle sorte qu'il est particulièrement difficile d'attribuer à une molécule donnée un cancer survenant après plusieurs décennies. Ainsi, très peu d'études épidémiologiques ont pu établir un lien avec une famille chimique donnée de pesticides. Dans des contextes précis, les conclusions suggèrent cependant le rôle de certaines familles : plus particulièrement des herbicides (phénoxyherbicides, triazines) et des insecticides (arsenic, organochlorés, organophosphorés).

L'exposition à ces produits a été évaluée très différemment selon les études. Une première différence réside dans la source des données d'exposition. Certaines études ont appréhendé l'exposition au travers de données géographiques sans caractère individuel comme les quantités de produits vendues, ou la nature des activités agricoles d'une région donnée. D'autres études ont croisé des données individuelles obtenues au cours de recensement agricole avec des données de mortalité. Dans les deux types d'études présentés ci-dessus, d'autres facteurs de risque connus de cancer ou suspectés n'étaient pas ou que très partiellement pris en compte.

Au milieu des années 1990, en raison de l'absence de consensus sur l'existence et l'origine de l'excès de certains cancers en milieu agricole, les équipes du National Cancer Institute, qui ont le plus investi ces 20 dernières années au niveau international dans ce domaine, ont décidé de mettre en place une vaste cohorte prospective (Agricultural Health Study) d'utilisateurs de pesticides (agriculteurs et salariés d'entreprises réalisant des traitements pesticides). Cette méthodologie nécessitait une inclusion de quelque 100.000 personnes mais était pour eux le seul moyen d'avancer de façon significative dans la connaissance des relations pouvant exister entre l'utilisation de pesticides particuliers et le risque de cancer. La phase d'inclusion dans cette cohorte a eu lieu en 1996, le suivi à 5 ans a été réalisé et le suivi à 10 ans est en cours. De très nombreux résultats importants ont d'ores et déjà été obtenus et les détails du protocole ainsi que les publications (actuellement 65 publications sur ce projet) sont accessibles sur un site internet dédié (www.aghealth.org).

Il est également important de noter que la plupart des données en termes de causes spécifiques de décès par cancers ou d'incidence de cancers ou de maladies neuro-dégénératives proviennent de pays où l'utilisation de fongicides est minoritaire. Cette situation est fort différente en France où les fongicides sont, en tonnages mais aussi dans les pratiques, utilisés à des fréquences voisines (grandes cultures) ou supérieures (viticulture) à celles des herbicides et des insecticides.

Depuis 1995, un programme pluridisciplinaire associant l'épidémiologie, la métrologie et la toxicologie génétique a été initié en Basse-Normandie par le GRECAN avec comme objectifs :

- i) de quantifier le risque de cancer en milieu agricole tout d'abord dans un contexte de polycultures-élevage au travers d'une cohorte prospective de plus de 6.000 agriculteurs du Calvados (étude EPI95) puis dans son extension à tous les secteurs agricoles français métropolitains (cohorte AGRICAN),
- ii) d'argumenter sur la plausibilité biologique d'associations suggérées entre certaines expositions professionnelles (notamment l'utilisation de pesticides) et le risque de cancer en utilisant un panel de biomarqueurs de génotoxicité (mutagénicité urinaire par le test d'Ames, dommages à l'ADN avec le test des comètes en conditions alcalines, adduits à l'ADN par la technique du post-marquage au ^{32}P et remaniements chromosomiques par les techniques d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs ainsi qu'au travers de la recherche de la t(14;18) par des techniques de PCR nichées combinée à une approche en répliques multiples) appliqués à des volontaires sains pour lesquels une biothèque a été constituée (N~1000 personnes) et
- iii) d'améliorer la quantification de l'exposition professionnelle en milieu agricole, initialement focalisée sur les pesticides et plus récemment sur les mycotoxines, au moyen de la construction d'index d'expositions instantané et cumulé élaborés avec des approches couplant l'ergonomie et la métrologie (études d'exposition PESTEXPO) et par la construction d'une matrice activités agricoles – exposition aux pesticides (étude PESTIMAT) en collaboration avec le LSTE de l'Université de Bordeaux 2.

Un accent particulier sera mis lors de la présentation sur le premier objectif de notre programme. Les données de suivi de la cohorte EPI95 en termes de causes de décès et d'incidence de cancers sur la période 1995-1999 sont disponibles depuis peu. Il s'agit des premières données de ce type en France.

L'analyse montre une sous-mortalité globale par cancer chez les agriculteurs, avec une tendance à la surmortalité pour les cancers de la prostate, du cerveau,... De la même façon, un nombre significativement plus faible de cancers incidents est survenu par rapport à ce qui était attendu et notamment pour les cancers très liés au tabagisme (poumon et vessie). Toutefois, certains cancers seraient plus nombreux qu'attendus : les cancers du sein chez la femme, les cancers cutanés et rénaux.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature nord américaine dont ceux obtenus dans le cadre de «Agricultural Health Study». Ils devront être affinés dans les prochaines années. L'extension de la cohorte EPI95 à 11 autres départements dotés d'un registre de cancer (cohorte AGRICAN, pour en savoir plus www.grecan.org rubrique « Etude AGRICAN ») permettra d'évaluer l'effet des expositions professionnelles rencontrées dans tous les secteurs agricoles métropolitains. De plus, cette étude apportera un éclairage complémentaire sur les risques rencontrés spécifiquement par les salariés agricoles ; les données pour cette catégorie de population étant nettement moins nombreuses.

Notes



Maladies neurodégénératives et exposition aux produits phytosanitaires

Docteur Alexis Elbaz,
Epidémiologiste, INSERM Unité 708, Hôpital de la Salpêtrière, Paris

1. Introduction

Compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie, on observe actuellement un vieillissement de la population des pays occidentaux et, en conséquence, une augmentation de la prévalence des maladies neurodégénératives. Celles-ci sont souvent à l'origine d'une réduction importante de la qualité de vie et représentent un coût important. Il n'existe pas de traitement curatif ni préventif pour ces pathologies et leur cause reste mal connue ; l'identification de facteurs environnementaux potentiellement modifiables représenterait une étape importante dans la mise en œuvre de stratégies de prévention. L'étude des facteurs de risque environnementaux a fait l'objet de très nombreuses études épidémiologiques dans le domaine du cancer ; ce n'est que plus récemment que le rôle de facteurs environnementaux dans l'étiologie des maladies neurodégénératives a été envisagé.

L'étude de facteurs d'environnement comme les produits phytosanitaires dans l'étiologie des maladies neurodégénératives pose des difficultés d'ordre méthodologique. (i) *Evaluation de l'exposition*. L'incidence de nombreuses maladies neurodégénératives augmente fortement avec l'âge et ces maladies atteignent principalement des sujets relativement âgés. Etudier les facteurs d'environnement auxquels ces personnes ont été exposées est une tâche complexe, car il est nécessaire d'explorer une très longue période de leur vie et de remonter de nombreuses années en arrière. Il est par ailleurs difficile de cibler une période d'exposition spécifique car le temps de latence pour l'apparition des symptômes de ces maladies est le plus souvent inconnu. Cette tâche est d'autant plus difficile que, dans certains cas il existe un déficit cognitif qui complique la mise en œuvre des études (recours aux apparentés nécessaire par exemple). (ii) *Type d'études*. De nombreuses maladies neurodégénératives sont relativement rares ce qui rend difficile la réalisation d'études de cohorte. De plus, même si la durée de la période de latence est inconnue, elle est probablement longue dans de nombreux cas, ce qui rend également difficile la réalisation d'études de cohorte, car de très longs suivis seraient nécessaires. Ceci explique que les résultats disponibles aient le plus souvent été établis à partir d'études cas-témoin. (iii) *Définition des cas*. Dans la plupart des cas, il n'est pas possible, du vivant du patient, d'obtenir une confirmation anatomopathologique du diagnostic. Celui-ci est établi à l'aide de critères plus ou moins sensibles et spécifiques. Il existe en conséquence un risque d'erreur de classification qui, dans certains cas, peut être important. De plus, il existe une possibilité de sous-diagnostic en raison de l'absence/difficulté de certains diagnostics, en particulier chez les sujets très âgés.

Malgré ces difficultés, un certain nombre de résultats importants ont été obtenus. La maladie de Parkinson est probablement la pathologie neurodégénérative pour laquelle le plus d'études ont été réalisées ces dernières années et souvent avec des résultats concordants. Nous la prendrons comme exemple dans le cadre de cette présentation.

2. Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est, après la maladie d'Alzheimer, le mode d'expression le plus fréquent des affections neurodégénératives et représente une cause importante de handicap. Le risque qu'une personne à la naissance a de développer la maladie de Parkinson au cours de sa vie (risque vie entière) a été estimé à

environ 1,6 % ; les études plus récentes sont en faveur d'une prépondérance masculine : ainsi, le risque vie entière de la maladie de Parkinson est d'environ 1,9 % chez les hommes et de 1,3 % chez les femmes, bien que l'espérance de vie soit plus élevée chez les femmes [1]. Dans les dernières années, l'épidémiologie a contribué de manière importante à améliorer les connaissances sur cette maladie. De nombreux facteurs ont été étudiés et ceux pour lesquels les résultats des études sont les plus concordants sont : l'existence d'une relation inverse entre la maladie de Parkinson et le tabagisme ; l'existence d'une association avec le métier d'agriculteur ou l'exposition aux pesticides ; le rôle de la susceptibilité génétique [2]. Nous résumerons dans les paragraphes suivants quelques données récentes sur le rôle des facteurs agricoles.

2.1. Exposition aux pesticides et maladie de Parkinson

2.1.1. Etudes épidémiologiques

Il y a 25 ans, la survenue de syndromes parkinsoniens secondaires à des expositions accidentelles au MPTP a motivé des études sur la relation entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson [3-5]. En effet, le MPTP est un neurotoxique qui inhibe le complexe I mitochondrial et possède une structure proche de celle de l'herbicide Paraquat.

Des études écologiques au Canada et en Californie ont montré une relation entre des mesures d'utilisation de pesticides et la fréquence de la maladie de Parkinson [6;7]. Plusieurs études cas-témoin réalisées dans différents pays ont montré une association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur, l'exposition professionnelle aux pesticides ou la consommation d'eau de puits. Une méta-analyse de ces études (n=19) retrouvait des odds ratio (OR) de 1.4 (IC 95 % = 1.1-1.9) pour le métier d'agriculteur, de 1.9 (IC 95 % = 1.5-2.5) pour l'exposition professionnelle aux pesticides, et de 1.3 (IC 95 % = 0.9-1.6) pour la consommation d'eau de puits. L'OR associé à l'exposition professionnelle aux pesticides était similaire dans 4 continents (Amérique du Nord, Europe, Asie, Australie) [8;9]. Une étude concluait que l'association avec les pesticides était indépendante du métier d'agriculteur [10]. L'utilisation domestique de pesticides a été moins souvent étudiée et avec des résultats incohérents [11].

La plupart des études cas-témoin ont été réalisées à partir de cas hospitaliers recrutés dans des centres de référence ; la prévalence de l'exposition aux pesticides était donc faible et peu d'études ont pu étudier des catégories de produits précises et des relations dose-effet. La plupart n'ont pas rapporté le résultat d'analyses par sexe, or le profil d'exposition est très différent chez les hommes et chez les femmes. Peu d'études ont pu étudier des familles de produits. Une étude a rapporté une association avec les insecticides ou les herbicides mais pas avec les fongicides [10]. Dans une étude Taïwanaise, l'exposition au Paraquat pendant plus de 20 ans était associée à la maladie de Parkinson [12]. Dans une étude allemande, les organochlorés et les carbamates étaient associés à la maladie de Parkinson [13].

Ces difficultés nous ont conduit à réaliser l'étude cas-témoin TERRE entre 1999 et 2001 parmi les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA). Dans cette étude, 247 cas et 676 témoins affiliés à la MSA ont participé.

L'étude comportait une évaluation détaillée de l'exposition aux pesticides par les médecins du travail de la MSA lors d'un entretien au domicile des agriculteurs ; ces dossiers ont été revus par un comité d'experts. L'étude comportait également un prélèvement sanguin pour extraction d'ADN. Les cas avaient effectivement exercé plus souvent et longtemps le métier d'agriculteur que les témoins (OR=1.9) et été exposés plus souvent et longtemps aux pesticides (OR=1.9). Les études par familles de pesticides sont actuellement en cours ; elles sont compliquées par le grand nombre de familles rapportées par les agriculteurs et la fréquence des multiexpositions. Le volet génétique de l'étude a donné lieu à plusieurs publications dans des revues internationales [14-17]. Les résultats de cette étude nous ont encouragé à mettre en place un nouveau projet de surveillance épidémiologique de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la MSA, en collaboration avec l'InVS, dont l'objectif de surveiller la fréquence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la MSA en fonction de leur catégorie professionnelle. Cette étude débutera après une étape pilote dans quatre départements (Charente maritime, Limousin, Gironde, Mayenne).

Des données obtenues dans des cohortes sont plus rares. En Finlande, en 1992, l'incidence de la maladie de Parkinson établie à partir de dossiers médicaux était plus élevée dans les zones rurales qu'urbaines (risque relatif=1.4, IC 95 % =0.9-1.9) [18]. Au Danemark, entre 1981 et 1993, la probabilité d'être hospitalisé avec la maladie de Parkinson était plus élevée pour les agriculteurs et les horticulteurs que pour des personnes exerçant d'autres métiers (risque relatif=1.3, IC 95 % =1.1-1.6) [19]. Dans la *Honolulu Heart Study*, le risque de maladie de Parkinson augmentait avec le nombre d'années de travail dans des plantations [20]. L'étude Paquid est une étude de cohorte réalisée en Gironde d'après laquelle, à partir de 24 cas incidents de maladie de Parkinson et en utilisant une matrice emploi-exposition, le risque relatif de maladie de Parkinson associé à l'exposition professionnelle aux pesticides était de 5.5 chez les hommes et de 1.0 chez les femmes [21]. Plus récemment, dans le cadre d'une étude de cohorte américaine de grande taille (Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, N=143 325), l'incidence de la maladie de Parkinson était 1.7 fois (IC 95 % =1.2-2.3) plus élevée chez les sujets exposés aux pesticides que chez les non exposés, tandis qu'aucune relation n'était retrouvée pour plusieurs autres expositions chimiques [22]. Cette étude retrouvait par ailleurs une association de même ordre pour les expositions d'origine professionnelle et non-professionnelle.

Ces résultats ont été à l'origine de l'hypothèse d'une interaction entre l'exposition aux pesticides et des facteurs de susceptibilité génétique. Le gène CYP2D6 est impliqué dans le métabolisme du MPTP et de certains pesticides comme les organophosphorés ou l'atrazine ; dans l'étude TERRE, lorsque le génotype du polymorphisme du gène CYP2D6 était pris en compte, l'effet de l'exposition aux pesticides était approximativement deux fois plus prononcée chez les sujets métaboliseurs lents pour le gène CYP2D6 que chez les sujets normo-métaboliseurs [15]. Ce résultat a été confirmé ultérieurement dans une étude Australienne [23].

La cohérence des résultats de ces études épidémiologiques est un argument en faveur de l'existence d'une relation entre maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle aux pesticides ; le rôle des expositions à plus faible dose reste inconnu. Trois hypothèses principales peuvent être proposées pour expliquer cette relation [24]. Un certain nombre d'arguments sont en faveur de propriétés neurotoxiques de certains pesticides (cf. paragraphe suivant).

D'autre part, de nombreux pesticides ont un rôle inducteur ou inhibiteur des systèmes enzymatiques impliqués dans la détoxification des xénobiotiques. Ils pourraient ainsi perturber le métabolisme de neurotoxines endogènes ou exogènes et ainsi augmenter le risque de maladie de Parkinson. Enfin, il pourrait s'agir uniquement d'un facteur de confusion, et d'autres facteurs neurotoxiques présents dans l'environnement rural (micro-organismes, solvants utilisés pour la préparation commerciale des pesticides, cultures ou élevages spécifiques, etc) pourraient être impliqués.

Toutes ces études soulèvent la question de l'évaluation de l'exposition aux pesticides, qui est particulièrement complexe compte tenu du grand nombre de produits disponibles, de l'utilisation simultanée de plusieurs produits, des longues périodes d'exposition, et d'importantes tendances temporelles dans leur profil d'utilisation. De plus, il existe d'importantes incertitudes sur la date de début du processus pathologique qui conduit à la maladie de Parkinson. Il est donc difficile de cibler une période précise. Dans la plupart des études, l'exposition aux pesticides était évaluée de manière très sommaire, en utilisant des questions simples en oui/non. Seulement deux études ont utilisé une matrice emploi-exposition [13;21], et seulement une étude française [15], a utilisé une procédure d'expertise détaillée de l'exposition [25].

2.1.2. Etudes toxicologiques

Les résultats des études épidémiologiques ont motivé des études toxicologiques, in vitro et in vivo. Chez le rat, l'injection systémique ou sous-cutanée de Roténone, un insecticide utilisé essentiellement pour le jardinage et inhibiteur du complexe I mitochondrial, donne lieu à un modèle animal de maladie de Parkinson avec la présence d'inclusions cytoplasmiques semblables aux corps de Lewy [26;27]. Plus récemment, l'injection systémique d'inhibiteurs naturels (epoxomicine) ou synthétiques du protéasome reproduit plusieurs des caractéristiques de la maladie de Parkinson chez le rat ; l'epoxomicine est produite par des bactéries (*Actinomyces*) qui sont retrouvées dans le sol [28].

Il existe des arguments in vitro et in vivo en faveur de la toxicité de certains produits (organophosphorés, organochlorés, dithiocarbamates, Paraquat) pour les neurones dopaminergiques. Il a été suggéré que les pesticides pourraient être toxiques en raison d'un encombrement cellulaire. Pour d'autres, la toxicité serait liée à une toxicité mitochondriale, au stress oxydatif et/ou à l'interaction entre l'alpha-synucléine (principal constituant des corps de Lewy) [26;29;30;30-35]. Toutefois ces études rapportent habituellement des effets à court terme et concernent des voies, des doses, et des durées d'administration qui ne sont pas toujours pertinentes d'un point de vue environnemental. Il existe donc encore d'importantes incertitudes sur des effets à de plus faibles doses, pour des durées d'exposition plus prolongées et pour d'autres voies d'administration [36].

Des études en tomographie par émission de positrons ont montré des anomalies de la barrière hémato-encéphalique chez des malades parkinsoniens [37]. D'autres études ont retrouvé une association entre la maladie de Parkinson et des polymorphismes de la glycoprotéine P-gP qui est impliquée dans le transport des molécules, y compris certains pesticides, à travers cette barrière [38]. Ces résultats sont en faveur d'une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique chez les malades parkinsoniens qui pourrait expliquer une plus grande sensibilité à des produits neurotoxiques, qu'ils soient endogènes ou exogènes.

3. Conclusions

Le rôle de l'exposition aux produits phytosanitaires a également été évoqué pour d'autres pathologies, comme la maladie d'Alzheimer [21] ou la sclérose latérale amyotrophique [39], mais avec des résultats plus variables entre les études. De plus, l'exposition aux pesticides a été associée à de moins bonnes performances cognitives [40].

Le rôle des produits phytosanitaires et, de manière plus générale, des facteurs d'environnement, dans les maladies neuro-dégénératives reste encore mal connu et de très nombreuses questions demeurent. La poursuite de l'identification des facteurs étiologiques en cause et la compréhension des phénomènes qui conduisent de ces facteurs étiologiques à la destruction des neurones sont des étapes indispensables pour mieux comprendre le processus dégénératif et développer des mesures préventives ou des traitements neuroprotecteurs efficaces.

Enfin, il est important de remarquer que même en présence d'une association entre un facteur d'environnement et une maladie, le risque attribuable à cette exposition (c'est-à-dire la proportion des cas totaux attribuables à l'exposition) reste à déterminer ; il est probable que pour certaines expositions (comme l'exposition professionnelle aux produits phytosanitaires) celui-ci ne soit pas très élevé, à moins qu'il n'existe une forte susceptibilité génétique pour la toxicité aux pesticides, exposant ainsi à un risque augmenté de maladie même en présence de faibles doses.

Références

1. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002;55:25-31.
2. Checkoway H, Nelson LM. Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. *Epidemiology* 1999;10:327-336.
3. Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, Kopin IJ. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1979;1:249-254.
4. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979-980.
5. Barbeau A, Roy M, Langston JW. Neurological consequence of industrial exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Lancet* 1985;1:747.
6. Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella G, Paris S. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci* 1987;14:36-41.
7. Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol* 2000;29:323-329.
8. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21:435-440.

9. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* 2001;86:122-127.
10. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998;50:1346-1350.
11. Nelson LM, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Efrid JT, Bernstein AL. Home pesticides exposure and the risk of Parkinson's disease (abstract). *Neurology* 2000;Suppl 3:S80.
12. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC. Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case- control study in Taiwan. *Neurology* 1997;48:1583-1588.
13. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996;46:1275-1284.
14. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Corrèze JR, Delemotte B, Amouyel P, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC, Tzourio C. S18Y polymorphism in the UCH-L1 gene and Parkinson's disease: evidence for an age-dependent relation. *Mov Disord* 2003;18:-130.
15. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Amouyel P, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC, Tzourio C. CYP2D6 polymorphism, pesticides exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:430-434.
16. Levecque C, Elbaz A, Clavel J, Richard F, Vidal JS, Amouyel P, Tzourio C, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC. Association between Parkinson's disease and polymorphisms in the nNOS and iNOS genes in a community-based case-control study. *Hum Mol Genet* 2003;12:79-86.
17. Levecque C, Elbaz A, Clavel J, Vidal JS, Amouyel P, Alperovitch A, Tzourio C, Chartier-Harlin MC. Association of polymorphisms in the Tau and Saitohin genes with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2004;75:478-480.
18. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999;52:302-308.
19. Tuchsén F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:359-362.
20. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Popper JS, Foley D, Launer L, White LR. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002;59:1787-1792.
21. Baldi I, Lebailly P, MohammedBrahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409-414.
22. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Schwarzschild MA, Thun MJ. Pesticide exposure and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;In press.
23. Deng Y, Newman B, Dunne MP, Silburn PA, Mellick GD. Further evidence that interactions between CYP2D6 and pesticide exposure increase risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:897.
24. LeCouteur DG, McLean AJ, Taylor MC, Woodham BL, Board PG. Pesticides and Parkinson's disease. *Biomed Pharmacotherapy* 1999;53:122-130.
25. Siemiatycki J, Day NE, Fabry J, Cooper JA. Discovering carcinogens in the occupational environment: a novel epidemiologic approach. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:217-225.
26. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3:1301-1306.

27. Sherer TB, Kim JH, Betarbet R, Greenamyre JT. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp Neurol* 2003;179:9-16.
28. McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:149-162.
29. Zhang J, Fitsanakis VA, Gu GY, Jing DQ, Ao MF, Amarnath V, Montine TJ. Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem* 2003;84:336-346.
30. Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The Herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha -synuclein in mice. *J Biol Chem* 2002;277:1641-1644.
31. Karen DJ, Li W, Harp PR, Gillette JS, Bloomquist JR. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2001;22:811-817.
32. McCormack AL, Thiruchelvam M, ManningBog AB, Thiffault C, Langston JW, CorySlechts DA, DiMonte DA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: Selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Disease* 2002;10:119-127.
33. Yumino K, Kawakami I, Tamura M, Hayashi T, Nakamura M. Paraquat- and diquat-induced oxygen radical generation and lipid peroxidation in rat brain microsomes. *J Biochem* 2002;131:565-570.
34. Uversky VN, Li J, Fink AL. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2001;500:105-108.
35. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 2002;58:179-185.
36. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect* 2006;114:156-164.
37. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, Hendrikse NH. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol* 2005;57:176-179.
38. Tan EK, Chan DK, Ng PW, Woo J, Teo YY, Tang K, Wong LP, Chong SS, Tan C, Shen H, Zhao Y, Lee CG. Effect of MDR1 haplotype on risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:460-464.
39. McGuire V, Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;145:1076-1088.
40. Baldi I, Filleul L, MohammedBrahim B, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, Drevet JP, Salamon R, Brochard P. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: Results from the French Phytoneer study. *Environ Health Perspect* 2001;109:839-844.

Notes



Risques pour la reproduction

Docteur Christine Lorente,
Epidémiologiste, Département Santé Environnement, Institut de Veille Sanitaire,
Saint-Maurice

La réglementation classe les pesticides reprotoxiques en deux rubriques : ceux ayant des effets sur la fertilité et ceux toxiques pour le développement. L'exposé ne concerne que les toxiques pour le développement, la fertilité faisant l'objet d'une autre communication dans ce séminaire. Au sein de chacune de ces deux rubriques, les pesticides sont classés en 1ère catégorie quand la toxicité pour l'homme est connue, en 2^{ème} catégorie quand la toxicité est connue chez l'animal uniquement et en 3^{ème} catégorie quand la toxicité est seulement suspectée chez l'animal.

L'Institut de Veille Sanitaire a réalisé une revue de littérature sur les liens entre l'exposition aux pesticides et la santé, qui a permis d'identifier 70 articles portant sur la reproduction publiés entre 1999 et 2005. Cette revue de littérature aborde les principaux indicateurs de santé périnataux.

La mortalité fœto-infantile constitue un indicateur d'état de santé d'une population. Le poids de naissance, l'âge gestationnel et les états morbides qui en découlent (prématurité et retard de croissance) sont des également indicateurs de santé périnataux. Leurs variations permettent d'apprécier l'influence des pratiques médicales et de certains facteurs environnementaux. La surveillance de ces indicateurs est utile pour évaluer les actions de santé publique.

1/ Sexe-ratio :

La recherche bibliographique a permis d'identifier deux revues de littérature et deux études. Ces études ainsi que les deux revues de littérature ne montrent pas de lien entre modification du sexe-ratio et exposition aux pesticides. Cependant il semble que le sexe-ratio ne soit pas l'indicateur pertinent des éventuels effets des pesticides sur la fonction reproductrice.

2/ Prématurité et retard de croissance :

En France, la prématurité est estimée environ à 6 % des naissances. Les causes connues de prématurité sont les anomalies de l'utérus, du placenta, les grossesses multiples, les conditions de vie (travail physique, précarité), les difficultés de recours aux soins. On considère la prématurité et le retard de croissance comme les déterminants plus importants de la mortalité périnatale et infantile.

Peu d'études se sont intéressées aux facteurs périnataux tels que le poids de naissance, la prématurité ou le retard de croissance. Si les résultats suggèrent un lien entre retard de croissance et exposition aux pesticides, il semble difficile de se prononcer sur un éventuel lien entre prématurité et exposition aux pesticides. Il est intéressant de noter que la plupart de ces études (8 études sur 13) utilisent le biomonitoring pour estimer l'exposition. Parmi les six études s'intéressant aux métabolites des organophosphorés, cinq d'entre-elles trouvent une association statistiquement significative soit avec une diminution du poids de naissance soit avec un retard de croissance. Ces substances encore très utilisées aujourd'hui devraient faire l'objet de nouvelles études.

3/ Mortalité fœtale et infantile :

On estime actuellement que 10 à 20 % des grossesses se terminent par un avortement spontané, le taux de mortalité périnatale se situe en France environ à 6,9 pour 1000 naissances. La mortalité est liée à quatre grandes causes de morbidité : prématurité, retard de croissance, infections et malformations congénitales. Les facteurs de risque connus de mortalité fœtale sont l'âge maternel, les antécédents d'avortements, la parité, les facteurs comportementaux (tabac, alcool), la prise de certains médicaments et les infections.

Les études sur le lien entre mort fœtale et exposition aux pesticides sont pour la moitié d'entre-elles réalisées en milieu professionnel, plus exposé que la population générale. Quelque soit la méthodologie utilisée dans les études, une tendance se dégage vers une augmentation du risque de mort fœtale en lien avec l'exposition aux pesticides. Cependant ce risque devrait être étudié pour les pesticides autres que les organochlorés.

4/ Malformation congénitales :

On sait que les malformations congénitales représentent environ 2 à 3 % des naissances vivantes. Elles ont une origine génétique pour 20 % d'entre-elles. L'origine environnementale est suspectée dans moins de 10 % des cas. Il s'agit principalement des facteurs médicamenteux, comportementaux (tabac, alcool) et d'infections. 65 % des malformations n'ont pas à ce jour d'origine démontrée.

Notre recherche bibliographique a permis d'identifier 4 revues de la littérature et 10 études. Les revues mentionnent que les études qui ont précédé notre revue de littérature ont principalement eu lieu en population professionnelle. Elles ont toutes une estimation de l'exposition plutôt fruste (être agriculteur, travailler en horticulture, être applicateur de pesticides). Les données sont de bien meilleure qualité lorsqu'elles intègrent soit une étape d'évaluation par un expert hygiéniste du travail, soit l'utilisation d'une matrice emploi-exposition. Très peu d'études envisagent une exposition à un pesticide en particulier. Il s'agit la plupart du temps de classes ou de familles chimiques. Très peu également envisagent l'exposition en dehors du cadre professionnel à l'exception des études écologiques qui qualifient l'exposition en fonction du lieu de résidence.

Depuis 1999, les études que nous avons retrouvées ont principalement eu lieu en population générale (9 sur 10). Il s'agit principalement d'études de types cas-témoins (7 sur 10). On peut distinguer deux types d'études. D'une part celles qui s'intéressent à toutes les malformations à la recherche d'hypothèse (5 sur 10) et d'autre part celles qui ciblent sur une malformation particulière. Dans ce cas les malformations les plus étudiées sont les malformations cardiaques, les anomalies des membres et les malformations de l'appareil génital (hypospadias et cryptorchidies).

Compte tenu du faible nombre d'étude, il semble difficile de se prononcer quand au lien existant entre exposition aux pesticides et la survenue de malformations congénitales. Les études les plus nombreuses sont celles testant l'hypothèse d'un lien avec la survenue de malformation de l'appareil génital (hypospadias et cryptorchidies). Cette hypothèse serait en partie imputée à l'effet xénoandrogénique de certains pesticides (vinclozoline, DDT, linuron). On peut noter ici que les deux études qui ont utilisé le biomonitoring des organochlorés en lien avec de anomalies de l'appareil génital se sont révélées négatives. Pour les autres groupes de malformations (cardiaque, membres) les résultats publiés vont dans le sens de l'existence d'un lien sans pour autant pouvoir fermement l'affirmer. Ces difficultés à conclure montre que d'autres études impliquant des pesticides actuellement en usage (organophosphorés) sont nécessaires.

Pesticides et Risques pour la Reproduction

Dr. Christine Lorente

InMA – 8 Septembre 2006



PLAN

- Le point de vue réglementaire
- Le point de vue de l'épidémiologiste
- Revue de littérature sur les principaux indicateurs de santé périnataux:
 - Poids, taille, prématurité , retard de croissance,
 - Mortalité fœto-infantile
 - Malformations congénitales

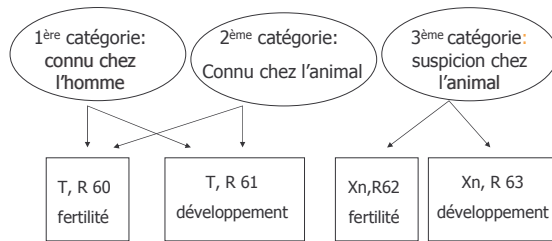


Le point de vue réglementaire

- Classification des substances reprotoxiques:
Altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou la femme et induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance.
- Deux Rubriques :
 - Effets sur la fertilité
 - Toxicité pour le développement
comprends les effets sur le poids, le retard de croissance et de développement, la mort, l'avortement, les anomalies structurelles fonctionnelles, l'altération du développement mental ou physique



Le point de vue règlementaire



⇒ 22 substances reprotoxiques autorisées
 2ème catégorie : 5 3ème catégorie : 17



Le point de vue de l'épidémiologiste

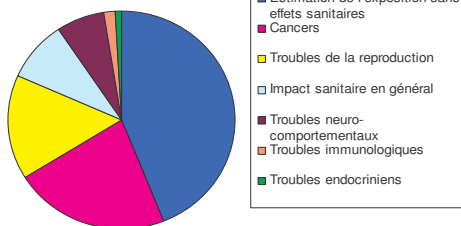
- Peu d'études
- Très peu d'études sur les substances actuellement utilisées. La plupart des études porte sur les organochlorés.
- Difficultés pour étudier l'exposition :
 - par la profession, par zone géographique
 - Problème des expositions multiples
 - Fenêtre d'exposition sur 12 mois : courte mais importance du moment de l'exposition

⇒ Interprétation causale difficile



Revue de littérature

Revue de littérature (≈ 700 articles 1999-2005)



Quels événements surveiller ?

- Indicateurs de santé périnataux :
 - Poids de naissance, taille, durée de gestation
 - Décès
- Pathologies:
 - Prématunité
 - Retard de croissance
 - Mortalité foeto-infantile
 - Malformations congénitales
- Outils pour surveiller:
 - Enquête périnatale
 - Registres de malformations



Indicateurs de santé périnataux : Sexe-ratio

- Sexe-ratio :
 - Indicateur environnemental
 - Hypothèse d'une inversion du sexe ratio
 - 2 revue de littératures (Trasler 2000, Hanke 2004), 2 articles (Garry 2002, Figa-Talamanca 2003)
- Conclusion:
pas de lien entre modification du sexe ratio et exposition aux pesticides



Indicateurs de santé périnataux : Poids de naissance

- Poids de naissance:
 - 7 études entre 1999-2005
 - 2 études écologiques \Rightarrow 1/2 positive
 - 2 études par questionnaire \Rightarrow 1/2 positive
 - 3 études par biomonitoring \Rightarrow 2/3 positives
- Conclusion: les études par biomonitoring sont plus souvent positives et les deux études positives montrent un lien avec exposition au chlorpyrifos (reflet de l'utilisation domestique)



Prématurité

- Prématurité:
 - âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée
 - 6,2 % des naissances
 - 5 études entre 1999 et 2005 dont 4 utilisent le biomonitoring :
 - 2 études sur organochlorés ⇒ positives
 - 2 études sur autres pesticides (organophosphorés, atrazine) ⇒ négatives
- Conclusion:
 - difficile de conclure sur le lien entre prématurité et exposition aux pesticides. Les organophosphorés notamment le chlorpyrifos (bien que non classé reprotoxique très utilisé aux US) sont souvent cités



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Retard de croissance

- Retard de croissance:
 - 2 études (organochlorés, Atrazine) : positives
- Taille à l'adolescence:
 - 2 études (organochlorés) : positives
- Taille à la naissance :
 - 1 étude positive (chlorpyrifos)
- Conclusion: peu d'études mais toutes montrent un lien entre taille et exposition aux pesticides.



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Mortalité foeto-infantile

- Mortalité foeto infantile:
 - Avortement spontanés, mortalité périnatale
 - 8 études entre 1999 et 2005 ; 2 revues de littérature
 - 50% des études en milieu professionnel
 - 3 études écologiques, 3 questionnaires, 2 études par biomonitoring
- Conclusion: une tendance se dégage vers un lien entre exposition et mort foetale .Les OR sont compris entre 1,5 et 3,8.



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Malformations congénitales (1)

- Malformations congénitales:
 - 4 revues de littérature, 10 études (1999-2005)
 - Anomalies les plus étudiées :
 - Toutes malformations, anomalies cardiaques, anomalies des membres :
 - Toutes significatives : biais de publication ?
 - 7 études de puis 1999, 6 mettent en évidence le risque professionnel et 2 le risque à domicile



Malformations congénitales (2)

- Malformations congénitales:
 - Anomalies génitales chez le garçon (hypospadias et cryptorchidie)
 - 8 Études depuis 1999:
 - 2 études biomonitoring (organochlorés) : 1/2 positive
 - 2 étude écologique : positives
 - 2 études Cas/témoins :
 - » OR cryptorchidie compris 1.4 et 3.8
 - Conclusion: Interprétation difficile mais des éléments qui conduisent à poursuivre les recherches



Allaitement maternel

- Allaitement maternel
 - 8 études identifiées entre 1999-2005
 - Concerne surtout les organochlorés
 - Déterminants de la contamination :
 - L'âge maternel , la parité
 - La durée de la précédente lactation
 - Dans l'état actuel des connaissances, la contamination du lait maternel ne remet pas en cause l'allaitement



Conclusion

- Peu d'études, pour la plupart en population générale (sauf pour mortalité fœtale et malformations congénitales)
- Un lien semble ressortir entre pesticides et :
 - Taille, retard de croissance
 - Mortalité fœtale
 - Malformations congénitales
- Pas de lien avec prématurité
- Des efforts sont à faire sur l'estimation de l'exposition aux pesticides et notamment l'exposition au domicile.



Notes



Risques pour la fertilité. Certitude et interrogations

Docteur Luc Multigner,
Epidémiologiste, Chercheur, INSERM Unité 625, Rennes

La fertilité ou capacité biologique à se reproduire est l'une des composantes de la fonction de reproduction. Elle est conditionnée par la production des gamètes, aussi bien sur le plan quantitatif que qualitatif, sous la dépendance d'une subtile régulation hormonale. La gamétogenèse s'initie au cours de la vie intra-utérine et, après un long et complexe processus de maturation, elle atteint une période pleinement fonctionnelle à la puberté. Cette maturation se caractérise par de nombreuses divisions cellulaires, méiotiques et mitotiques, aboutissant à la production et émission de spermatozoïdes ou d'ovocytes fonctionnels.

La dangerosité de certains pesticides pour la fertilité chez l'Homme a été prise sérieusement en considération à la suite des conséquences dramatiques liées à l'emploi du dibromochloropropane (DBCP). Ce nématocide, développé à la fin des années 1950, a été employé jusqu'à la fin des années 1980 dans les cultures bananières d'Amérique centrale, d'Asie du Sud-est et de la Caraïbe. En dépit des données toxicologiques chez l'animal de laboratoire montrant que le DBCP réduisait la production de spermatozoïdes, le DBCP a reçu l'autorisation de commercialisation en 1964. C'est en 1977, parmi les ouvriers travaillant dans les usines de production du DBCP aux États-Unis, que furent signalés les premiers cas d'infertilité [1]. La mise en cause du DBCP fut sans équivoque, entraînant peu de temps après son bannissement aux États-Unis. Néanmoins, son exportation dans les pays producteurs de bananes s'est poursuivie et ce n'est que quelques années plus tard que les conséquences dramatiques sur la fertilité des ouvriers agricoles furent mises en évidence. À ce jour, ce sont plusieurs dizaines de milliers d'ouvriers agricoles de sexe masculin dont l'infertilité a été imputée, sans aucune ambiguïté, à l'utilisation du DBCP principalement en Amérique centrale [2].

C'est également vers le milieu des années 1970, que l'on a découvert les effets sur la fertilité masculine d'un insecticide organochloré, le chlordécone. Une centaine d'ouvriers fabriquant cette molécule aux États-Unis ont présenté, à divers degrés, un syndrome toxique associant des symptômes neurologiques et une atteinte de leur fertilité [3]. Sans toutefois égaler la gravité des atteintes dues au DBCP ou au chlordécone, des anomalies du sperme ont été également rapportées chez des ouvriers agricoles utilisant des molécules telles que le dibromure d'éthylène [4].

Plus récemment, des études réalisées en Europe parmi des applicateurs de pesticides ont généré des conclusions discordantes. Au Danemark, chez des agriculteurs travaillant en serre, il a été constaté une relation inverse entre le nombre de spermatozoïdes et l'intensité de l'exposition aux pesticides [5] alors qu'aucune différence de la qualité du sperme n'était détectée entre un groupe d'agriculteurs bio (non-applicateurs de pesticides) et des agriculteurs conventionnels utilisant régulièrement ces produits [6]. D'autres approches, utilisant la mesure du délai nécessaire à concevoir (DNC) comme indicateur indirect de la fertilité, ont abouti également à des résultats contradictoires. Une augmentation significative du DNC a été rapportée chez les couples dont l'homme était exposé à des pesticides aux Pays-Bas (arboriculteurs) et en Italie (cultures en serre) [7, 8]. En revanche, aucun effet de l'exposition paternelle aux pesticides sur le DNC n'a pu être mis en évidence parmi diverses catégories d'agriculteurs danois (grandes cultures, cultures en serre) et français (viticulture en Alsace) [9].

Par contre, les études réalisées auprès des couples consultant pour infertilité montrent de manière assez concordante que l'exposition professionnelle des hommes à des pesticides est associée à des caractéristiques du sperme situées en dessous des seuils considérés comme nécessaires à une capacité procréatrice adéquate [10, 11].

Les conclusions divergentes de l'ensemble de ces études pourraient s'expliquer par la diversité des pesticides employés, fonction des usages, cultures et particularités climatiques, ainsi que par les conditions de préparation, d'application et de protection individuelle. De plus, l'exposition simultanée à un nombre important de matières actives, parfois plusieurs dizaines au cours d'une saison d'épandage, rend particulièrement difficile l'établissement d'une association avec un pesticide précis. Cependant, certaines activités agricoles peuvent entraîner l'usage intense et spécifique de certains pesticides permettant ainsi d'étudier avec une plus grande précision un lien éventuel avec des effets sanitaires.

La culture de la banane en est un exemple où un nombre restreint d'insecticides organophosphorés constituent les principales matières actives employées. C'est ainsi que des études ont été entreprises en Guadeloupe auprès d'ouvriers agricoles applicateurs de pesticides en culture bananière. En dépit de conditions de protection individuelle souvent réduites, aucune atteinte significative de leur fertilité n'a été observée.

Notons que l'impact de l'utilisation des pesticides sur la fertilité féminine a été peu étudié. Au Danemark, tout comme en Colombie, l'emploi de ces produits dans une activité de floriculture en serre a été associé à une augmentation du DNC [12, 13]. Aux États-Unis, chez des femmes consultant pour infertilité, l'usage d'herbicides ou de fongicides a été identifié comme facteur de risque alors que le fait de résider dans une zone rurale ou dans des fermes a été caractérisé comme facteur protecteur de fertilité [14].

Par ailleurs et depuis une quinzaine d'années on s'interroge sur le rôle que pourraient avoir des substances chimiques susceptibles d'interférer avec des processus endocriniens et être à l'origine d'atteintes de la fonction de reproduction, en particulier, d'une hypothétique diminution séculaire de la qualité du sperme. Ces substances, regroupées sous le terme générique de perturbateurs endocriniens, peuvent être d'origine naturelle, comme les phytoestrogènes, ou d'origine anthropique (matières plastiques, déchets industriels, métaux lourds, pesticides). Plusieurs pesticides, anciens ou d'usages actuels, sont considérés comme des perturbateurs endocriniens sur la base d'essais toxicologiques *in vitro* ou *in vivo* (par exemple : DDT, chlordécone, chlordane, dieldrine, méthoxychlore, endosulfan, hexachlorohexane, toxaphène, linuron, vinchlozoline). Cependant et à l'exception notable du chlordécone, aucun lien n'a pu être établi à ce jour sur un plan épidémiologique entre l'exposition à des perturbateurs endocriniens et une atteinte de la fertilité chez l'homme.

En conclusion, l'usage de certaines matières actives employées dans un contexte professionnel (fabrication ou épandage) ont conduit dans le passé à des atteintes de la fertilité masculine. Fort heureusement elles ne sont plus employées de nos jours. Toutefois, il subsiste des interrogations concernant les pesticides couramment employés, en particulier ceux mis sur le marché il y a de nombreuses années et pour lesquelles les données toxicologiques sont déficientes.

Par ailleurs, l'influence délétère des expositions aux pesticides à des concentrations environnementales sur la fertilité des populations, constitue à ce jour une hypothèse de travail et dont la vérification fait l'objet actuellement de nombreuses recherches.

Références :

1. Whorton D et coll. *J Occup Med* 1979 ; 21 : 161-6.
2. Slutsky M et coll. *Int J Occup Environ Health* 1999 ; 5 : 116-22.
3. Taylor JR. *Neurotoxicology* 1982 ; 3 : 9-16.
4. Schrader SM et coll. *Reprod Toxicol* 1988 ; 2 : 191-8.
5. Abell A et coll. *Scand J Work Environ Health* 2000 ; 26 : 492-500.
6. Larsen SB et coll. *Occup Environ Med* 1999 ; 56 : 139-44.
7. de Cock J et coll. *Occup Environ Med* 1994 ; 51 : 693-9.
8. Petrelli G & Figa-Talamanca I. *Eur J Epidemiol* 2001 ; 17 : 675-7.
9. Thonneau P et coll. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150 : 157-63.
10. Bigelow PL et coll. *Fertil Steril* 1998 ; 69 : 11-8.
11. Oliva A et coll. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 1768-76.
12. Abell A et coll. *Scand J Work Environ Health* 2000 ; 26 : 131-6.
13. Idrovo AJ et coll. *Int Arch Occup Environ Health* 2005 ; 78, 493-500.
14. Greenlee AR et coll. *Epidemiology* 2003 ; 14 : 429-36.

Notes



Effets hématologiques et exposition aux produits phytosanitaires

Docteur Catherine Nisse,
Maître de conférence, Praticien hospitalier, Service de Pathologies
Professionnelles et Environnement, Université Lille 2

Les effets hématologiques à long terme liés à l'exposition aux produits phytosanitaires sont essentiellement des pathologies cancéreuses. Les données humaines disponibles concernent soit l'industrie phytosanitaire, soit le milieu agricole. Dans ce milieu, d'autres facteurs de risque pourraient également jouer un rôle dans la survenue de telles pathologies, comme certains virus animaux par exemple. Il est difficile de relier une maladie à une seule classe de produits dans la mesure où les expositions sont en général multiples, ce qui rend complexe à la fois la réalisation des études et leur interprétation. Il serait également préférable de n'aborder les pathologies que par classes ou sous classes, sans les regrouper. En effet la physiopathologie de ces affections est différent et leurs facteurs étiologiques probablement aussi.

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Ils constituent un groupe de tumeurs assez hétérogène lié à la prolifération de cellules d'origine lymphoïde (Lymphocytes B ou T). Ce sont les plus fréquentes des hémopathies alignes avec une incidence de 15/100.000 habitants/an. Il est possible que les différentes entités qui se regroupent sous cette terminologie n'aient pas les mêmes déterminants étiologiques. Certaines études tentent de d'aborder séparément les sous classes de lymphomes, toutefois l'effectif étant souvent restreint les regroupements sont plus fréquents, avec même parfois l'association avec les lymphome Hodgkiniens (MH) ou encore les Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC). L'incidence des LNH a doublé en 20 ans dans les pays industrialisés, ce qui suscite l'intérêt des chercheurs dans la mise en évidence de facteurs étiologiques.

Parmi les facteurs liés à la survenue de LNH, certains agents infectieux semblent intervenir tels que le virus Epstein Barr pour le lymphome de Burkitt africain ou encore le virus HTLV1 pour les lymphomes et leucémies à cellules T de l'adulte, ou enfin l'*Helicobacter pylori* pour le lymphome gastrique de type MALT. On sait également que les déficits immunitaires jouent un rôle favorisant dans la survenue de LNH de haut grade chez les patients porteurs de déficits immunitaires constitutionnels (Ataxie-Télangiastase) ou acquis (traitements immunosuppresseurs, infection par le VIH).

Un certain nombre d'études ont mis en évidence un excès de mortalité par LNH dans le milieu de l'agriculture, mais elles diffèrent selon le type de population incluse, le type de lymphome, le sexe, le type d'activité (culture, élevage, les deux), le type de culture, le type de produits phytosanitaires, les modes, fréquence et intensité d'utilisation de ceux-ci. Ceci explique que les résultats soient partagés avec des excès de risque en général faibles ^{1,2,3,4,5}.

Parmi les facteurs étiologiques incriminés, les virus oncogènes animaux constituent une première hypothèse. Tout d'abord car de tels virus animaux sont présents dans l'environnement des éleveurs (herpès virus, virus de la leucose aviaire, papilloma virus bovin, virus de la leucose bovine...), mais aussi parce que des relations significatives ont été mises en évidence entre les métiers en contact avec la viande ou les animaux (abattoirs, bouchers, vétérinaires) ^{1,6}.

Le deuxième grand facteur de risque évoqué est l'exposition aux produits phytosanitaires. Certaines études ont montré un excès de risque de LNH pour l'exposition aux pesticides en général dans le milieu agricole, ou dans l'industrie phytosanitaire, mais aussi lors d'expositions environnementales ^{7,8}, en particulier en ce qui concerne les enfants ^{9,10,11}. L'imputabilité de l'affection à une seule classe de pesticide est problématique à mettre en évidence du fait de la multiplicité des expositions. De nombreux auteurs ont tenté de faire ressortir de telles relations mais il est souvent difficile de conclure.

Parmi les herbicides ce sont les acides phénoxyacétiques qui ont été les plus étudiés (2,4 D et 2,4,5 T). Ces molécules surtout (2,4,5-T) ont pu être contaminées par des dioxines ou furanes La responsabilité de ces dernières ayant également été évoquée dans la survenue de LNH et de sarcomes ¹². Pearce et al ⁶ reprend les principales publications sur les phénoxyherbicides entre 1980 et 2001 en Italie, Suède, USA, Nouvelle Zélande, Canada, Australie, ainsi qu'une étude collaborative sur 12 pays de l'IARC. Deux études cas témoins sur 9 et une étude de cohorte montrent un excès de risque significatif pour les herbicides phénoxyacétiques (RR de 1 à 4.9). Quatre études (sur 4) cas témoins montrent des excès de risque pour le 2,4 D, dont une significative. Par ailleurs, Lynge et al. (1998) ¹³ ne retrouvaient pas de risque élevé de LNH parmi une cohorte d'ouvriers Danois exposés au MCPA dans une fabrique de phénoxy-herbicides. Pas plus que chez les bûcherons de la cohorte suédoise de Thorn et al (2000) ¹⁴.

Plus récemment, Hardell et al (2002) ¹⁵ dans une analyse poolée de 2 études cas témoins portant sur 515 cas rapportent un excès de risque significatif pour les acides phénoxyacétiques (OR = 1.6[1.2-2.3]), et en particulier pour le MCPA (OR = 2.6[1.4-4.9]) avec un effet dose réponse marqué (en nombre de jours d'exposition), toutefois lorsque une analyse multivariée prend en compte l'ensemble des expositions le lien avec les LNH disparaît. De Roos et al. (2003) dans une étude poolant 3 études cas témoins, portant sur 3417 cas et évaluant l'exposition à 47 pesticides, ne retrouvent pas d'association significative entre l'incidence de LNH et l'exposition au 2,4-D ou 2,4,5-T en prenant en compte les autres expositions ¹⁶. Miligi et al (2003) ne montrent pas non plus d'excès d'exposition au 2,4-D ou au MCPA parmi les LNH de leur étude, mais les effectifs exposés sont faibles ¹⁷.

Dans leur étude cas-témoins, portant sur 120 cas de LNH, Mills et al. (2005) ¹⁸, étudient l'exposition à une quinzaine de produits phytosanitaires et trouvent un lien significatif avec le 2,4-D à fort niveau d'exposition aussi bien chez les hommes (OR = 3.8[1.6-9.1]), que chez les femmes (OR = 5. 2[1.3-20.9]). 'tMannetje et al.¹⁹ qui s'intéressent à la mortalité d'une cohorte d'ouvriers de fabrication et d'applicateurs de phénoxyherbicides (2,4,5-T) également exposés à la 2-3-7-8 TCDD, ne trouvent pas d'excès de LNH ni chez les ouvriers de production (SMR=0.9[0.02-4.9] ni chez les épandeurs de pesticides (SMR=0.7[0.02-3.9]. En 1991, Hayes et al ²⁰ montraient dans une étude cas témoins une liaison significative, avec une relation dose effet entre le lymphome malin du chien et le traitement des pelouses de leur maître par du 2,4-D. Les données ré-analysées en 1999 ne montraient plus qu'un excès de risque non significatif ²¹.

D'autres herbicides ont également été étudiés :

Pour les carbamates, les résultats sont mitigés. Zheng et al. (2001) ²² rapportent un excès de risque de LNH lors de l'exposition aux carbamates herbicides (OR = 1.5[1.1-2.3]), toutefois, le lien s'affaiblit lorsque l'on ne retient que les interview des patients eux-mêmes à l'exclusion de la famille qui connaît moins bien les expositions. Il en est de même dans l'étude de Miligi et al.¹⁷.

Parmi les triazines, l'Atrazine a été étudiée par quelques auteurs. En expérimentation animale des lymphomes sont survenus chez le rat et la souris après exposition.

Dans son étude cas-témoins, Miligi et al ¹⁷ ne montrent pas de OR élevés, alors que, dans la cohorte d'ouvriers de production de triazine, MacLennan et al. retrouvent une augmentation de la mortalité par LNH (SMR = 372[101-952]) ²³. De Ross et al. dans leur analyse poolée des études du Kansas, Nebraska et Iowa retrouvaient aussi un léger excès de risque (OR = 1.6[1.1-2.5]) après ajustement sur les autres expositions ¹⁶. Enfin dans la grande étude prospective américaine qui porte sur 53.943 participants agriculteurs ou épandeurs de pesticides, l'incidence des LNH chez les personnes exposées à l'atrazine n'était pas élevée (OR = 1.75[0.7-4.2]), et il n'y avait pas de relation avec l'exposition cumulée ²⁴. Les études de De Roos et al ¹⁶ et de Lynch et al ²⁵ ne montraient pas non plus de lien entre LNH et cyanazine (une autre triazine).

Le glyphosate (Roundup) ne s'est pas révélé cancérigène en expérimentation animale. Les 4 études épidémiologiques qui s'y intéressent ^{15,16,27,26} rapportent des OR entre 1.1 et 3 et deux sont significativement liées à la survenue de LNH.

Insecticides :

En expérimentation animale, les carbamates insecticides ont été associés à la survenue de lymphomes. Mc Duffie et al. (2001) ²⁷ et Zheng et al (2001) ²² montrent que le risque de LNH est augmenté pour les carbamates et en particulier pour le carbaryl (OR entre 1.5 et 2) alors que pour le carbofuran toutes les études sont négatives ^{16,17,27,28}, sauf celle de Zheng et al. ²² (OR = 1.6[1.2-2.2]).

Parmi les organochlorés, des liens avec la survenue de LNH ont été mis en évidence par Mc Duffie et al ²⁷ notamment pour le lindane (OR = 2.05[1.01-4.2]), et l'Aldrin (OR = 4.2[1.5-12]), ainsi que pour le DDT (OR = 1.7[1.3-2.4]), alors que De Ross et al.¹⁶, Miligi et al.¹⁷, Hardell et al.¹⁵ ne trouvent aucune association. Baris et al (1998) ²⁹ rapportent une relation faible avec l'exposition au DDT (OR = 1.2[1.0-1.6]), et Acquavella et al.³⁰, Lee et al.³¹ et Cantor et al.³² aucune relation significative avec l'alachlor. Blair et al.³³ dans une étude poolée (4 études cas témoins) portant sur 987 cas de LNH et 2.895 témoins montrent que l'utilisation de γ HCH(lindane) augmente le risque de LNH (OR=1.5 [1.1-2.0]. Bien que les OR ne soient pas toujours significatifs, certains paramètres suggèrent une relation dose réponse (exposition plus de 20 ans avant le diagnostic, exposition plus de 5 jours par an). L'ajustement sur d'autres pesticides réduit l'impact du γ HCH (OR = 1.2[0.5-2.2].après ajustement sur l'exposition au 2,4 D et OR = 1.3 [0.9-1.9].après ajustement sur l'exposition au Diazinon). Rafnsson et al.³⁴ étudient la mortalité d'une large cohorte de bergers exposés au

Lindane dans le cadre du traitement des ovins. Il n'observent pas d'excès de LNH ni chez les hommes (SIR = 0.9 [0.7-1.2]), ni chez les femmes (SIR = 1.04 [0.1-3.8]).

Parmi les organophosphorés Waddell et al (2001) ³⁵ trouvaient une association avec les LNH dans une analyse poolée (OR = 1.5[1.2-1.9]), et Mc Duffie et al.²⁷ montrent un excès de risque de LNH pour l'exposition au Malathion (OR = 1.8[1.3-2.6]), et De Roos et al.¹⁶ avec le coumafos et le diazinon.

Maladie de Hodgkin (MH)

Il s'agit d'un lymphome malin caractérisé par la prolifération d'une cellule particulière, la cellule de Sternberg. Le rôle du virus Epstein-Barr est largement évoqué mais on ne peut exclure des facteurs environnementaux. Un certain nombre d'études a montré un excès de MH chez les agriculteurs ¹ en particulier la méta-analyse de Blair et al.⁴² (méta RR = 1.2[1.03-1.3]) ou l'enquête de mortalité parmi une cohorte de 1596 agriculteurs de Cerhan et al.³⁶. En revanche, la grande étude d'incidence américaine chez les utilisateurs de pesticides ³⁷ ne montre pas d'augmentation de MH, que ce soit chez les applicateurs privés (agriculteurs) ou spécialisés (désinsectisation).

La relation entre survenue de MH et exposition aux phenoxyherbicides est inégalement positive. Wicklund et al.³⁸ Rapportaient, parmi une large cohorte d'agriculteurs et sylviculteurs exposés au 2,4,T et 2,4-D, un excès de risque significatif uniquement chez les sylviculteurs (RR= 2.3[1.3-3.7]) avec une tendance à l'augmentation en fonction de la durée d'exposition. Alors que 2 études dans l'industrie phytosanitaire ne montrent pas d'augmentation de MH ^{39,40} ce que confirme l'étude de 'Mannetje et al.¹⁹ qui ne retrouvent pas d'excès de mortalité par MH chez les ouvriers de production de phenoxyherbicides (SMR = 5.6[0.1-31]), ni chez les utilisateurs (SMR = 0[0-16]). Pahwa et al.⁴¹ ne montrent aucune relation entre utilisation de repellents (DEET) ou de phenoxyherbicides (2,4-D, mecoprop, MCPA) et cas de MH parmi la population de 6 provinces canadiennes.

Peu de données sont disponibles pour les autres classes de produits phytosanitaires. L'étude de Rafnsson et al.³⁴ sur l'exposition des bergers au lindane est négative pour la MH.

Myélomes (MM)

Prolifération maligne de plasmocytes associée à la production d'une immunoglobuline, cette hémopathie maligne est plus fréquente parmi les populations noires. L'hypothèse de facteurs génétiques prédisposant, ainsi que du rôle de stimulations immunitaires chroniques ou de facteurs professionnels tels que les solvants ou l'environnement agricole a été proposée. De nombreuses études montrent un excès de risque faible mais significatif parmi les agriculteurs (RR de 1 à 5) ¹ et en particulier les méta-analyses de Blair et al.⁴² qui reprennent 12 études (méta RR = 1.1[1.04-1.2]), et de Khuder et al.⁴³ qui reprennent 32 études (méta RR = 1.2[1.1-1.3]). L'observation d'excès de risque de MM non seulement chez les agriculteurs mais également

dans l'industrie phytosanitaire et chez les applicateurs de pesticides agréés renforce l'hypothèse étiologique des pesticides. Toutefois il est encore difficile de désigner un pesticide ou une classe de produits en particulier. Dans une récente étude cas témoins sur les facteurs de risque du myélome, Baris et al.⁴⁴ ne retrouvent que des élévations modérées et non significatives chez les agriculteurs, ainsi que pour l'exposition aux pesticides, herbicides, insecticides et fongicides.

Pour ce qui est des phenoxyherbicides, Pearce et al.⁴⁵ ne montrent pas d'excès de risque de MM pour l'exposition au moins 6 jours et 10 ans avant le diagnostic (OR = 1.4[0.7-2.2]). Lynge et al.¹³ ne retrouvent d'excès que chez la femme dans l'industrie phytosanitaire. et Mannetje et al.¹⁹, dans leur cohorte de 1.025 ouvriers de fabrication de phenoxyherbicides et 703 épandeurs, montrent un excès de mortalité par MM uniquement dans le premier groupe (SMR = 5.5[1.14-16.1] et SMR = 0[0.0-5.3] respectivement). Pahwa et al.⁴⁶ se sont intéressés récemment à la relation entre utilisation de répellents (DEET) ou de phenoxyherbicides et les hémopathies. Il n'y a pas de lien avec le MM pour les phenoxyherbicides en général et l'on se rapproche de la signification pour les différentes molécules : 2,4, D (OR = 1.25[0.9-1.7]), mecoprop (OR = 1.2[0.9-1.6]), MCPA (OR = 1.7[1.02-2.7]).

Trois études ne montrent pas de lien entre MM et exposition à l'Atrazine^{24,47,48}. Dans le cadre du suivi de la cohorte d'applicateurs de pesticides de l'Iowa de Ross et al.²⁶ s'inquiètent de l'augmentation non significative des MM chez les exposés au glyphosate bien qu'il n'y ait pas véritablement de relation dose effet. (RR ajusté sur les autres pesticides = 2.6[0.7-9.4]).

Parmi les insecticides, aucune association significative n'est relevée dans les études récentes sur l'exposition à des organochlorés : pour l'alachlor^{31,47}, le Lindane³⁴. Concernant les organophosphorés, Coco et al.⁴⁹ rapportent un excès de MM chez les salariés directement exposés au DDT dans le cadre d'une campagne antipaludisme (PMR = 341[110-795]).

Leucémies

Beaucoup d'études sur les facteurs de risque professionnels rapportent un excès souvent faible (de l'ordre de 10 à 40 %) de leucémies dans le monde agricole. Toutefois les sous types de leucémies sont très différents (aigues ou chroniques, myéloïdes ou lymphoïdes) et leur pronostic, et étiopathogénie également différents. Aussi seules les études présentant des analyses en fonction des sous classes de leucémies devraient retenir notre attention. Elles sont malheureusement très rares, du fait des difficultés à obtenir un nombre de cas suffisant.

De nombreuses études antérieures à 1990 montraient des excès significatifs de leucémies toutes confondues^{1,2}, comme en témoigne la méta-analyse de Blair et al.⁴² (méta-RR = 1.07[1.03-1.1]). Le rôle des virus oncogènes animaux a été évoqué chez les éleveurs et certains travaux rapportent des ratios de mortalité par leucémies plus importants chez les éleveurs que chez les agriculteurs purs⁵⁰.

Ceci est conforté par plusieurs auteurs qui retrouvent un lien entre leucémies et contact avec la viande (abattoirs, bouchers, vétérinaires) ⁵¹ ou les animaux ^{52,53}. Toutefois, le rôle des produits phytosanitaires n'est pas exclu et est largement étudié actuellement. Parmi les études récentes, une surmortalité par leucémie est retrouvée dans le secteur agricole en Italie (PMR= 1.3[1.03-1.6]) ⁵⁴. L'étude d'incidence de cancers parmi les applicateurs de pesticides aux USA ³⁷ ne fait cependant pas ressortir d'excès de cas de leucémies parmi les applicateurs privés (agriculteurs ; OR = 0.9[0.7-1.1]), leurs épouses (OR = 0.7[0.4-1.2]), et les applicateurs spécialisés (désinsectiseurs ; OR = 0.9[0.2-2.4]). Pas plus que l'étude de mortalité chez les agriculteurs de Rio de Janeiro ⁵⁵.

Tous les types de leucémies (aigues ou chroniques, lymphoïdes ou myéloïdes) ont été associés à l'exposition aux pesticides. Mills et al.¹⁸, réalisant une étude cas-témoin nichée dans la cohorte d'ouvriers agricoles de Californie, trouvent des excès de risque plus important pour les leucémies myéloïdes avec certains produits phytosanitaires tels que le mancozeb (OR = 3.3[1.1-10.3]), le toxaphène (OR = 3.3[1.01-10.4]), ou encore la trifluraline (OR = 2.9[1.0-8.5]). Paradoxalement, l'excès de risque est systématiquement plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Dans son étude cas témoins, Miligi et al.¹⁷ ne retrouvaient pas de lien entre leucémies et différents insecticides ou fongicides.

Mannetje et al.¹⁹ dans leur cohorte exposée aux phénoxy herbicides ne retrouvent pas d'excès de leucémies myéloïdes chez les ouvriers de fabrication (OR=0[0-5.3]) comme chez les utilisateurs (OR=1.2 [0.1-6.4]). Il en va de même pour la cohorte d'applicateurs de pesticides exposés à l'atrazine ²⁴.

Dans une étude cas-témoins, Clavel et al.⁵⁶ mettaient en évidence un lien à la limite de la signification entre l'exposition aux organophosphorés et la survenue de leucémie à tricholeucocytes (OR=7.5 [0.9-61.5] pour les non fumeurs exposés aux OP).

Plusieurs travaux s'intéressent à l'impact de l'Alachlor. Ainsi, Leet et al.⁵⁷ dans une cohorte de production montrait un excès de mortalité (SIR= 25[3-90.3]). Et Acquavella et al.³⁰ dans la même cohorte faisait ressortir l'effet des fortes expositions sur la survenue de LMC (SIR= 18.6[2.3-67.2]). Enfin Lee et al.³¹ ne confirment pas cet excès de risque chez les applicateurs de pesticides même à la plus forte dose d'exposition cumulée (RR= 2.8[0.74-10.9]). Ils notent tout de même une tendance à l'augmentation du risque avec la durée cumulée, mais pas avec l'intensité.

Rufsson et al.³⁴ ne trouvaient pas non plus de plus grande fréquence de leucémie chez les bergers de sa cohorte exposés au Lindane, chez les hommes comme chez les femmes.

Conclusions

En 1991 l'IARC classait les activités d'épandage des pesticides dans la catégorie 2A.

De nombreuses études montrent une relation entre différentes hémopathies malignes et exposition aux produits phytosanitaires. Toutefois, les excès de risque chez les exposés sont souvent faibles et il est encore difficile actuellement d'identifier des produits ou des classes de produits spécifiques car les résultats ne sont pas toujours cohérents. Les raisons de ces difficultés sont liées au manque d'information disponible sur les niveaux d'exposition, à la non prise en compte des autres facteurs d'exposition, à l'évaluation globale et non par sous classes d'hémopathies, aux faibles effectifs inclus... L'amélioration de la qualité méthodologique des études des dernières années nous donne des résultats plus fiables, qui laissent supposer des relations possibles avec certains produits phytosanitaires tels l'atrazine, le glyphosate ou certains carbamates, mais qui doivent être confirmés par d'autres études pour être retenus. Le mode d'action des pesticides est encore le plus souvent méconnu. Beaucoup ne sont pas génotoxiques, certains pourraient agir par action immunosuppressive en particulier pour ce qui est du développement des lymphomes. .

Références

- ¹ Nisse C, Fenaux P. Hémopathies malignes. Les cancers professionnels, tome 1 par Pairon JC, Brochard P, Lebourgeois JP, Ruffié P. Editions Margaux Orange. 2000. Paris, p 497-535
- ² Dumont D, Dalphin JC, Delemotte B. Milieu agricole. Les cancers professionnels, tome 2 par Pairon JC, Brochard P, Lebourgeois JP, Ruffié P. Editions Margaux Orange. 2000. Paris, p
- ³ Blair A, Zahm SH. Cancer among farmers. *Occup Med.* 1991 Jul-Sep;6(3):335-54
- ⁴ Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA, McAfee O. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am J Ind Med.* 1997 Apr;31(4):442-4.
- ⁵ Khuder SA, Schaub EA, Keller-Byrne JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health.* 1998 Aug;24(4):255-61.
- ⁶ Pearce N, McLean D. Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health.* 2005;31 Suppl 1:18-25; discussion 5-7. Review.
- ⁷ Fontana A, Picoco C, Masala G, Prastaro C, Vineis P. Incidence rates of lymphomas and environmental measurements of phenoxy herbicides: ecological analysis and case-control study. *Arch Environ Health.* 1998 Nov-Dec; 53(6):384-7.
- ⁸ Schreinemachers DM, Creason JP, Garry VF. Cancer mortality in agricultural regions of Minnesota. *Environ Health Perspect.* 1999 Mar;107(3):205-11.
- ⁹ Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11):2315-21.
- ¹⁰ Rodvall Y, Dich J, Wiklund K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med.* 2003 Oct;60(10):798-801.
- ¹¹ Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Sandler DP. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect.* 2004 Apr;112(5):631-5.
- ¹² Cole P, Trichopoulos D, Pastides H, Starr T, Mandel JS. Dioxin and cancer: a critical review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2003 Dec;38(3):378-88. Review.
- ¹³ Lynge E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect.* 1998 Apr;106 Suppl 2:683-8.
- ¹⁴ Thorn A, Gustavsson P, Sadigh J, Westerlund-Hannestrand B, Hogstedt C. Mortality and cancer incidence among Swedish lumberjacks exposed to phenoxy herbicides. *Occup Environ Med.* 2000 Oct;57(10):718-20.

- ¹⁵ Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma*. 2002 May ; 43(5):1043-9.
- ¹⁶ De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med*. 2003 Sep;60(9):E11.
- ¹⁷ Miligi L, Costantini AS, Bolejack V, Veraldi A, Benvenuti A, Nanni O, Ramazzotti V, Tumino R, Stagnaro E, Rodella S, Fontana A, Vindigni C, Vineis P. Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study. *Am J Ind Med*. 2003 Dec;44(6):627-36.
- ¹⁸ Mills PK, Yang R, Riordan D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*. 2005 Sep;16(7):823-30.
- ¹⁹ 't Mannetje A, McLean D, Cheng S, Boffetta P, Colin D, Pearce N. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occup Environ Med*. 2005 Jan;62(1):34-40.
- ²⁰ Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP, Jessen CR, McCurnin DM, Richardson RC. Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Sep 4;83(17):1226-31.
- ²¹ Kaneene JB, Miller R. Re-analysis of 2,4-D use and the occurrence of canine malignant lymphoma. *Vet Hum Toxicol*. 1999 Jun;41(3):164-70.
- ²² Zheng T, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Zhang Y, Blair A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med*. 2001 Jul;43(7):641-9.
- ²³ MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, Myers SL. Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *Toxicol Environ Health A*. 2003 Mar 28;66(6):501-17.
- ²⁴ Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Sep 15;96(18):1375-82.
- ²⁵ Lynch SM, Rusiecki JA, Blair A, Dosemeci M, Lubin J, Sandler D, Hoppin JA, Lynch CF, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1248-52.
- ²⁶ De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005 Jan;113(1):49-54.
- ²⁷ McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Nov;10(11):1155-63.
- ²⁸ Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005 Mar;113(3):285-9. Erratum in: *Environ Health Perspect*. 2005 May;113(5):A297.
- ²⁹ Baris D, Zahm SH, Cantor KP, Blair A. Agricultural use of DDT and risk of non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of three case-control studies in the United States. *Occup Environ Med*. 1998 Aug;55(8):522-7.
- ³⁰ Acquavella JF, Riordan SG, Anne M, Lynch CF, Collins JJ, Ireland BK, Heydens WF. Evaluation of mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Environ Health Perspect*. 1996 Jul;104(7):728-33.
- ³¹ Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 15;159(4):373-80.
- ³² Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, Schuman L, Dick FR. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res*. 1992 May 1;52(9):2447-55.
- ³³ Blair A, Cantor KP, Zahm SH. Non-hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. *Am J Ind Med*. 1998 Jan;33(1):82-7.
- ³⁴ Rafnsson V. Cancer incidence among farmers exposed to lindane while sheep dipping. *Scand J Work Environ Health*. 2006 Jun;32(3):185-9.
- ³⁵ Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, Cantor KP, Blair A. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control*. 2001 Aug;12(6):509-17.
- ³⁶ Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control*. 1998 May;9(3):311-9.

- ³⁷ Alavanja MC, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, Thomas K, Dosemeci M, Barker J, Hoppin JA, Blair A. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31 Suppl 1:39-45.
- ³⁸ Wiklund K, Lindefors BM, Holm LE. Risk of malignant lymphoma in Swedish agricultural and forestry workers. *Br J Ind Med*. 1988 Jan;45(1):19-24.
- ³⁹ Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevinas M, Steindorf K, Manz A, Wahrendorf J. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control*. 1996 May;7(3):312-21.
- ⁴⁰ Kogevinas M, Becher H, Benn T, Bertazzi PA, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Colin D, Flesch-Janys D, Fingerhut M, Green L, Kauppinen T, Littorin M, Lynge E, Mathews JD, Neuberger M, Pearce N, Saracci R. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol*. 1997 Jun 15;145(12):1061-75.
- ⁴¹ Pahwa P, McDuffie HH, Dosman JA, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Robson D, Fincham S. Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, soft tissue sarcomas, insect repellents, and phenoxyherbicides. *J Occup Environ Med*. 2006 Mar;48(3):264-74.
- ⁴² Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Aug;18(4):209-15.
- ⁴³ Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med*. 1997 Nov;32(5):510-6.
- ⁴⁴ Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, Liff JM, Schoenberg JB, Pottern LM, Greenberg RS, Stewart PA. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health*. 2004 Jun;30(3):215-22.
- ⁴⁵ Pearce NE, Smith AH, Howard JK, Sheppard RA, Giles HJ, Teague CA. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer*. 1986 Sep;54(3):493-500.
- ⁴⁶ Pahwa P, McDuffie HH, Dosman JA, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Robson D, Fincham S. Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, soft tissue sarcomas, insect repellents, and phenoxyherbicides. *J Occup Environ Med*. 2006 Mar;48(3):264-74.
- ⁴⁷ Brown LM, Burmeister LF, Everett GD, Blair A. Pesticide exposures and multiple myeloma in Iowa men. *Cancer Causes Control*. 1993 Mar;4(2):153-6.
- ⁴⁸ Burmeister LF. Cancer in Iowa farmers: recent results. *Am J Ind Med*. 1990;18(3):295-301. Review.
- ⁴⁹ Cocco P, Blair A, Congia P, Saba G, Ecça AR, Palmas C. Long-term health effects of the occupational exposure to DDT. A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Dec 26;837:246-56.
- ⁵⁰ Amadori D, Nanni O, Falcini F, Saragoni A, Tison V, Callea A, Scarpi E, Ricci M, Riva N, Buiatti E. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on job titles. *Occup Environ Med*. 1995 Jun;52(6):374-9.
- ⁵¹ Bethwaite P, Cook A, Kennedy J, Pearce N. Acute leukemia in electrical workers: a New Zealand case-control study. *Cancer Causes Control*. 2001 Oct;12(8):683-9.
- ⁵² Fritschi L, Johnson KC, Kliewer EV, Fry R; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Animal-related occupations and the risk of leukemia, myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma in Canada. *Cancer Causes Control*. 2002 Aug;13(6):563-71.
- ⁵³ Svec MA, Ward MH, Dosemeci M, Checkoway H, De Roos AJ. Risk of lymphatic or haematopoietic cancer mortality with occupational exposure to animals or the public. *Occup Environ Med*. 2005 Oct;62(10):726-35.
- ⁵⁴ d'Errico A, Filippi M, Demaria M, Picanza G, Crialesi R, Costa G, Campo G, Passerini M. Occupational mortality in Italy during 1992, assessed through record-linkage between pension records and death certificates. *Med Lav*. 2005;96 Suppl:s52-65.
- ⁵⁵ Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res*. 2003 Nov;93(3):264-71.
- ⁵⁶ Clavel J, Hemon D, Mandereau L, Delemotte B, Severin F, Flandrin G. Farming, pesticide use and hairy-cell leukemia. *Scand J Work Environ Health*. 1996 Aug;22(4):285-93.
- ⁵⁷ Leet T, Acquavella J, Lynch C, Anne M, Weiss NS, Vaughan T, Checkoway H. Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Am J Ind Med*. 1996 Sep;30(3):300-6.

Notes



Le point de vue des industriels de la protection des plantes

Monsieur Philippe Michel,
Responsable des affaires techniques et réglementaires, Union des Industries
de la Protection des Plantes (UIPP)



Effets à long terme des produits phytosanitaires

Le point de vue des industriels de la protection des plantes

XXXIIIe symposium de l'INMA, Tours
8 septembre 2006

Philippe MICHEL

Responsable des Affaires Techniques et Réglementaires
Union des Industriels de la Protection des Plantes

DES PRODUITS UTILES - DES ENTREPRISES RESPONSABLES

Plan



- u Bref rappel de l'agriculture en France
- u Aperçu du contexte réglementaire
- u Produits phytopharmaceutiques et santé : Le point de vue des industriels
- u Conclusion

Bref rappel de l'agriculture Française

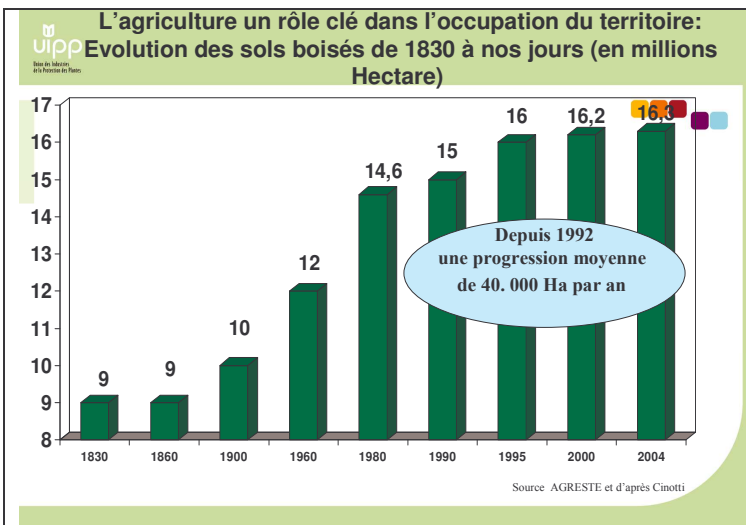


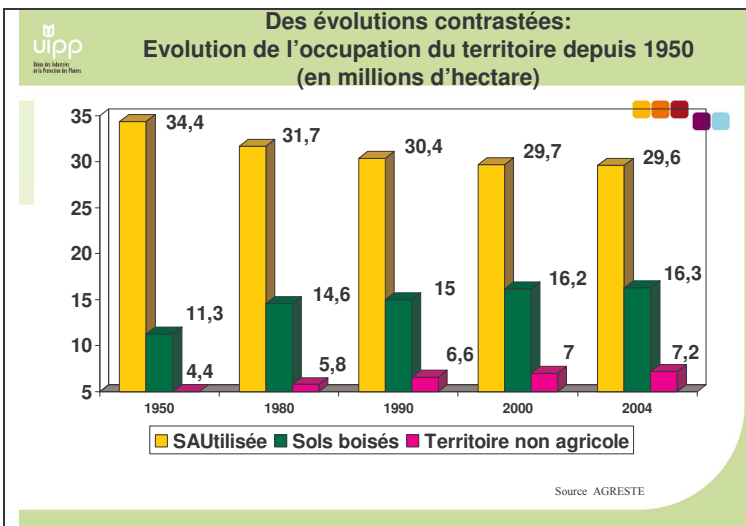
Une place enviée :

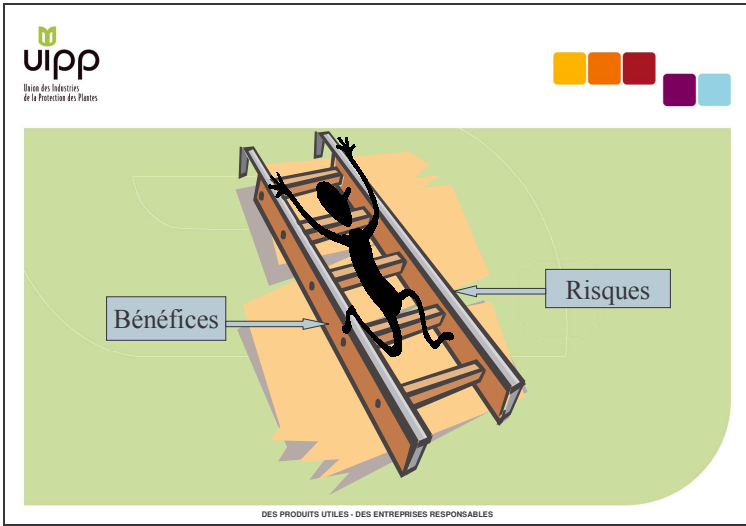
- u 1ère Surface Agricole Utile de l'Europe (29 millions d'hectare)
- u 1er pays exportateur dans l'UE
- u 2ème pays exportateur dans le monde après les USA
- u Agriculture : 900 000 exploitants et 600 000 exploitations
- u I.A.A. emploient plus de 400 000 personnes pour un C.A. d'environ 124 milliards d'euros en 2003
- u Avec élargissement de l'UE à 25 E.M., de 360 à 455 millions de consommateurs

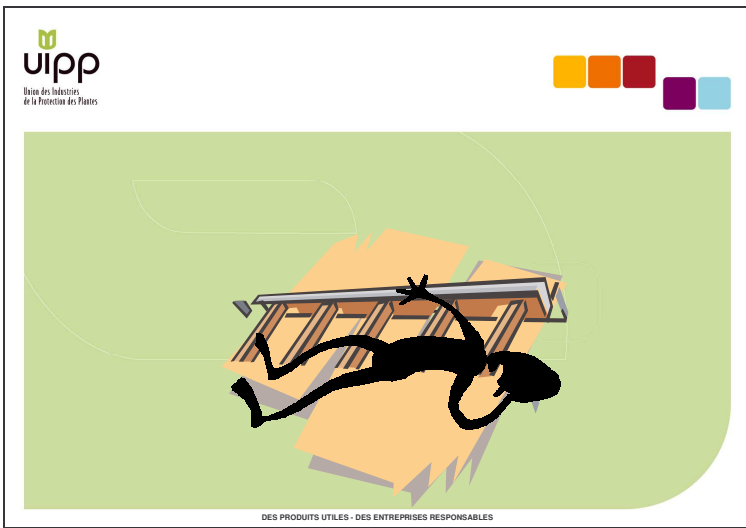
Source AGRESTE, INSEE

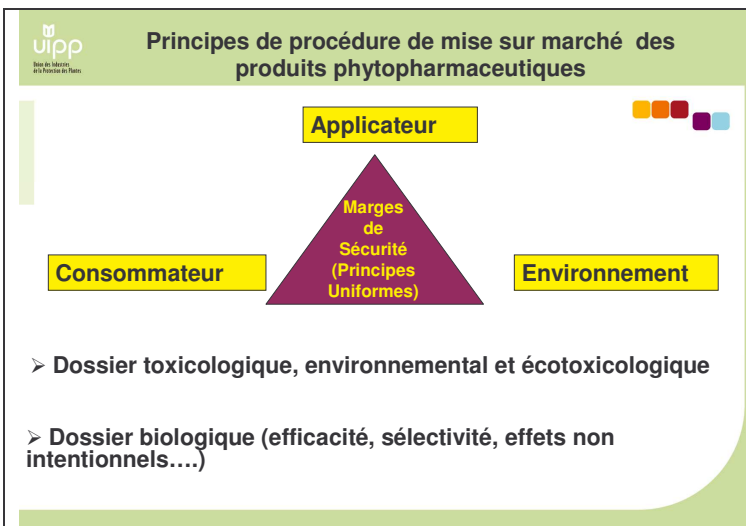












Principes de procédure de mise sur marche des produits phytopharmaceutiques

Identification des DANGERS
 Détermination des EXPOSITIONS
 Évaluation des RISQUES

Base : Directive Européenne 91/414/CEE

Révision des substances actives présentes sur le marché avant le 25 juillet 1993

SUBSTANCES ACTIVES

968 Substances actives

Avant juillet 1993

- 50 %

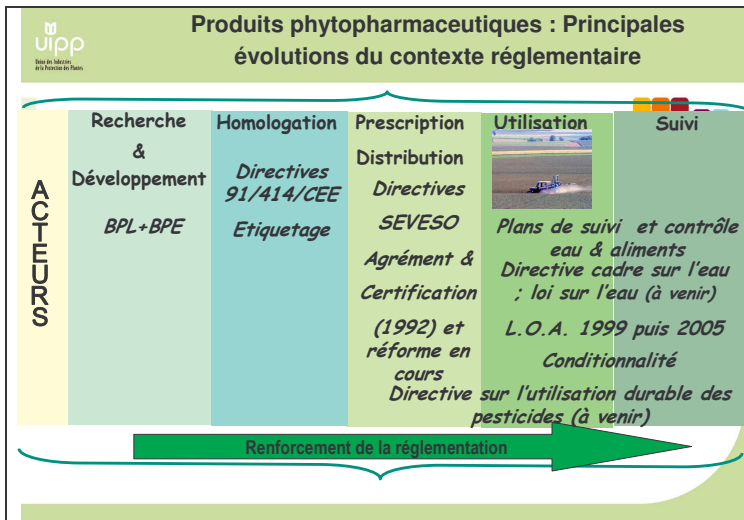
> 460 Substances actives sont ou vont être retirées (sf usages essentiels)

Pour en savoir plus : http://www.europa.eu.int/comm/food/plant_health/plant_protection_puis_evaluation_and_authorisation_of_plant_protection_products

Evolution du tonnage des substances actives commercialisées en France

Année	Total	Produits de Synthèse	Soufre et Cuivre
1997	109 700	~75 000	~35 000
1998	~105 000	~70 000	~35 000
1999	~115 000	~85 000	~30 000
2000	~95 000	~65 000	~30 000
2001	~100 000	~70 000	~30 000
2002	~85 000	~60 000	~25 000
2003	~75 000	~55 000	~20 000
2004	~75 000	~55 000	~20 000
2005	78 300	~60 000	~18 000

Source : UZPP



Implications de l'UIPP et ses adhérents en matière de santé et environnement : quelques exemples

- ☒ Innovation, recherche et développement de nouvelles S.A., de nouvelles formulations...
- ☒ Développement d'outils d'aide à la décision (raisonnement du traitement)
- ☒ ADIVALOR (récupération EVPP et PPNU)
- ☒ Bilans « hygiène et sécurité » en station de protection des semences
- ☒ Mise en ligne sur internet des FDS (www.uipp.org)
- ☒ Promotion des Bonnes Pratiques (FARRE, EBPP, B. versants, gestion des pollutions ponctuelles et diffuses)

=> **Actions en partenariat**

L'Ecole des Bonnes Pratiques Phytosanitaires (EBPP) : une approche concertée et volontaire

- Volonté de travailler avec ensemble des acteurs (Min agri, MSA, APCA, instituts techniques, repr. des agriculteurs ...)
- Approche commune avec la distribution
- Message élaboré et délivré en commun
 - ☒ MSA : prévention
 - ☒ SRPV : réglementation
 - ☒ Chambres d'Agriculture : Bonnes pratiques
 - ☒ Industrie (UIPP)
- Un retour d'expérience vers les firmes pour améliorer les produits (sécurité, emballage...)
- Plus de 2000 agriculteurs ont déjà participé, plus de 100 sessions organisées ou planifiées
- Un organisme de formation reconnu : N° 11 92 155 91 92

Santé des utilisateurs : Implication de l'UIPP et partenariats

- ☑ Réalisation d'une étude d'exposition en arboriculture
- ☑ Dès 1999, partenariats en épidémiologie sur 2 thématiques prioritaires
 - ☑ **Fertilité masculine: INSERM, U 625 travailleurs en Bananeraie en Guadeloupe**
 - ☑ **GRECAN, centre F. Baclesse : Risques de cancer en milieu agricole**



Santé des utilisateurs : Implication de l'UIPP et partenariats

- ☑ L'épidémiologie une science complexe et **interdisciplinaire** (expertises multiples)
- ☑ De nombreux biais méthodologiques sont possibles
- ☑ Estimer si une relation est causale ou non reste difficile
- ☑ Les critères de causalité (9) proposés par Bradford et Hill sont souvent utilisés comme guide pour déterminer si la relation est de type causal ou non.

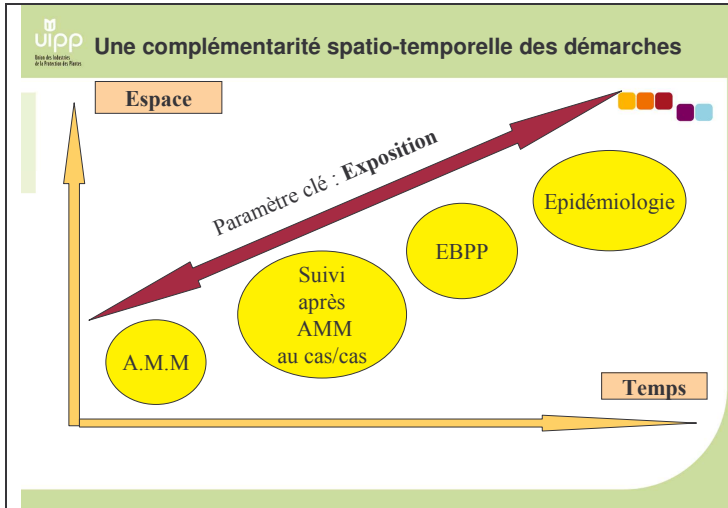


Santé des utilisateurs : Implication de l'UIPP et partenariats

Les 9 critères de Bradford et Hill :

- ☑ Facteur de risque antérieur à l'apparition de la maladie
- ☑ Force de l'association (tests statistiques)
- ☑ Existence relation dose - réponse
- ☑ Reproductibilité des résultats dans différentes études utilisant différentes méthodes
- ☑ Plausibilité : l'agent étudié a-t-il une action sur le ou les organes cibles à l'origine de la maladie ?
- ☑ Analogie : des agents similaires causent-ils des effets similaires ?
- ☑ Disponibilité de preuves expérimentales
- ☑ Spécificité de l'association (critère pas toujours vérifié)
- ☑ Cohérence avec les connaissances existantes par ailleurs





Notes



Le point de vue des agriculteurs

Un représentant des Jeunes Agriculteurs

Notes