



Inserm

La science pour la santé
From science to health

Pesticides et effets sur la santé

Nouvelles données

Pr. Xavier COUMOUL
Université de Paris
INSERM T3S, équipe METATOX



Université de Paris



L'expertise collective : Une mission de l'Inserm

Apporter un éclairage scientifique sur les grandes thématiques actuelles de santé, utile à un processus décisionnel

- répond à des besoins de partenaires publics
- établit un bilan et une évaluation des connaissances scientifiques internationales sur une question de santé publique
- se fonde sur les données récentes de la recherche biomédicale et des sciences humaines et sociales
- s'appuie sur le savoir-faire de la communauté scientifique

Formuler des recommandations d'action et de recherche

Une étape initiale utile permettant d'étayer les décisions des pouvoirs publics
Un outil de la démocratie en santé

→ plus de 80 expertises coll. menées par l'Inserm depuis 1993, disponibles sur [Inserm.fr](https://www.inserm.fr)

Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données

L'Inserm a été saisi en avril 2018 pour réaliser une actualisation de l'expertise collective de 2013 sur les pesticides

5 commanditaires

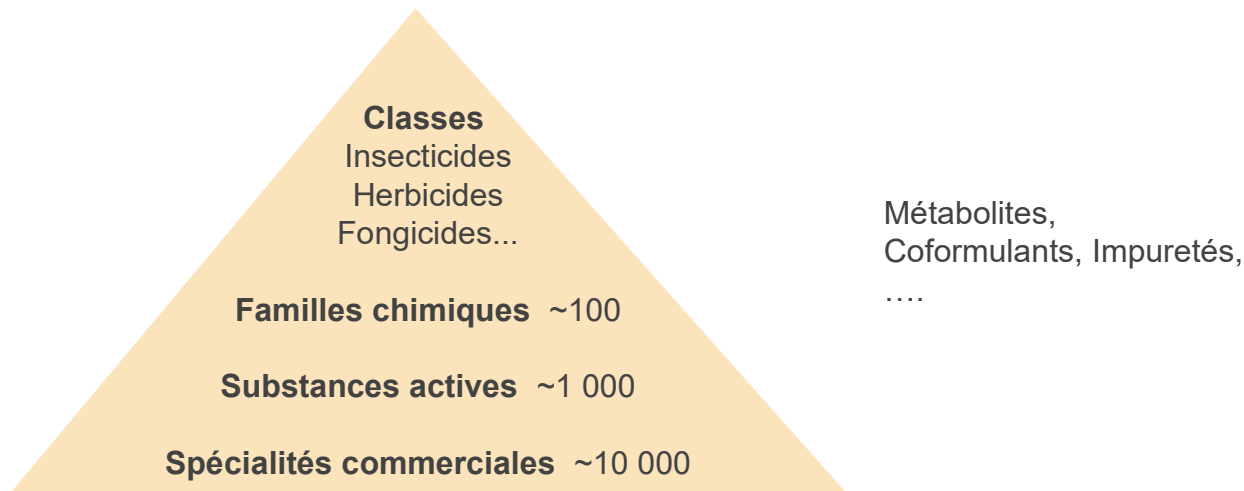
- Direction Générale de la prévention des risques
- Direction Générale de la Santé
- Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation
- Direction Générale du Travail
- Le Secrétariat Général du ministère de l'agriculture et de l'alimentation (avec DGAL)

Qu'entendons-nous par « pesticides » ?

Terme générique

- Substances agissant sur des organismes vivants (insectes, plantes, champignons) pour les détruire, les contrôler, les repousser
- Recouvre les phytopharmaceutiques, des biocides, des produits aux usages vétérinaires

Hétérogénéité



Pesticides et santé : une préoccupation légitime

1. Des substances actives sur le vivant

- Développées pour avoir un effet sur certaines espèces animales ou végétales
- La conservation de nombreux systèmes physiologiques à travers les espèces rend difficile de concevoir des molécules absolument spécifiques de l'espèce qu'on souhaite combattre

2. Une contamination généralisée de l'environnement

- 80% des eaux souterraines contaminées

3. Une exposition humaine fréquente

- Milieu professionnel
- Population générale : retrouvés dans plus d'un tiers des aliments (EAT, Anses)
- 10% de la population consomme une eau du robinet non conforme à la réglementation à un moment de l'année en termes de présence de pesticides
- 100% de la population générale a des niveaux d'au moins une famille de pesticides détectables dans l'organisme

Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données

La saisine avait pour objectifs d'étudier :

« ... **les pathologies** potentiellement en lien avec une exposition aux pesticides, professionnelle ou non, **qui n'avaient pas pu être investiguées** dans l'expertise de 2013 - en ciblant plus particulièrement **les populations vulnérables** dont les enfants et femmes enceintes ainsi que les riverains de zones agricoles. »

« ... **le glyphosate** afin de disposer des nouvelles données disponibles compte-tenu des incertitudes sur la toxicité de la molécule...en particulier sur la caractérisation des effets sanitaires potentiellement induits par les usages des préparations à base de cette substance active pour **les professionnels exposés, les populations riveraines et les consommateurs.** »

« ...le sujet de **la chlordécone** soit également étudié en priorité dans le cadre de cette expertise, **pour l'ensemble des expositions et des effets possibles.** »

Méthodologie de l'expertise

- Les enjeux sociétaux posés par les pesticides ont été explorés à travers une **approche sociologique** pour mieux apprécier le contexte de l'expertise
- Conservation de l'approche multidisciplinaire de 2013 intégrant **l'expologie**, **l'épidémiologie** et **la toxicologie** pour traiter les différentes pathologies et substances actives examinées
- Entrée par pathologies et paramètres de santé pour lesquels suffisamment de nouvelles connaissances ont été acquises pour justifier un travail d'actualisation
- Focus sur des substances actives (glyphosate et chlordécone), ainsi que la famille des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase

Les domaines couverts

Neurologie

Développement
neuropsychologique

Troubles cognitifs

Troubles anxio-dépressifs

Maladie d'Alzheimer

Maladie de Parkinson

SLA

Sociologie
Exposition

Santé respiratoire
Endométriose
Pathologies thyroïdiennes

Chlordécone
Glyphosate
Fongicides SDHi

Cancer

Enfant

Système nerveux
central

Rein et vessie

Sarcomes

Sein

Prostate

Hémopathies

Poumon *

Cohorte Agrican *

Populations concernées et modes d'exposition

Exposition professionnelle

- Survient dans des métiers divers lors de tâches variées (préparation, application, nettoyage, rentrée, cueillette, tri...)
- Principalement par voie cutanée (en particulier en milieu agricole)
- Autres voies : respiratoire, ingestion

Exposition environnementale

- Contamination par l'air, l'eau, l'alimentation, les environnements intérieurs
- Population générale ou riveraines des zones agricoles, industrielles
- Usages domestiques

Facteurs à prendre en compte

- La nature, la durée, et le niveau de l'exposition
- L'influence des périodes sensibles (développement prénatal, enfance)

Approche épidémiologique

Exposition aux pesticides



Effets sur la santé

Multiples et variables dans le temps
en termes d'usage et d'intensité

Hétérogènes et pouvant être difficiles à
définir (types et sous-types de tumeurs...)

La qualité et la portée des conclusions dépendent :

- Du schéma d'étude (cohorte, cas-témoins, écologique)
- De la population étudiée (adultes, femmes enceintes, enfants..)
- Des méthodes pour estimer l'exposition et les effets de santé
- De la qualité des données (puissance, contrôle des biais et facteurs de confusion)

Le niveau de présomption d'un lien

Mêmes critères de jugement qu'en 2013, selon les grandes lignes suivantes :

(++) La présomption d'un lien est forte : une méta-analyse de bonne qualité qui montre une association statistiquement significative, ou plusieurs études de bonne qualité et d'équipes différentes qui montrent des associations statistiquement significatives

(+) La présomption d'un lien est moyenne : au moins une étude de bonne qualité qui montre une association statistiquement significative

(±) La présomption d'un lien est faible : si les études ne sont pas de qualité suffisante ou sont incohérentes entre elles ou n'ont pas la puissance statistique suffisante pour permettre de conclure à l'existence d'une association



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

Approche mécanistique

Les études toxicologiques sont indispensables pour évaluer la plausibilité d'un lien entre une substance active et la survenue d'une pathologie

- Elles se basent sur des
 - études expérimentales *in vitro* et *in vivo*
 - analyses computationnelles (*in silico*) → AOP
- Elles peuvent être initiées car des associations ont été retrouvées dans des études épidémiologiques
- Elles peuvent être à l'initiative de recherches épidémiologiques

AOP (*adverse outcome pathway*) : une séquence logique d'événements biologiques liés de façon causale à un effet néfaste sur la santé → utilisée dans les évaluations de risque

Lien avec la santé : principaux résultats - niveau de preuve FORT (++)

	Pathologie	Exposition	Présomption d'un lien
Effets sur la santé de l'enfant	Altération des capacités motrices, cognitives et sensorielles	Exposition pendant la grossesse aux organophosphorés (sans distinction)	++
	Troubles du comportement, en particulier de type internalisé (anxiété)	Exposition pendant la grossesse aux pyréthrinoïdes (sans distinction)	++
	Tumeurs du système nerveux central (enfant)	Exposition aux pesticides (sans distinction) durant la période prénatale	++
	Leucémies aiguës myéloïdes (LAM, enfant)	Exposition domestique aux pesticides (sans distinction)	++
	Troubles cognitifs de l'adulte	Exposition aux pesticides organophosphorés	++
Effets sur la santé de l'adulte	Maladie de Parkinson	Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)	++
	Cancer de la prostate	Exposition au chlordécone	++
	Lymphome non hodgkinien	Pesticides organophosphorés (++) ; dont diazinon (++)	++
	Myélome multiple	Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)	++
	BPCO, bronchite chronique	Exposition aux pesticides sans distinction	++

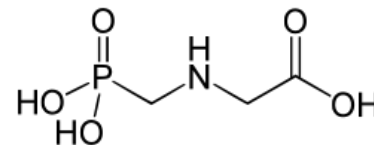
Substances désormais interdites dans l'UE : diazinon, chlordécone

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Lien avec la santé : principaux résultats - niveau de preuve MOYEN (+)

	Pathologie	Exposition	Présomption d'un lien
Effets sur la santé de l'enfant	Altération des capacités motrices, cognitives et sensorielles	Exposition résidentielle pendant la grossesse (usage domestique, proximité aux activités agricoles)	+
	Comportement évocateur des troubles du spectre autistique	Exposition pendant la grossesse aux organophosphorés (sans distinction)	+
Effets sur la santé de l'adulte	Maladie d'Alzheimer	Exposition aux pesticides sans distinction	+
	Cancer du sein	Exposition au DDT dans l'enfance	+
	Lymphome non hodgkinien	Pesticides organophosphorés ; dont chlordane (+) et glyphosate (+)	+
	Myélome multiple	Perméthrine (+)	+
	Leucémie	Deltaméthrine, terbufos, DDT	+
	Cancer du rein et de la vessie	Exposition professionnelle aux pesticides sans distinction	+
	Tumeurs des tissus mous et des viscères	Exposition aux pesticides sans distinction	+
	Pathologies thyroïdiennes	Exposition aux pesticides sans distinction	+

GLYPHOSATE



- Débats scientifiques et sociétaux remontant au moins à la classification par le **CIRC** du glyphosate comme « cancérigène probable » (catégorie 2A) en 2017
- Ce classement n'était pas en accord avec l'évaluation des **autorités scientifiques européennes** sous l'égide de l'EFSA
- Le classement par l'UE du glyphosate comme cancérigène avéré ou présumé pourrait entraîner son interdiction
- Cette expertise collective de l'Inserm conclut que :
 - Il existe une présomption de lien de niveau moyen (+) concernant le **risque de lymphome non-hodgkinien**, et plus faible pour les autres cancers
 - L'expérimentation animale est plutôt en faveur d'un **effet génotoxique** du glyphosate
 - Il pourrait exister d'autres mécanismes d'action du glyphosate sur l'organisme (perturbation endocrinienne, effet sur le microbiote intestinal...)

Conclusion : Pesticides et santé

- Préoccupation sociétale importante justifiée par **l'exposition généralisée aux pesticides**, les **effets sanitaires de nombreux pesticides** et l'existence d'alternatives pour produire avec un apport minimal de pesticides
- L'essor de l'épidémiologie moléculaire (s'appuyant sur les biomarqueurs d'exposition) lui permet désormais de fournir davantage de résultats spécifiques à certains pesticides, en complément avec les travaux toxicologiques
- Beaucoup des conclusions de l'expertise collective Inserm sur le même sujet de 2013 ont été renforcées (et pas affaiblies)
- Au-delà de cancers et maladies neurodégénératives (déjà identifiés en 2013), l'expertise identifie d'autres effets systémiques possibles de certains pesticides (myélomes multiples et perméthrine, santé respiratoire, troubles thyroïdiens...)
- **Le cadre réglementaire européen est protecteur** pour la santé, mais cette protection ne peut être atteinte qu'en soutenant fortement la recherche, étant donné le nombre de substances à considérer et la diversité des effets et mécanismes d'action

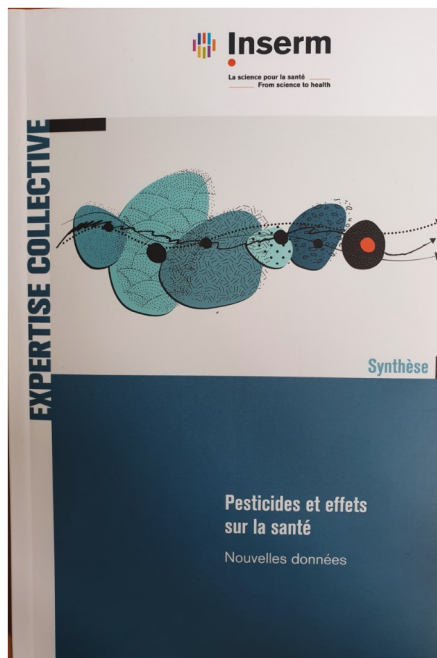
Classes
Insecticides
Herbicides
Fongicides...

Familles chimiques ~100

Substances actives ~1 000

Spécialités commerciales ~10 000

Métabolites,
Coformulants,
Impuretés,....



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