

## **Chapitre3 : impact des pesticides sur la santé**

### **EXPOSITION AUX PESTICIDES :**

Les modes de pénétration sont conditionnés par l'utilisation habituelle des produits (hormis les tentatives de suicide ou les méprises), par leur présentation, leurs modes et leurs moyens d'application. Parmi les modes de pénétration, la pénétration respiratoire est la plus redoutable en raison de la proximité du courant sanguin, des débits sanguins très élevé, de la minceur de l'épithélium pulmonaire et de la grande surface d'échanges. Le mode de pénétration cutané est également très important bien que la peau soit classiquement considérée comme une barrière protectrice en raison notamment de présence de la couche cornée, plusieurs facteurs entrent en jeu : affinité de la substance pour la peau, liposolubilité du produit, état sanitaire de la peau (blessure, eczéma, surface exposée, etc....). Il convient de rattacher la pénétration à travers les muqueuses facilitée par l'absence de couche cornée et par une vascularisation plus dense (œil, nez, bouche).

Parmi les pesticides redoutables d'une intoxication par la voie respiratoire il y en a :

-Parathion ethyl, terbufos (insecticides) -Atrazine, simazine (herbicides)

-Captane, Ditalimphos (fongicides) Le mode de pénétration par la voie orale est à la fois exceptionnel dans le contexte des produits phytosanitaires (accidents, suicide) mais aussi très banal (manque d'hygiène), l'absorption digestive peut s'effectuer à tous les niveaux du tube digestif (bouche, œsophage, estomac) mais surtout au niveau de l'intestin qui constitue un lieu d'absorption privilégié (grande surface d'échange,) mais la présence d'aliments dans le tube digestif, d'acide chlorhydrique et d'enzymes peut aussi moduler le processus.

Certains produits (même introduits à forte concentration) peuvent être éliminés rapidement par voie respiratoire, urinaire ou par les selles après avoir été ou non métabolisés notamment au niveau hépatique (organophosphorés) ; d'autres produits aux contraires, même si leur pénétration se fait en petite quantité, ils peuvent s'accumuler et être stockés en différents endroits et en particulier dans les tissus adipeux (organochlorés).

Le facteur principal qui conditionne la toxicité de ces produits concerne le mode de pénétration et le devenir du produit dans l'organisme, donc il faut retenir qu'il y a trois voies de contamination :

**1.La voie cutanée et les muqueuses** : C'est la voie de contamination la plus fréquente et la plus intense. Les liquides peuvent pénétrer facilement la peau, surtout lorsqu'ils sont présentés sous forme de solutions huileuses (c'est le cas de nombreux produits), ou lorsqu'on doit ajouter des solvants (ils sont souvent plus agressifs que les substances actives elles – mêmes). La peau est imperméable à l'eau mais pas au corps gras .

Les poudres passent facilement la barrière de la peau. La conjonctivite de l'œil est également très exposée d'une diffusion très rapide .

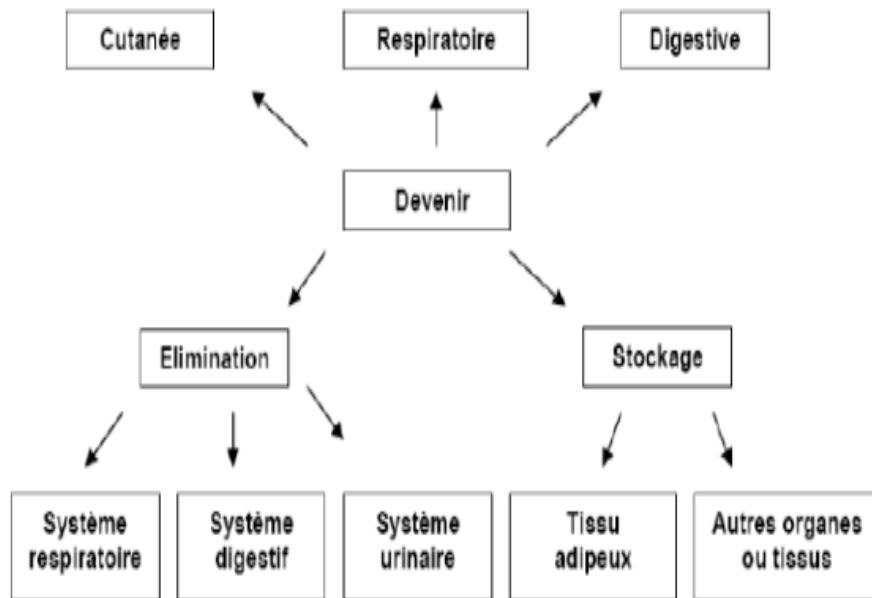
Certains facteurs favorisent la pénétration par la peau à travers la transpiration ou la présence de plaie. Et n'oublions pas que la contamination est possible à travers les vêtements s'ils ne sont pas suffisamment étanches

**2. La voie digestive** : Elle est responsable des plus graves empoisonnements en cas de mélange avec les aliments ou par ingestion accidentelle .

L'empoisonnement par ingestion directe est assez rare, mais très fréquent par ingestion indirecte; comme le contact avec les mains souillées (en mangeant ou en fumant), ou débouchage d'une buse en soufflant avec la bouche

**3.La voie respiratoire** : Les pesticides peuvent pénétrer facilement les voies respiratoires . L'inhalation de poussières, de vapeurs ou de brouillard permet aux produits de passer directement dans le sang (par le contact entre l'air et le sang qui s'effectue au niveau des poumons) . Tous les organes sont susceptibles d'être touchés car, en cas de contamination, les produits sont véhiculés par le sang , ils sont ensuite éliminés après transformation par le foie, ou stockés dans le foie, les graisses, le système nerveux...etc.

La figure suivante met l'accent sur la toxicité des pesticides et leurs dangers sur la santé humaine, et explique les voies de contaminations précédentes :



Il est classique de distinguer deux formes de toxicité, l'une est dite aigue, et correspond à l'absorption massive d'une seule dose de poison, l'autre est dite chronique et survient à la suite d'absorption de faible doses des substances nocives durant plusieurs jours, plusieurs mois ou même plusieurs années.

**INTOXICATION AIGUE :** Les effets d'intoxication aigue par les pesticides se manifestent immédiatement ou dans les heures qui suivent une exposition importante. La connaissance de ces effets permet d'appréhender le degré de la dangerosité des pesticides et les risques encourus en cas d'exposition accidentelle.

## 1. insecticides

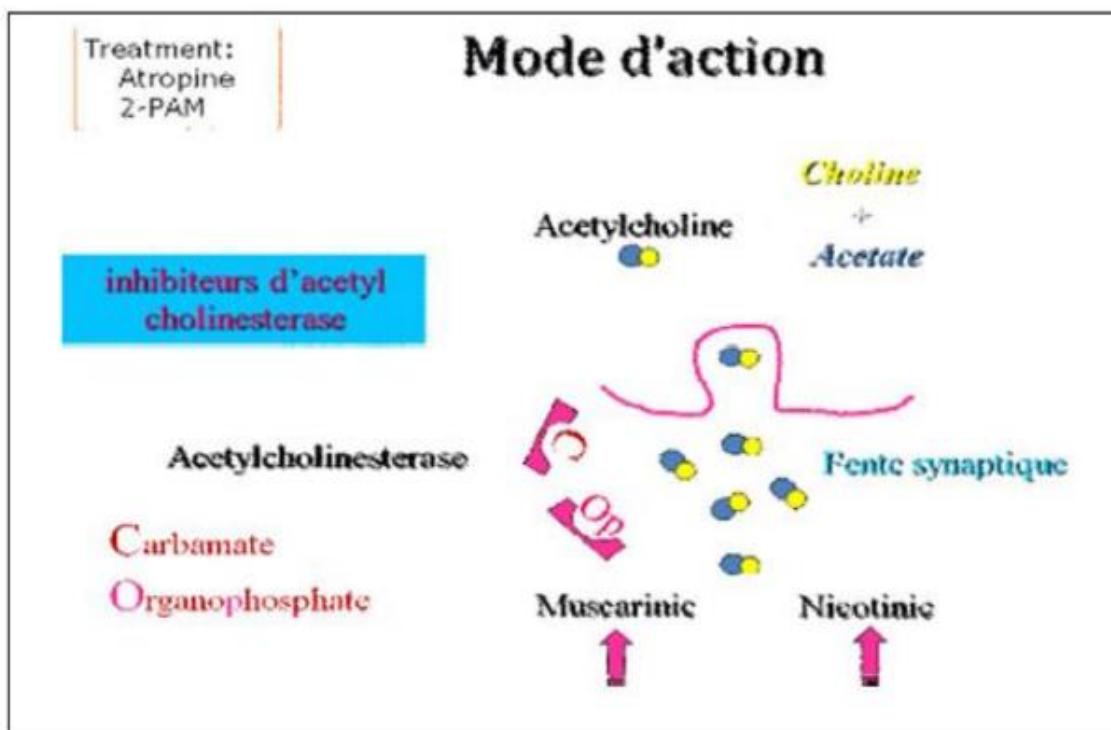
- **Organophosphorés et carbamates anticholéstérasiques :**

Ces molécules agissent en inhibant le cholinestérase, enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine dans les neurones ; celle-ci s'accumule alors dans le système nerveux de l'insecte ravageur. Ces produits ont une bonne pénétration cutanée, et du fait de leur forte volatilité, ils sont toxiques par voie respiratoire.

Les troubles apparaissent dans un délai de 30 minutes à 2 heures. Ils sont d'ordre digestif, respiratoire, cardiaque, musculaire, avec augmentation des sécrétions, pupille contractée, troubles de la conscience, voire survenue d'un coma. Ensuite, selon la dose absorbée par l'organisme, la personne intoxiquée guérit avec ou sans séquelles (polyneuropathie) ou décède.

Cependant il s'agit de la seule famille de PPP à posséder un antidote : le pralidoxime.

### **Inhibition des cholinestérases par les organophosphorés et les carbamates**



- **Pyréthrinoïdes de synthèse**

L'exposition cutanée à court terme aux pyréthrinoïdes peut mener à des sensations anormales au visage (paresthésie). Leur ingestion peut causer des maux de gorge, des nausées, des vomissements et des crampes abdominales, des ulcères buccaux, une augmentation des sécrétions et une déglutition difficile. La plupart des sujets atteints récupèrent en 12 à 48 heures. Il est rare qu'une exposition aux pyréthrinoïdes mène au décès, bien que de fortes doses causent des tremblements, le coma et des convulsions.

- **Organochlorés :**

Les organochlorés ont une action de perturbation enzymatique par stimulation du système nerveux central. Ils sont bioaccumulables car se stockent facilement dans les graisses. Ils sont de puissants inducteurs enzymatiques et peuvent donc influer sur la dégradation d'autres substances, comme l'alcool et les médicaments, et amener à des phénomènes de surdosage.

- **Bromure de méthyle :**

Il est caustique pour la peau et peut même pénétrer par cette voie. Par ailleurs, il est irritant des voies respiratoires et des yeux. Il peut entraîner des nausées et vomissements, migraine et confusion mentale, vertige, vision double ou brouillé, des douleurs abdominales et convulsions, des troubles de la conscience allant jusqu'au coma et au décès.

## 2. Fongicides

- **Dithio-carbamates**

En cas de projection, les dithio-carbamates sont des irritants cutanéo-muqueux. En cas d'ingestion d'alcool concomitante à la manipulation, apparaissent des symptômes caractéristiques du syndrome antabuse (vertiges, rougeurs et sueurs, gêne respiratoire, baisse de la tension artérielle, palpitations, nausées). Ce sont également des produits sensibilisants (risques d'allergies).

- **Dicarboximides :**

Il y a risque d'irritation de la peau et des muqueuses en cas de projection. Ce sont des produits sensibilisants (allergiques).

- **Sulfate de cuivre et souffre**

En cas de projection et d'inhalation, apparaissent surtout des irritations de la peau et des muqueuses, avec possibilité de fièvre des métaux. En cas d'ingestion, vomissements et diarrhée surviennent dans un délai de 12 à 24 heures, avec possibilité d'atteinte rénale et des globules rouges.

### **3. Herbicides**

- **Ammoniums quaternaires**

En cas de contact, ces produits sont de puissants caustiques pour la peau, les yeux et les muqueuses.

En cas d'ingestion, les symptômes sont immédiats : douleurs pharyngées, troubles digestifs, puis survient un blocage du foie et des reins et enfin une fibrose pulmonaire avec le paraquat, La personne intoxiquée décède alors dans un délai de 5 à 70 jours par asphyxie. Du fait de la rapidité d'effet de ces produits et de leurs conséquences sur l'organisme, ce sont les seuls pour lesquels il faut faire vomir toute personne consciente qui en a ingéré.

- Phytohormones de synthèse : Ces produits occasionnent des irritations locales de la peau, des yeux et des voies respiratoires. En cas d'exposition massive, ils entraînent une dépression du système nerveux central ainsi que des troubles cardio-vasculaires.

- **Urées substituées**

En cas de projection sur la peau ou dans les yeux, ces produits génèrent des irritations. Les troubles digestifs (en cas d'ingestion) entraînent une dépression du système nerveux central et une méthémoglobinémie.

- **Aminophosphonates :**

Les amino-phosphonates sont des irritants respiratoire, digestif et cutané. Ils peuvent entraîner une pneumopathie d' inhalation et générer un risque vital en cas d' ingestion massive.

- **Triazoles :**

Les triazoles provoquent des irritations, une dépression du système nerveux central et une dysthyroïdie transitoire.

- **Chlorate de sodium**

Les symptômes d' irritation cutanéo-muqueuse apparaissent rapidement. À forte dose, il y a risque d'hémolyse et de méthémoglobinémie, avec atteinte rénale et hépatique.

- **Amides :**

Les symptômes d'irritation cutanéo-muqueuse apparaissent rapidement, avec des brûlures en cas de projection de solution concentrée.

- **Triazines**

Les symptômes d'irritation cutanéo-muqueuse sont faibles. Toutefois, il peut y avoir dépression du système nerveux central en cas de prise massive.

- **Benzonitriles :**

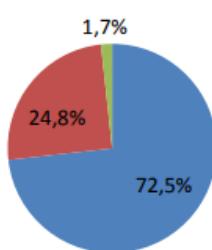
Les benzonitriles occasionnent des irritations de la peau. Ils peuvent entraîner une hyperthermie (fièvre) avec des sueurs jaunes, une déshydratation, voire même un décès par hyperthermie irréversible en cas de prise massive.

Tableau : Répartition des substances actives des pesticides à l'origine d'intoxication selon la classe de danger OMS, CAPM, 1989-2007

Classe de danger OMS	Effectif	Pourcentage
Ia : extrêmement dangereux	257	7,89
Ib : très dangereux	566	17,38
II : modérément dangereux	1420	43,61
III : peu dangereux	627	19,26
U : ne semble pas dangereux en cas d'usage normale	303	9,31
FM : Fumigant, non classé	69	2,12
O: Utilisation Obsolète comme pesticide, non classé	14	0,43
Total	3256	100,00

### intoxication aigue par pesticides

■ insecticides ■ ronticides ■ herbicides



L'intoxication chronique survient après des expositions répétées à faibles doses des pesticides. Le délai avant l'apparition des symptômes peut être parfois très long, dans certains cas il s'agit de plusieurs dizaines d'années. C'est pourquoi il est difficile de faire le lien entre une exposition à un toxique et des symptômes observés.

On ne prend alors pas en compte les risques de toxicité chronique si les quantités absorbées aux cours des phases d'exposition dépassent la dose journalière admissible (DJA) .

La DJA d'un pesticide s'accompagne d'une limite maximale de résidus LMR, au-delà la commercialisation n'est plus autorisée. Elle est déterminée afin que la quantité de résidus d'un pesticide ingérée par une population donnée ne dépasse pas la DJA .

### **Les pathologies émergentes de l'exposition aux pesticides.**

la mise en évidence des pathologies en lien avec la manipulation de produit phytosanitaire à long terme ne peut se faire qu'à travers des études épidémiologiques. Ces études sont longues, puisqu'elles doivent englober la population la plus large possible, et sont souvent difficile à mettre en œuvre car elle fond appel à la mémoire des personnes interrogées pour mettre en avant un comportement. Les principales pathologies suspectées comme découlant de l'utilisation des pesticides sont les cancers (principalement les mélanomes et la maladie de hodgkin), des troubles neurodégénératifs (maladie de parkinson), et des troubles de la fertilité . Cependant la difficulté de corrélérer ces maladies avec l'usage des pesticides réside également dans le fait que ces maladies découlent souvent de facteurs multiples, qui ne sont pas toujours bien connus.

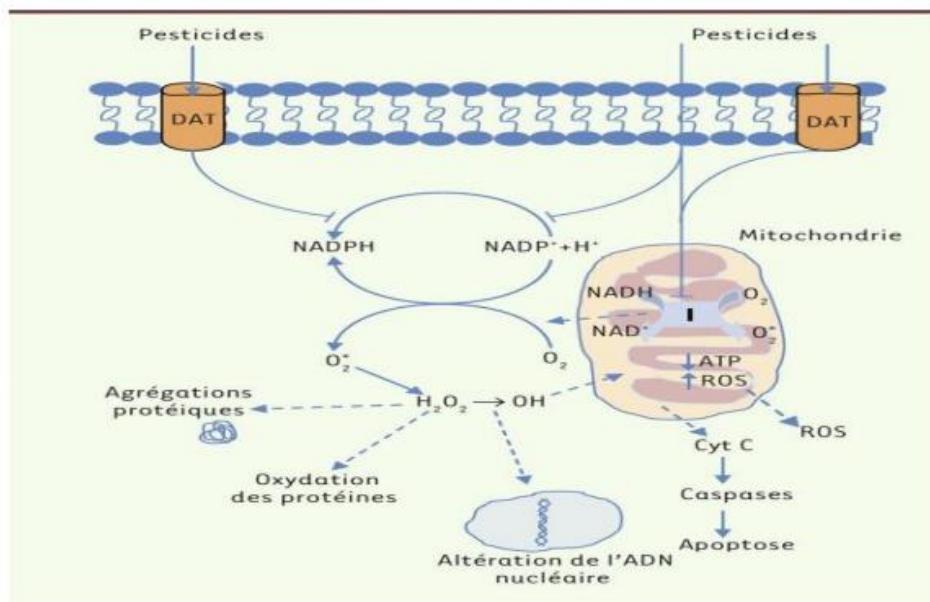
#### **1- Le stress oxydatif et l'effet des pesticides sur la mitochondrie :**

L'exposition aux pesticides peut entraîner la production nette d'espèces réactives d'oxygène (ROS) dans les tissus lorsque les mécanismes de défense antioxydants sont submergés.

Les pesticides peuvent pénétrer directement dans les cellules à travers la membrane ou grâce à des mécanismes de transport. Ainsi, ils peuvent agir directement sur l'équilibre NADH/NAD<sup>+</sup> en augmentant les ROS qui perturbe le fonctionnement mitochondrial 2 . ils peuvent également agir directement sur le complexe I de la chaîne respiratoire entraînant une augmentation des ERO, une induction des mécanismes

apoptotiques par une libération du cytochrome c (Cyt c) et une activation des caspases, une altération de l'ADN nucléaire, ainsi qu'une oxydation et une agrégation des protéines. Les pesticides peuvent augmenter les niveaux de ROS, tels que le superoxyde. Cependant, quel que soit le mécanisme par lequel les ROS sont produites, une conséquence de leur surproduction est qu'ils peuvent causer de nombreux dégâts d'ADN et de protéines dans les cellules

#### **Effets des pesticides sur la mitochondrie et conséquences au niveau cellulaire**



#### **2- Atteinte neurologique :**

Des effets neurotoxiques aigus ou subaigus consécutifs à une intoxication à certains pesticides sont fréquemment rapportés : par exemple, des paralysies ascendantes des membres ont été observées avec certains insecticides organophosphorés. Les organochlorés peuvent provoquer entre autres des convulsions. Les effets chroniques sont plus difficiles à mettre en relation avec l'usage de pesticides, cependant une élévation du risque de la maladie de Parkinson est rapportée, dans de nombreuses études, chez les agriculteurs et plus généralement dans les populations professionnellement exposées à des pesticides. L'exposition répétée à des insecticides anticholinestérasiques a également été associée à une altération des performances intellectuelles, des troubles de l'humeur et de la personnalité.

#### **-La maladie de Parkinson (PD) :**

L'exposition chronique à faible dose aux pesticides est suspectée d'augmenter le risque de la maladie de Parkinson. Les personnes exposées aux pesticides avaient une incidence de PD à 70% plus élevée que celles qui ne sont pas exposées.

PD est la maladie neurodégénérative la plus fréquente, elle se produit lorsque les cellules nerveuses du cerveau sont endommagées de sorte qu'elles ne produisent plus de dopamine, ce qui aide à contrôler le mouvement musculaire.

Les pesticides auraient une action neurotoxique directe, soit en perturbant le transport de la dopamine (certains OC), soit en provoquant cytochrome c (Cyt c), une faillite de la chaîne respiratoire mitochondriale (dithiocarbamates inhibant le complexe III mitochondriale, roténone inhibant le complexe I), ce qui conduit à une diminution de la production d'ATP, soit encore en entraînant des perturbations enzymatiques plus diffuses par un stress oxydatif .

L'herbicide paraquat est un facteur de stress oxydatif , il provoque des lésions tissulaires en déclenchant un cycle redox qui génère des radicaux libres superoxyde toxiques .

La quantité des produits disponibles sur le marché, le type d'exposition (aiguë ou chronique), la durée de l'exposition et les populations concernées (les plus jeunes pouvant être beaucoup plus sensibles aux effets neurotoxiques des pesticides) font qu'il est très difficile de décrire le mode d'action de ces molécules et de définir des modèles de toxicité .

La relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides a davantage été étudiée. Dans certaines études, les auteurs mettent en évidence une association mais celle-ci est alors très faible voire non-significative .Une autre étude [Baldi et al 2003] s'intéresse à l'impact d'une exposition aux pesticides chez des personnes de plus de 65 ans du sud ouest de la France. Une relation significative a été montrée entre une exposition professionnelle passée et la maladie de Parkinson ainsi que la maladie d'Alzheimer. Cette relation n'est pas observée chez les femmes. Une étude sur 250 personnes atteintes de la maladie de Parkinson ne met pas en évidence de relation entre cette pathologie et une exposition professionnelle aux pesticides Cependant, une revue de littérature réalisée sur des études publiées entre 1983 et 2003 conclut en une probable association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation de pesticides Cependant, une revue de littérature réalisée sur des études publiées entre 1983 et

2003 conclut en une probable association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation de pesticides.

- **Troubles psychiques et comportementaux** : Plusieurs études suggèrent que l'exposition professionnelle aux pesticides, notamment aux insecticides organochlorés et organophosphorés, amène à l'apparition de troubles psychiatriques comportementaux tels que l'anxiété, la dépression, difficultés de concentration et troubles de la mémoire.
- Une étude menée aux Etats Unis parmi plus de 700 agriculteurs a montré que l'exposition aux Organophosphorés amène à la survenue de symptômes dépressifs, indépendamment d'autres facteurs de risque connus.
- une enquête épidémiologique menée en Gironde a mis en évidence, que l'exposition chronique aux PPP chez des ouvriers viticoles altère leurs performances neuropsychologiques, évaluées par une série de tests neurocomportementaux. Ces effets persistent lorsqu'ils sont ajustés par rapport à l'âge, au sexe, au niveau de scolarisation, à la consommation de tabac et d'alcool, et aux symptômes dépressifs préexistants, ces effets seraient imputables aux fongicides, ceux-ci étant les plus employés en viticulture.
- En milieu professionnel, des troubles neuropsychologiques spécifiques ont été étudiés. Il s'agit de troubles de l'humeur, de l'anxiété, de difficultés de concentration, de troubles de la mémoire et de suicide. Stallones et Beseler (2002) ont mis en évidence des relations significatives entre une exposition aux organophosphates et ces troubles ainsi qu'avec des difficultés de compréhension, un sentiment dépressif et des troubles du sommeil. Baldi et al (2001) ont mis en évidence une relation entre l'exposition aux pesticides (fongicides principalement) d'ouvriers viticoles et une altération de leurs résultats à des tests neurocomportementaux. Cette relation n'est pas démontrée pour des expositions à des doses faibles de pesticides .

De même, pour des expositions chez les agriculteurs, des troubles de la vision suite à une dégénérescence de la rétine ont été mis en relation avec l'exposition à certains pesticides

**Maladie d'Alzheimer** : Concernant la maladie d'Alzheimer (MA), les résultats sont plus mitigés et moins nombreux : dans l'étude PHYTOPARK menée en 2003 par Baldi et al., les auteurs ont pu montrer un risque plus important de développer cette maladie dans la population

masculine travaillant au contact de pesticides. Cependant ce risque n'est pas significatif chez les femmes. Une récente étude américaine a également montré que l'exposition aux pesticides peut augmenter le risque de démence, et la survenue de la MA ultérieurement, notamment suite à une exposition aux organophosphorés.

Malgré tout, ces études soulignent bien l'impact des pesticides sur la santé neurologique, même suite à une exposition à faible dose, et les scientifiques insistent sur la nécessité d'une protection à employer lors de l'usage de tels produits.

#### **Effets sur la fertilité :**

- Dans une étude sur l'influence de plusieurs facteurs rencontrés en milieu professionnel (conditions de travail, stress, contact avec des produits ayant un impact négatif potentiel sur la reproduction) sur la fertilité masculine, il est mis en évidence des relations positives, en particulier avec une exposition à certains pesticides tels les DBCP et DDT . De même, chez des agriculteurs danois travaillant en serre une relation inverse entre la concentration de spermatozoïdes et l'exposition aux pesticides est mise en évidence . Dans une étude menée chez des couples venus consulter pour infécondité, une association significative entre l'exposition aux pesticides et le seuil limite de fertilité chez l'homme est montrée .
- Les pesticides ayant une action potentielle sur le système endocrinien ont été associés, dans certaines études épidémiologiques, à une augmentation du délai nécessaire à la conception chez les hommes.
- Dans une étude comparant des agriculteurs travaillant en serre et exposés à des pesticides et un groupe non exposé, il n'est pas mis en évidence de différence dans le délai à la conception. En revanche lorsque la distinction est faite entre les individus n'ayant pas encore d'enfant et ceux en ayant déjà un ou plusieurs, le délai à la conception est plus important pour avoir un premier enfant chez les exposés par rapport au non exposés aux pesticides.
- La relation entre une exposition aux pesticides et le délai à la conception n'est cependant pas retrouvée dans une étude multicentrique menée en France et au Danemark.

**Effets sur le développement :** Des études animales et humaines ont démontré que les pesticides peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre de cette manière le foetus. Ainsi, les expositions aux pesticides chez les femmes avant ou après conception sont

suspectées d'être à l'origine d'une augmentation d'avortements spontanés de morts nés , de retards de croissance et de certaines malformations fœtales telles que les fentes labiopalatines, la non-fermeture du tube neuronal, des anomalies des membres, des tumeurs cérébrales et abdominales . Nurminen (1995) a étudié les risques de malformations du système nerveux central, du squelette et des fentes labio-palatines avec une exposition aux pesticides potentiellement tératogènes. Une relation significative a été mise en évidence entre une exposition durant le premier trimestre de grossesse et le risque de fentes labio-palatines. Pour les autres malformations étudiées, les risques ne sont pas significatifs.

- En définitive, le lien entre exposition aux pesticides et fonction reproductive et malformations congénitales est difficile à affirmer.

**Pesticides et cancers :** L'hypothèse d'un lien entre cancers et exposition aux pesticides est née de l'observation du nombre élevé de cas de certains cancers chez les agriculteurs, comparativement à d'autres professionnels

On estime aujourd'hui que la part attribuable à des expositions professionnelles représenterait 2 à 8% de la mortalité par cancer Des preuves épidémiologiques sur la relation entre les pesticides et le cancer sont examinées.

- Dans les études sur les animaux, de nombreux pesticides sont cancérogènes, par exemple les organochlorés et le sulfate, tandis que d'autres notamment le DDT, le chlordane et le lindane sont des promoteurs de tumeurs. Certains contaminants dans les formulations commerciales de pesticides peuvent également représenter un risque cancérogène, d'autres peuvent développer ce risque, Par exemple les gènes suppresseurs de tumeur ou les oncogènes ciblés spécifiquement par les ROS générés par l'exposition aux pesticides, contribuant ainsi à la maladie .

Les pesticides ont été identifiés comme une cause de nombreux types de cancers : des cancers de la vessie, du cerveau, de l'os, du foie, de la prostate, du pancréas et leucémie.

**- Hémopathies malignes :** Les hémopathies malignes font partie des cancers trouvés en excès dans certaines cohortes d'agriculteurs. Les pesticides sont fortement suspectés d'être responsables de la survenue de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies et myélomes... Parmi ces produits on retrouve les insecticides et fongicides arsenicaux, les

insecticides, organochlorés et organophosphorés, les herbicides chlorophénoxyacétiques (2,4- D).

- Le mode d'action des PPP est encore peu connu, même si pour certains d'entre eux des rôles géno-toxique, promoteur tumoral, à action hormonale, immuno-toxique, inducteur de péroxyosomes, ont été évoqué, autant de mécanismes pouvant être impliqué dans la genèse d'hémopathies malignes.

- Cependant la mise en évidence d'une relation certaine entre pesticides et hémopathies malignes reste problématique. En effet d'autres facteurs de risque peuvent également être responsables de ces pathologies, comme l'exposition à des virus oncogènes, à des mycotoxines, à des solvants et des adjuvants. Par ailleurs il est difficile d'évaluer avec précision un niveau d'exposition du fait de la multiplicité des produits et de l'évaluation a posteriori. L'étude des relations avec les pesticides est faite en général avec les grandes classes de produits (de manière globale sur les pesticides, ou plus particulièrement sur les fongicides, insecticides, ou herbicides), du fait de la multi-exposition aux produits, rendant difficile l'imputabilité à une molécule en particulier. Les données humaines disponibles concernent soit l'incidence des affections, soit la mortalité des cohortes d'agriculteurs, soit encore des études cas-témoins

**Lymphome malins non hodgkiniens :** Les lymphomes malins non Hodgkiens (LMNH) constituent un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes de lignée B ou plus rarement T. Ce sont les plus fréquentes des hémopathies malignes, avec une incidence standardisée de 11,8 pour 100 000 chez l'homme et de 8,0 pour 100 000 chez la femme dans le monde .

-Les pesticides ont été largement suggérés comme facteurs de risque de développement des LMNH, sur la base des résultats d'études épidémiologiques portant sur des agriculteurs, utilisateurs et fabricants de pesticides. L'utilisation de pesticides organiques de synthèse s'est largement répandue depuis la seconde moitié du XXème siècle .L'incidence de LMNH a également augmenté pendant ce temps. Certains pesticides ont démontré un potentiel initiateur de tumeur ou un effet promoteur chez l'animal . Les études sur l'homme sont souvent contradictoires et les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence un lien causal entre pesticides et LMNH.

Les liens entre pesticides et LMNH ont été largement étudiés. Un nombre conséquent d'études épidémiologiques a mis en évidence un lien entre LMNH et exposition professionnelle. Cependant les excès de risque rapportés sont le plus souvent faibles et globalement, les études sont assez partagées. Il est difficile de mettre en avant une classe de produit en particulier, dans la mesure où des relations significatives ont été montrées aussi bien pour les organochlorés, les organophosphorés, les chlorophénoxyherbicides, et les carbamates.

**Maladie de Hodgkin :** La maladie de Hodgkin (MH) est un type de lymphome caractérisé par la prolifération de grandes cellules atypiques, les cellules de Sternberg. Ainsi les excès de risque de la MH lors de l'exposition professionnelle aux pesticides sont très faibles et rarement significatifs, et aucune classe de produits en particulier n'a pu être incriminée.

- **Leucémies :** La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse. Elle est caractérisée par une prolifération anormale et excessive de précurseurs des globules blancs, bloqués à un stade de différenciation, qui finissent par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang. On peut classer les leucémies en fonction de leur rapidité d'évolution (aigüe ou chronique) et de leur aspect cytologique lié à la lignée de cellules à partir de laquelle elles émergent (leucémie lymphoïde, et leucémie myéloïde).

- Une étude cas-témoins basée sur l'interrogation de 578 personnes atteintes de leucémies et 1245 contrôles dans l'Iowa et dans le Minnesota a pu montrer une faible augmentation du risque de développer une leucémie chez les agriculteurs. Cette étude n'a pas montré d'association entre leucémie et exposition aux fongicides, ni aux herbicides (dont le 2,4-D et le 2,4,5-T). Cependant un risque significativement élevé de leucémie a été montré pour une exposition aux insecticides, dont certains organophosphorés (OP).

- Des études montrent une association entre leucémie de l'enfant et exposition parentale aux PPP avant et pendant la grossesse, ainsi qu'une exposition de l'enfant aux insecticides ménagers.

- **Cancer de peau :** Les cancers de la peau sont en nette progression depuis 20 ans. Ils augmenteraient de 5 à 7% par an, la principale cause étant l'exposition au soleil et la dangerosité des UV. Concernant le mélanome, l'incidence est de 7,4 pour 100 000 chez les

hommes et de 8,9 pour 100 000 chez la femme. Peu d'études analysent l'impact des pesticides sur le cancer de la peau. Cependant les produits à base d'arsenic et de leurs dérivés ont été classés « cancérogène certains pour l'homme », en raison de leur rôle avéré dans la survenue de cancer de la peau.

- des études ont rapportées que 8 sur 12 études montraient une augmentation de l'incidence de mélanome, dont 7 montraient également une hausse de l'incidence d'autres cancers de la peau. Cette augmentation de l'incidence des cancers de la peau chez les agriculteurs est imputable à l'exposition au soleil, mais aussi aux PPP. En effet, les agriculteurs sont considérés comme une catégorie professionnelle à risque, quant aux cancers de la peau en lien avec l'exposition solaire.

- **Cancer de l'estomac :** Les cancers de l'estomac sont la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. L'incidence annuelle du cancer de l'estomac est en diminution constante depuis vingt ans avec incidence de 7,5 pour 100 000 chez l'homme, et 2,8 pour 100 000 chez la femme. A nouveau peu d'études concernent les cancers de l'estomac et pesticides.

D'après une étude italienne , les agriculteurs présentent une hausse non significative du risque de développer un cancer de l'estomac .Cependant chez les agriculteurs ayant travaillé plus de 10 ans, ce risque est significativement accru parmi ceux utilisant des PPP.

- **Cancer de prostate :** Le cancer de la prostate est celui ayant la plus forte incidence : l'incidence standardisée en 2008 est de 118,3 cas pour 100 000.

Son incidence est en augmentation, en partie à cause d'un meilleur dépistage.

- Concernant l'association possible entre cancer de la prostate et pesticides, une étude a montré un risque légèrement accru pour la cohorte suite à une exposition professionnelle aux pesticides. En particulier, l'emploi de pesticides chlorés chez des utilisateurs âgés de plus de 50 ans, ainsi que l'utilisation de méthylbromide sont significativement associés avec un risque de cancer de la prostate. D'autres pesticides ont montré une hausse significative du risque, mais seulement chez les sujets ayant des antécédents familiaux de cancers de la prostate.

- **Cancer du cerveau :** Le cancer du cerveau le plus fréquent est le gliome, dont l'incidence est en augmentation depuis les années 1980, sans doute pour des raisons environnementales.

L'incidence standardisée en France en 2008 est de 5,6 cas pour 100 000 chez l'homme et 4,3 chez la femme.

- Il est cependant difficile de mettre en lien les cancers du cerveau avec une exposition à des substances chimiques, du fait de la faible incidence de ce cancer : même dans les grandes études de cohorte en lien avec l'exposition professionnelle, le nombre de cas de cancers du cerveau est bien souvent trop faible pour permettre l'analyse en sous-groupes, qui permettraient d'incriminer un produit ou une classe de produits en particulier.
- Certains Pesticides comme les organochlorés ont été suspecté, du fait qu'ils induisent un cancer du cerveau chez l'animal.
- les études cas-témoins et études de cohortes de travailleurs agricoles qui y sont référencées montrent à peu près autant d'associations positives que l'absence d'association entre le risque de cancer du cerveau et l'exposition professionnelle agricole.
- Bien que les études sur les ouvriers travaillant dans des fabriques de pesticides ou d'engrais n'aient pas montré de risque anormal de tumeur du cerveau, 4 sur les 5 études concernant les applicateurs de pesticides ont montré un risque accru de cancer du cerveau, avec un risque relatif moyen presque égal à 3.
- Dans une étude d'exposition professionnelle des femmes aux Etats Unis, l'exposition aux insecticides et fongicide était associé avec une légère et significative hausse du risque de tumeur du cerveau.

#### **Métabolisme et mécanisme d'action des pesticides :**

La toxicité d'un pesticide dépend de son mode d'absorption, de ses propriétés chimiques et de son métabolisme. Dans la cellule, les xénobiotiques sont métabolisés par le système de détoxication qui, grâce aux enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX), elle les transformera en composés moins actifs et facilement excrétés).

Les xénobiotiques se lient à différents récepteurs tels que **l'Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)**, **le Pregnane X Receptor (PXR)** et le **Constitutive Androstane Receptor (CAR)**, qui agissent comme des "xénosenseurs" en activant les processus nécessaires à l'adaptation de la cellule au stress.

**La transduction du signal** qui en résulte conduit à l'induction de l'expression **des EMX**, dont le fonctionnement et la régulation sont essentiels à la protection de l'organisme, et de transporteurs qui permettent leur élimination.

Les xénobiotiques peuvent également activer des voies de **signalisation illégitimes** en liant des récepteurs tels que les récepteurs aux estrogènes (ER), aux androgènes (AR), aux hormones thyroïdiennes (TR) et le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR).

**Les mécanismes de toxicité des pesticides peuvent être de natures différentes :** parfois combinées. Ils peuvent être liés :

- **au processus de détoxication** lui-même avec la production de métabolites intermédiaires très toxiques pouvant réagir avec des macromolécules cellulaires (acide désoxyribonucléique [ADN], protéines, lipides) et les modifier, entraînant des lésions cellulaires ou génétiques ;
- **à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)** qui peuvent provoquer des atteintes à l'ADN, l'acide ribonucléique (ARN) et aux protéines par l'intermédiaire de réactions chimiques telles que l'oxydation, la nitration/nitrosation et l'halogénéation ; ces processus sont susceptibles d'augmenter la fréquence des mutations et d'entraîner des altérations dans les fonctions de certaines protéines et enzymes majeures. Les ROS peuvent également altérer le maintien du statut redox de la cellule, le métabolisme, la transduction du signal régulant l'oxydation ou la réparation de l'ADN ;
- **à la liaison illégitime aux récepteurs ER, AR, TR, ou PPAR** avec pour conséquence des perturbations endocriniennes et/ou métaboliques.
- **à l'induction de l'expression de gènes** ou à l'activation de voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaires, et dans l'homéostasie métabolique.

L'évaluation de la toxicité d'un contaminant pour l'homme est fondée sur des études toxicologiques visant à établir le potentiel toxique des molécules étudiées, des études mécanistiques portant sur les mécanismes moléculaires mis en œuvre dans les effets toxiques observés et des études épidémiologiques.

Pour établir un lien associant l'exposition aux pesticides et le risque de développer une pathologie, il est nécessaire d'évaluer aussi précisément que possible la nature et la chronicité des expositions, qui sont différentes selon que les populations sont exposées professionnellement ou non. Les études épidémiologiques comparent la fréquence de certaines pathologies dans des populations exposées de manière chronique à des doses importantes de pesticides, avec leur fréquence dans des populations moins exposées (par exemple, agriculteurs versus population générale). L'exposition environnementale de la population générale, quant à elle, est caractérisée par des expositions à plus faibles doses et répétées dans le temps, dont l'impact sanitaire est difficile à mettre en évidence. En effet, bien que des études récentes confirment la présence de nombreuses familles de pesticides et de leurs métabolites au sein de l'organisme dans la population générale, elles ne sont pas suffisantes pour caractériser les risques de manière précise. En particulier, le lien de causalité entre les expositions à ces substances et leurs effets possibles sur la santé reste difficile à établir parce que les conséquences apparaissent souvent des années (voire plusieurs dizaines d'années) après l'exposition. De ce fait, il existe de nombreuses incertitudes sur la détermination des expositions dans les études épidémiologiques rétrospectives (difficulté à reconstituer l'historique des expositions, multiplicité des produits). Enfin, la diversité des voies d'exposition pour un même produit et les caractéristiques individuelles augmentant la vulnérabilité aux polluants, telles que des antécédents familiaux de cancers ou des polymorphismes sur des gènes codant des EMX, doivent également être considérées.

**Les mécanismes moléculaires impliqués dans les effets carcinogènes des pesticides** sont complexes et multiples. Il existe des substances directement génotoxiques, c'est-à-dire susceptibles, en ciblant l'ADN, de provoquer des mutations dans l'ADN codant des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs. D'autres agissent indirectement en favorisant la production de ROS, elles-mêmes génotoxiques. Certains présentent des propriétés carcinogènes qui favorisent l'expansion clonale des cellules tumorales, en activant des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire ou dans l'inhibition de la mort

cellulaire. Il existe enfin des pesticides qui, par leur capacité à se fixer à des récepteurs stéroïdiens (ER, AR), favorisent la prolifération de cellules hormonosensibles (sein, ovaire, prostate).

**Les mécanismes moléculaires impliqués dans la perturbation du système endocrinien** ou du métabolisme par les pesticides reposent sur leur capacité à perturber le fonctionnement de voies de signalisation illégitimes, exerçant ainsi des effets agonistes ou antagonistes. Les PEE peuvent également générer des anomalies dans les processus d'inflammation, de prolifération et de différenciation cellulaires, entraînant des dysfonctionnements potentiellement pathogènes (cancers hormono-dépendants, diabète, obésité, stérilité...). La nature de ces contaminants, ainsi que la fonction de certains tissus cibles peuvent également jouer un rôle dans leur toxicité. Ainsi, certains pesticides particulièrement lipophiles et leurs métabolites peuvent être stockés dans le tissu adipeux et relargués à bas bruit dans l'organisme, contribuant ainsi à une exposition chronique tout au long de la vie. Des substances comme l'atrazine peuvent également agir en modifiant les concentrations plasmatiques de certaines hormones, notamment des hormones sexuelles

#### **Pesticides et maladies métaboliques :**

Une association positive entre obésité et exposition aux pesticides organochlorés a été montrée par plusieurs études épidémiologiques. L'utilisation de plusieurs d'entre eux est interdite depuis longtemps dans de nombreux pays, mais leur grande lipophilie et leur demi-vie longue en fait des polluants organiques persistants (POP) qui perdurent dans l'environnement et s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Il a été montré que les niveaux plasmatiques de certains pesticides ou de leurs métabolites (dichlorodiphényldichloroéthylène, hexachlorobenzène) sont plus élevés chez des sujets obèses que chez des sujets présentant un indice de masse corporel (IMC) normal.

En cas de perte de poids importante, le relargage de ces substances pourrait également affecter certaines fonctions en perturbant les systèmes immunitaire et thyroïdien, et en favorisant le développement de certains cancers. Certaines pourraient même favoriser la reprise de poids. Chez l'homme, plusieurs études de cohortes mères-enfants ont montré une association positive entre la concentration de pesticides organochlorés dans le plasma de la

mère ou dans le sang de cordon et la croissance pondérale de l'enfant plusieurs années après la naissance