



EFFETS CHRONIQUES DES PESTICIDES SUR LA SANTE : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Etude commanditée et financée par :
la Direction Régionale des Affaires
Sanitaires et Sociales de Bretagne,
la Direction Régionale de l'Environnement,
la Direction Régionale de l'Agriculture et de la Forêt,
l'Agence de l'eau Loire Bretagne.

Janvier 2001

Version diffusée sur internet, document téléchargé.
© Observatoire Régional de Santé de Bretagne



Adresse postale : © ORS Bretagne - 4, avenue Charles Tillon
C.S. 14235 - 35042 Rennes cedex
Tel. 02 99 14 24 24
Télécopie 02 99 14 25 21
E-mail : orsb@orsb.asso.fr

Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances

Etude commanditée et financée par :

la Direction Régionale des Affaires
Sanitaires et Sociales de Bretagne,
la Direction Régionale de l'Environnement,
la Direction Régionale de l'Agriculture et de la Forêt,
l'Agence de l'eau Loire Bretagne.

Réalisation :

Dr Isabelle TRON, médecin de santé publique, chef de projet

Odile PIQUET, documentaliste, chargée d'étude

Sandra COHUET, interne en santé publique

Janvier 2001

Sommaire

	Pages
PREAMBULE	5
PARTIE 1 : ELEMENTS DE CADRAGE ET ACCES A L'INFORMATION	7
Eléments de cadrage	7
Au plan international	7
Au plan national	11
Au plan régional	14
Les produits	17
Accès à l'information : les sources de données sur les pesticides	23
Echelon national	23
Organismes français	27
PARTIE 2 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES EFFETS DES PESTICIDES SUR LA SANTE	29
Introduction	29
Données générales	30
Un cas particulier : effets aigus dans les populations professionnellement exposées	30
Réseau français de toxivigilance agricole	31
Effets chroniques	34
Quelques définitions épidémiologiques	34
Pesticides et cancers	36
Pesticides et troubles de la reproduction	52
Pesticides et pathologies neurologiques	66

	Pages
PARTIE 3 : INDICATEURS : QUELLES PERSPECTIVES ?	69
Données générales	69
Les indicateurs épidémiologiques disponibles	70
En cancérologie	70
Au niveau des troubles de la reproduction	72
Les indicateurs à développer	73
En lien avec la connaissance de l'exposition	73
En lien avec la recherche fondamentale	73
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	75
Synthèse	75
Au plan général : quels constats ?	75
Au niveau des effets sur la santé : quels constats ?	77
Au niveau des indicateurs : quels constats ?	78
Perspectives de développement au niveau régional	79
Améliorer la connaissance de l'exposition	79
Développer la recherche épidémiologique à partir de l'existant	79
S'appuyer sur les équipes de recherche régionales	79
Au total	80
BIBLIOGRAPHIE	81

Préambule

La Cellule d'Orientation Régionale pour la Protection des Eaux contre les Pesticides (CORPEP) a sollicité l'ORS Bretagne afin qu'il réalise une étude qui "doit contribuer à faire progresser les connaissances dans le domaine de l'exposition humaine aux pesticides afin d'en apprécier les risques induits".

Cet objectif général suppose d'envisager la problématique sous les deux axes principaux suivants :

- Identifier, à partir des connaissances actuelles sur les effets des pesticides sur la santé, des indicateurs susceptibles d'apporter des éléments d'appréciation de l'impact des pesticides sur la santé des populations.
- Analyser les méthodes d'investigation et les données disponibles relatives à la contamination de l'eau, de l'air et des aliments.

L'analyse de l'ensemble de ces données doit permettre en finalité de définir les moyens nécessaires permettant un suivi de l'exposition de la population bretonne aux pesticides.

Chacun de ces deux axes de travail fait l'objet d'une étude distincte dont les conclusions permettront de dégager des éléments de synthèse et de perspectives.

L'ORS Bretagne prend en charge l'étude en lien avec les effets des pesticides sur la santé tandis que le LERES (Laboratoire d'Etude et de Recherche sur l'Environnement et la Santé) étudie les aspects relatifs à la contamination par les pesticides.

Un comité de pilotage a été constitué afin de valider les objectifs de l'étude et les méthodes retenues.

Il comprend les représentants des organismes financeurs et les membres de la commission "pesticides et santé" de la CORPEP.

Le présent rapport présente un état des connaissances actuelles des effets chroniques des pesticides sur la santé.

L'objectif principal de l'étude étant de repérer les données utiles pour objectiver les effets de l'exposition aux pesticides sur la population, la méthode d'investigation se fonde sur l'atteinte de plusieurs objectifs intermédiaires, nécessaires au cadrage plus précis de la problématique.

Nous retiendrons principalement d'un point de vue méthodologique, la nécessité :

- De situer le sujet dans son contexte, cet objectif suppose l'étude de données générales qui ont trait tant aux produits eux-mêmes qu'à la problématique qu'ils suscitent sur le plan international, national et régional.
- De s'approprier la bibliographie en lien avec les effets des pesticides sur la santé afin d'être en mesure d'en faire une synthèse et une analyse critique.

Le plan du rapport s'articule autour de trois parties :

- Eléments de cadrage
- Effets sur la santé
- Indicateurs : quelles perspectives ?

L'étude réalisée par le LERES fait l'objet d'un document distinct intitulé : "Bilan des modalités de surveillance de la contamination de l'eau et des denrées alimentaires par les produits phytosanitaires".

Partie 1 :

Éléments de cadrage et accès à l'information

Éléments de cadrage

Nous envisagerons dans cette partie différents aspects liés à la problématique générale des produits phytosanitaires, cette démarche n'est pas exhaustive, elle s'appuie sur quelques-uns des travaux traitant du sujet.

■ Au plan international

■ *Au niveau de l'Organisation Mondiale de la Santé*

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), envisage dans le rapport "L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique" ¹ les différentes problématiques liées à l'usage des pesticides en agriculture.

Face au constat d'un manque de données objectives sur les effets des pesticides sur la santé humaine, plusieurs recommandations sont formulées, elles ont trait tout particulièrement aux besoins repérés en matière de recherche, élément considéré comme fondamental pour être en mesure de progresser sur les problématiques liées à l'utilisation des pesticides.

Les besoins en matière de recherche se réfèrent aux aspects suivants :

- La mise au point de produits moins dangereux.
- La réalisation d'études expérimentales chez l'animal et d'études métaboliques destinées à mettre au point des méthodes de surveillance biologique.
- La mise en œuvre de programmes de surveillance des résidus de pesticides dans l'air, l'eau, le sol et les produits alimentaires.
- La réalisation d'études épidémiologiques ciblées dans les populations exposées.

¹ *L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. Organisation Mondiale de la Santé. Genève - 1991.*

L'OMS insiste également sur la nécessité de mieux quantifier l'exposition aux pesticides dans chaque pays concerné ce qui suppose de disposer de données concernant " la nature et la quantité de pesticides produits, importés ou préparés dans le pays et les points de vente. "

■ **Au niveau de l'Agence Européenne pour l'Environnement**

L'Agence Européenne pour l'Environnement envisage dans le rapport "L'environnement en Europe-Deuxième évaluation " ² les principaux problèmes liés à l'environnement justifiant de mesures au plan national et international.

Ce rapport identifie douze problèmes environnementaux majeurs, ils font référence à " l'évaluation de Dobris " présentée lors de la troisième conférence pan-européenne des ministres de l'environnement (Sofia-1995). Ces douze problèmes sont considérés comme les éléments de référence permettant d'évaluer l'efficacité du programme-environnement pour l'Europe (EPE).

Tableau 1 : Progrès réalisés entre 90 et 95 au niveau des douze problèmes identifiés dans l'évaluation Dobris

	Progrès politiques	Progrès de l'état de l'environnement
Changement climatique	" + / - "	" - "
Appauvrissement de l'ozone stratosphérique	" + "	" - "
Acidification	" + "	" +/- "
Ozone troposphérique	" +/- "	" - "
Produits chimiques	" +/- "	" +/- "
Déchets	" - "	" - "
Biodiversité	" +/- "	" - "
Eaux intérieures	" +/- "	" +/- "
Milieu marin et littoral	" +/- "	" - "
Dégradation du sol	" - "	" - "
Environnement urbain	" +/- "	" +/- "
Risques naturels et technologiques	" + "	" + "

Source : AEE

ORS Bretagne

² *L'environnement en Europe –Deuxième évaluation-AEE, Copenhague, 1998.*

Les répercussions de l'utilisation des pesticides sur l'environnement ne sont pas considérées comme un problème en tant que tel, en revanche, elles participent avec une importance variable à quatre des douze problèmes identifiés :

- produits chimiques,
- biodiversité,
- eaux intérieures,
- eaux marines.

Ces quatre axes semblent avoir progressé d'une manière très variable entre les deux périodes d'évaluation.

Concernant les **produits chimiques**, parmi lesquels les pesticides ont leur part, le rapport souligne le peu de données permettant d'évaluer les répercussions de l'exposition sur la santé humaine. En terme d'actions entreprises, la mise en place de programmes de réduction volontaire de l'utilisation de ces substances est évoquée.

L'agriculture intensive et l'utilisation de produits chimiques, au même titre que l'urbanisation et le développement des infrastructures agissent sur la **biodiversité**. Si les répercussions sur la faune et la flore s'inscrivent dans un processus plus large de protection de la nature qui dépasse la problématique pesticides, le rapport souligne l'augmentation des pressions exercées par les activités humaines et la difficulté à mettre en œuvre des programmes nationaux ou internationaux.

Le problème de la qualité des **eaux intérieures** est largement abordé, il apparaît comme majeur sur l'ensemble de l'Europe, la qualité de la nappe souterraine étant particulièrement altérée par les concentrations de nitrates et de pesticides en constante augmentation.

Le rapport souligne l'évolution observée dans l'utilisation des pesticides : quantitativement l'utilisation a diminué entre 1985 et 1995 mais le nombre de pesticides utilisés est plus important, l'incidence sur l'environnement semble donc demeurer constante. L'amélioration de la qualité de l'eau apparaît comme devant s'appuyer sur des programmes communs à l'ensemble des pays de l'Union Européenne.

Plus récemment, le rapport sur " l'environnement dans l'Union européenne à l'aube du XXI^e siècle " ³ vient préciser un certain nombre de points évoqués dans le précédent rapport et surtout insiste sur les orientations de l'AEE en matière de suivi des indicateurs environnementaux.

L'Agence prévoit la production de rapports réguliers présentant des indicateurs destinés à évaluer l'évolution des problèmes.

Cette approche objective devant nécessairement être confortée par " l'intégration de l'environnement dans les autres politiques économiques et sectorielles (agriculture, transport, énergie, marché intérieur, industrie, finances, développement) " .

Ce rapport traduit une évolution sensible dans la prise en compte des problématiques environnementales qui transparait dans la manière dont sont présentés les problèmes et dans l'apparition de nouvelles thématiques : Organismes Génétiquement Modifiés, Santé humaine, zones rurales...

³ *L'environnement dans l'Union européenne à l'aube du XXI^e siècle . AEE Copenhague, 1999.*

Les problèmes envisagés sont au nombre de quinze :

- gaz à effet de serre et changement climatique,
- appauvrissement de l'ozone atmosphérique,
- substances dangereuses,
- pollution atmosphérique transfrontière,
- stress hydrique,
- dégradation du sol,
- déchets,
- risques naturels et technologiques,
- organismes génétiquement modifiés,
- santé humaine,
- biodiversité,
- zones urbaines,
- zones littorales et milieu marin,
- zones rurales,
- zones montagneuses.

Concernant les problèmes liés aux pesticides, le manque de données est à nouveau souligné, toutefois il est spécifiquement précisé qu' "une exposition de faible intensité à un ensemble de polluants dans l'air, dans l'eau, les aliments, les produits de consommation... peut affecter la qualité globale de la vie ou contribuer considérablement à l'asthme, aux allergies, aux intoxications alimentaires, à certains cancers, à la neurotoxicité et à l'immunosuppression. "

Ainsi du point de vue de l'Agence Européenne pour l'Environnement, en terme de perspectives dans les dix années à venir, la pollution de l'eau et la contamination des aliments sont considérés avec la pollution de l'air, les émissions chimiques et l'appauvrissement de l'ozone atmosphérique comme les principaux problèmes environnementaux en lien avec la santé humaine.

■ Au plan national

Dans son rapport sur " l'environnement en France " ⁴ l'Institut français de l'environnement, envisage les problématiques liés aux pesticides selon deux axes :

- L'état des milieux : eaux continentales, eaux marines, les sols ;
- Les pressions sur l'environnement et les activités humaines : les produits chimiques, l'agriculture.

Un bilan synthétique de la situation peut être dressé selon ces différents angles d'approche.

■ L'état des milieux

La **qualité des eaux souterraines** devrait faire l'objet d'une surveillance plus précise du fait de la mise en place d'un réseau national de connaissance des eaux souterraines, destiné à " suivre dans le temps l'état de la ressource et son évolution, dans une optique d'aide à la décision et à l'action " .

Actuellement les données proviennent du réseau de surveillance sanitaire, elles font état d'une contamination par les pesticides suspecte dans 35% des points de mesure et certaine dans 13%, 52% des points de mesure étant considérés comme non contaminés.

Les **eaux courantes**, si elles subissent une dégradation de leur qualité du fait de la présence de matières organiques et à une diminution de l'oxygène dissous, peuvent être également contaminées par des résidus de traitement par pesticides.

Actuellement, les seules données disponibles et exploitables au niveau national proviennent du réseau national de bassin cependant les programmes de mesure diffèrent d'un bassin à l'autre et conduisent à une interprétation prudente.

Globalement, il apparaît une contamination généralisée par les pesticides, y-compris à l'aval des grands fleuves, zones de dilution importante.

Les **eaux de distribution**, contrôlées par les DDASS en fonction de la taille de l'unité de distribution.

En 1995⁵, les pesticides interviennent dans près d'un quart des causes de non conformité des eaux distribuées à la population desservie par une UDI pour plus de 5000 habitants. Cette cause de non conformité se situant en troisième position après les causes bactériologiques et organiques.

Par ailleurs les non-conformités dues aux pesticides ont une répartition géographique hétérogène, la Bretagne faisant partie des zones les plus touchées.

Au niveau des **eaux marines**, l'Ifremer étudie depuis 1990 les produits phytosanitaires en zones estuariennes et côtières et conclue à une " contamination généralisée et permanente par les herbicides " .

⁴ *L'environnement en France Ifen-Paris : la Découverte, 1998.*

⁵ *Les pesticides dans les eaux : collecte et traitement des données- Etudes et travaux n°19 - Ifen 1998.*

Au **niveau des sols**, la pollution par les pesticides varie selon la typologie du sol et les produits utilisés, cependant, il est important de noter que lors de l'utilisation des pesticides en agriculture une quantité résiduelle du produit atteint le sol pour s'y fixer plus ou moins longtemps.

Les pesticides peuvent être secondairement entraînés en surface par les eaux de ruissellement ou en profondeur par les eaux d'infiltration occasionnant des contaminations des eaux de surface et/ou des nappes souterraines.

Parallèlement les matières actives sont transformées en métabolites qui peuvent présenter une toxicité égale voire supérieure à la matière active d'origine.

Au total sur ce volet relatif à l'état des milieux, plus spécifiquement en lien avec l'utilisation des pesticides, nous citerons les perspectives retenues par l'Ifen :

- "La nécessité d'associer le Parlement à la définition de la politique de l'eau,
- Améliorer la transparence du secteur de l'eau et de l'assainissement et renforcer le caractère démocratique du système des agences de l'eau,
- Elargir et mieux appliquer le principe général " pollueur-payeur ",
- Améliorer l'efficacité de l'action publique dans le domaine de l'eau".

■ **Les pressions sur l'environnement et les activités humaines**

Le problème posé par les **produits chimiques** :

L'éventail des produits chimiques susceptibles d'entraîner des effets sur l'environnement est large et recouvre différents domaines économiques. Dans le domaine de l'agriculture, les pesticides font partie des substances susceptibles d'occasionner des risques à la fois pour la santé humaine et l'environnement.

Cette problématique est d'autant plus importante à considérer que la France, ainsi que le souligne l'Institut Français de l'Environnement, est le troisième producteur mondial de produits phytosanitaires après les Etats-Unis et le Japon. Le taux moyen d'utilisation agricole des pesticides de 4,4 kg/ha situe la France en cinquième position au niveau des pays européens, après les Pays-bas (17,5), la Belgique(10,7), l'Italie(7,6) et la Grèce (6).

La répartition en tonnage de matière active par rapport au tonnage total (ensemble des matières actives utilisées en France) est la suivante :

- insecticides : 4,29%
- Fongicides : 54,98%
- Herbicides : 33,51%
- Divers : 7,21%

Parallèlement à l'utilisation agricole, les pesticides relèvent également d'une utilisation non agricole au niveau des communes, de la SNCF, de l'industrie et chez les particuliers (jardinage).

Deux dates sont importantes à rappeler :

- 15 février 1997 : publication au JO de l'interdiction de vente de l'atrazine et de la simazine pour les usages non agricoles avec une mise en œuvre effective le 4 juillet 1997.
- 16 mars 1998 : 95 pays décident de signer la convention internationale Prior Inform Consent (PIC) réglementant les échanges commerciaux de produits chimiques et de pesticides dangereux.

Les **pressions liées aux activités agricoles** :

La consommation de produits sanitaires a atteint près de 12,7 milliards de francs en 1997, 90 000 tonnes de matières actives sont vendues chaque année en France, 66 % des surfaces en blé reçoivent au moins deux traitements d'herbicides, 80% des surfaces font l'objet d'au moins deux traitements fongicides et 52 % des surfaces reçoivent au moins un traitement insecticide.

Quelques dates :

29 janvier 1997 : Adoption par les ministres de l'agriculture et de l'environnement d'un plan d'action pesticides en quatre points:

- "Amélioration des procédures de mise sur le marché des produits phytosanitaires ;
- Actions immédiates sur l'utilisation de certains produits phytosanitaires ;
- Diagnostics régionaux de la situation des milieux et mise en place d'actions de correction ;
- Renforcement des plans de surveillance de résidus de pesticides dans les denrées alimentaires".

15 février 1997 : diminution de l'utilisation de l'atrazine et de la simazine pour l'usage agricole.

30 septembre 1997 : interdiction du dinoterbe.

31 mars 1998 : interdiction de la vente du lindane et usage interdit à partir du 1er juillet 1998.

■ Au plan régional

En Bretagne la problématique liée aux pesticides s'appuie sur deux facteurs principaux spécifiques à la région :

- Un territoire **où l'agriculture occupe une place importante**⁶, avec 56% de sa superficie totale occupée par des terres arables, la Bretagne présente la particularité, du fait d'une importante production animale, d'orienter ses productions végétales vers les fourrages et les céréales destinées à l'alimentation animale. La région occupe par ailleurs la première place en production légumière. D'autre part la Surface Agricole Utile qui regroupe l'ensemble des terres recouvrant une activité agricole qui vont des grandes cultures aux jardins et vergers familiaux, occupe 67% de l'ensemble du territoire breton.

- Un territoire aux **caractéristiques géologiques particulières** où 80% des eaux distribuées par les réseaux d'adduction publique proviennent de prises d'eaux superficielles.

Etant donné ce contexte, la prise en considération des répercussions de l'utilisation des pesticides en Bretagne, s'est concentrée tout particulièrement sur les problématiques en lien avec la qualité des eaux.

Cette approche régionale se traduit par la mise en place de programmes généraux, de structures spécifiques et par la réalisation d'études et travaux ciblés sur la contamination de l'eau par les pesticides.

■ Quelques étapes - Quelques travaux

Le Préfet de Région met en place en 1990 la **Cellule d'Orientation Régionale pour la Protection des Eaux contre les Pesticides** (CORPEP) dont la vocation est de susciter et de coordonner des études et recherches sur ce thème⁷.

En 1993 un premier travail, initié par la CORPEP et réalisé par le Laboratoire de Chimie des Nuisances et Génie de l'Environnement⁸, a pour objectif de faire le point sur les différentes méthodes de potabilisation des eaux superficielles afin de préciser la ou les méthodes les plus adaptées au contexte breton.

Après avoir passé en revue les trois principaux types de traitements possibles :

- traitement avec dégradation des molécules initiales : ozone, traitements biologiques ;
- traitement sans dégradation des molécules initiales : filtration, adsorption sur charbon actif ;
- procédés à membrane ;

les auteurs, étant donné les caractéristiques des eaux bretonnes, insistent sur l'intérêt de coupler différentes techniques.

⁶ Tableaux de l'économie bretonne 1998/99 INSEE Bretagne - 1998.

⁷ Pesticides et potabilisation des eaux de surface en Bretagne : Evaluation de la situation actuelle et analyse prospective. Décembre 1994 -ENSP-Saunier Eau et Environnement.

⁸ DUQUENOY S. LAPLANCHE A. Elimination des pesticides dans les eaux superficielles bretonnes destinées à la potabilisation ENSCR - Avril 1993.

Dans un second temps et dans la continuité de l'étude précédemment citée, une évaluation de la situation bretonne vis-à-vis des traitements d'élimination des pesticides est envisagée en 1994 par le Laboratoire d'Etudes et de Recherches en Environnement et Santé (LERES) et la Société Saunier Eau et Environnement ⁹.

Les auteurs, au terme de ce travail, concluent à la nécessité de réaliser des travaux d'aménagements au niveau des stations de traitement afin d'en améliorer les performances, cette phase curative devant être nécessairement couplée à une démarche préventive en lien avec l'utilisation des pesticides.

Parallèlement, " la reconquête de la qualité de l'eau " constitue l'objectif principal du programme Bretagne Eau Pure 2, lancé en mars 1996¹⁰.

Rappelons que ce programme engagé sur 5 ans, financé par l'Etat, la Région, les Départements, l'Agence de l'eau Loire-Bretagne et l'Europe suppose, dans le cadre de contrat avec l'ensemble des bassins versants :

- La mise en œuvre d'actions de sensibilisation, d'information et de formation du monde agricole ;
- La mise en place de moyens pour réduire les pollutions d'origine agricole, industrielle et domestique et aménager l'espace ;
- Les expérimentations et la recherche appliquée.

Le dernier rapport d'activité de la cellule phytosanitaire du programme BEP2¹¹ traduit en chiffres clés l'état d'avancement des actions vis-à-vis des produits phytosanitaires :

- " • 100 % des bassins ont un calendrier mensuel de surveillance et un suivi exutoire ;
- 100% ont déterminé les sous-bassins à risques. Au total 43000 ha ;
- 80 personnes ont été formées à la méthode de classement des parcelles à risques ;
- 19 000/45 000 ha de parcelles sont classées ;
- 14 bassins sur 19 ont signé une charte phytosanitaire ;
- 80 communes sur 183 ont réalisé leur plan de désherbage ;
- 80 % des communes ont au moins un agent ayant suivi une formation " .

⁹ Pesticides et potabilisation des eaux de surface en Bretagne : évaluation de la situation actuelle et analyse prospective. Décembre ENSP, Saunier eau et environnement - 1994 .

¹⁰ La lettre de la région Bretagne n° 125. Novembre 1997.

¹¹ Compte rendu d'activités de la cellule phytosanitaire Bretagne Eau pure II – juillet 1999.

■ **Le suivi de la contamination des milieux aquatiques**

En terme de suivi de la contamination des milieux aquatiques par les pesticides, plusieurs réseaux de mesures ont été mis en place.

Nous citerons en particulier le réseau CORPEP(DIREN, SRPV), le contrôle sanitaire des DDASS et le suivi de la prise d'eau de Férel par l'Institut d'Aménagement de la Vilaine.

Le dernier bilan réalisé par la DIREN en partenariat avec les différents acteurs concernés par les problématiques liées à la qualité de l'eau en Bretagne, permet de préciser le constat actuel¹² :

" • Au niveau du réseau CORPEP, un mélange de pesticides est présent dans tous les échantillons : parfois plus de 10 substances sont décelées spontanément avec des concentrations respectives dépassant 0,1µg/l. ;

- les triazines sont détectées toute l'année ;
- le diuron, le glyphosate, l'isoproturon, l'alachlore et le lindane sont des substances également retrouvées ;
- une large majorité des cours d'eau où sont pompées les eaux destinées à l'alimentation humaine recèlent des pesticides dont les concentrations maximales dépassent 0,1µg/l. "

Une campagne de mesures de l'alachlore dans les eaux douces superficielles de Bretagne a été réalisée en mai et juin 1998¹³, elle fait état des résultats suivants :

"Dans les eaux brutes

- 55 % des échantillons d'eaux brutes prélevés présentent des traces d'alachlore à des concentrations supérieures ou égales à 0,04µg/l
- 33 % des échantillons d'eaux brutes prélevés présentent une concentration d'alachlore supérieure ou égale à 0,1µg/l

Dans les eaux traitées

- 13,3 % des échantillons présentent de l'alachlore à des concentrations supérieures à 0,04µg/l
- 11,1 % des échantillons contiennent de l'alachlore à des concentrations supérieures à 0,1µg/l.

En conclusion la contamination des eaux superficielles par l'alachlore entraîne une diminution de la qualité des eaux destinées à l'alimentation humaine d'une façon significative ainsi qu'une situation de non conformité vis-à-vis de la réglementation. "

■ **La réglementation en vigueur**

Parallèlement à la surveillance, 2 arrêtés préfectoraux (31 mars 1998) sont entrés en vigueur le 1er septembre 1998 dans les 4 départements bretons afin de limiter l'usage des désherbants atrazine et diuron.

¹² L'eau en Bretagne : Bilan annuel 1998 Direction Régionale de l'Environnement Bretagne.

¹³ Campagne de mesures de l'alachlore dans les eaux douces superficielles de Bretagne - mai et juin 1998, eaux brutes et eaux traitées – DRASS de Bretagne – Octobre 1998.

■ Les produits

■ Définition

Dans les différentes études et travaux consultés les termes "pesticides " ou "phytosanitaires " peuvent être utilisés indifféremment.

Les produits chimiques et biologiques regroupés sous le terme " pesticides " présentent différentes actions vis-à-vis des organismes vivants¹⁴ :

- pour l'usage agricole les produits " phytosanitaires " ou " phytopharmaceutiques " ou " antiparasitaires à usage agricole " sont utilisés pour protéger les cultures ou détruire les indésirables ;
- ces mêmes produits peuvent être utilisés pour un usage non agricole (voiries, voies ferrées, espaces verts, jardins...) ;
- les biocides soumis à une réglementation spécifique sont utilisés pour détruire ou repousser les organismes nuisibles pour l'homme.

Ces différents termes peuvent se rencontrer dans les publications officielles ou dans les guides de références à visée agronomique ou agricole, cependant il semble que le terme " pesticides ", ait une portée plus large que " phytosanitaires " et corresponde mieux aux substances pouvant être présentes dans les milieux aquatiques.

■ Les principales substances utilisées

Nous serons amenés dans la suite du travail à faire référence à différentes publications présentant des études ciblées sur tel ou tel produit, il apparaît nécessaire à ce stade d'en préciser brièvement la classification générale.

Les pesticides¹⁵ regroupent plus de 900 matières actives qui rentrent dans la composition de 8800 spécialités commerciales.

Ces substances sont classées selon leur mode d'action principal ce qui permet de définir plusieurs catégories :

- les insecticides,
- les fongicides,
- les herbicides,
- les nématicides,
- les acaricides,
- les rodenticides,
- les molluscides,
- les algicides.

¹⁴ Les pesticides dans les eaux : collecte et traitement des données- Etudes et travaux n°19 / Ifen 1998.

¹⁵ L'environnement en France /Ifen-Paris : la Découverte, 1998.

Parmi les pesticides utilisés en agriculture, le risque de contamination est évalué à partir de plusieurs critères :

- la dose appliquée à l'hectare,
- la solubilité dans l'eau,
- la durée de demi-vie dans le sol,
- le coefficient d'absorption de carbone organique.

En regard de ces critères, l'étude réalisée en 1994, en Bretagne, précise à quels pesticides sont liés les principaux risques de contamination¹⁶ :

- les herbicides qui regroupent les triazines (atrazine), les urées substituées (isoproturon, linuron), les amides (alachlore), les phénols (dinoterbe) et les aryloxyacides (mécoprop et 2,4 MCPA) ;
- les insecticides : carbamates (carbofuran), organochlorés (lindane) ;
- les fongicides : hétérocycles azotées (prochloraze et propiconazol) ;

Ces molécules représentent plus de 50% des types de substances appliquées sur les cultures de maïs et de céréales.

Par ailleurs les pesticides utilisés pour les usages non agricoles peuvent potentiellement contaminer les eaux de surface : triazoles, urées substituées, triazines, acides aminés, diazines, ammonium quaternaires, phytohormones, dérivés picoliniques.

Sur neuf familles de pesticides recherchées dans les eaux brutes, la même étude de 1994 retient une situation préoccupante pour la production d'eau alimentaire vis-à-vis des substances suivantes :

- les triazines : atrazine,
- les urées substituées : diuron, isoproturon, néburon, linuron,
- les aryloxyacides : mécoprop,
- les phénols et alcools : dinoterbe,
- les organochlorés : lindane,
- les carbamates : carbofuran,
- les amides :alachlore.

¹⁶ Pesticides et potabilisation des eaux de surface en Bretagne : Evaluation de la situation actuelle et analyse prospective. Décembre 1994 – ENSP-Saunier - Eau et Environnement.

■ **Consommation régionale**

Selon le rapport de 1994¹⁶, la consommation régionale de pesticides pour usage agricole est évaluée à 4000 tonnes /an, les herbicides représentant les 2/3 de la quantité totale du fait des cultures de maïs et de céréales. Le tiers restant regroupe les fongicides et les insecticides.

La quantité déclarée de produits utilisés dans les zones non cultivées est de 150 tonnes/an, ce sont essentiellement des herbicides.

■ **Valeurs guides et directives européennes**

En matière de pesticides, comme pour d'autres substances toxiques, la notion de "valeur guide " est relativement complexe à envisager. En effet, les données prises en compte sont élaborées à partir de monographie par produit qui s'appuient sur des études expérimentales réalisées chez les animaux, des études in vitro et beaucoup plus rarement sur des études épidémiologiques réalisées chez l'homme.

Pour situer les valeurs guides actuellement rencontrées dans les publications ayant trait à cette question, nous utiliserons deux sources :

- Les directives de l'OMS¹⁷ qui concernent l'eau de boisson ;
- La directive européenne 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Recommandations de l'OMS

Les dernières recommandations de l'OMS publiées en 1998, constituent une mise à jour des Directives de qualité pour l'eau de boissons en trois volumes réalisés entre 1993 et 1997.

Le système de mise à jour consiste en une évaluation périodique d'un certain nombre de substances chimiques et d'agents microbiologiques jusqu'à la parution d'une prochaine édition, prévue environ 10 ans après la seconde.

Les bases de calcul des valeurs guides se fondent sur une consommation quotidienne de 2 l d'eau par une personne de 60 kg.

Lorsqu'il apparaît que les enfants et les nourrissons sont particulièrement exposés à la substance, la valeur est calculée en prenant en compte un enfant de 10 kg consommant 1 l d'eau par jour et un nourrisson de 5 kg consommant 0,75 l par jour.

Dans le cas des substances présentant un seuil de toxicité, la valeur guide est calculée par la méthode de la DJT (Dose Journalière Tolérable), une partie de la DJT étant attribuée à l'eau de boisson en tenant compte de sources d'exposition complémentaires comme les aliments ou l'air. En l'absence d'informations sur les autres sources d'exposition, la fraction de DJT attribuée à l'eau est fixée arbitrairement à 10%.

¹⁷ Directives de qualité pour l'eau de boisson - 2eme ed. Additif au volume 1. Recommandations - Organisation Mondiale de la Santé - 1998.

Pour les substances considérées comme cancérigènes génotoxiques, les valeurs guides sont calculées à partir d'un modèle mathématique. Le risque additionnel de cancer varie de 10^{-4} à 10^{-6} (un cas de cancer supplémentaire pour 10 000 à 1 000 000 de personnes dans une population qui consommerait pendant 70 ans une eau de boisson contenant la substance à une concentration égale à la valeur guide).

L'OMS souligne que "les valeurs guides pour les substances cancérigènes ont été calculées à partir de modèles mathématiques hypothétiques qui ne peuvent être vérifiés expérimentalement. Ces valeurs doivent être interprétées différemment des valeurs fondées sur la DJT en raison du manque de précision des modèles. Au mieux, elles doivent être considérées comme des estimations approximatives du risque de cancer. Toutefois, les modèles utilisés pèchent probablement par excès de prudence. Une exposition modérée pendant une courte période à des niveaux dépassant les valeurs guides indiquées pour les substances cancérigènes ne modifie pas le risque de façon appréciable. "

L'OMS rappelle que ces valeurs guides ne constituent pas des limites obligatoires, ces limites relevant de décisions nationales et régionales fondées sur les particularités du contexte local.

Le tableau suivant résume les directives actuelles de l'OMS relatives aux pesticides qui ont fait l'objet de la dernière mise à jour.

**Tableau 2 : Directives de qualité pour l'eau de boisson
OMS additif au volume 1 - Recommandations 1998**

Produits	Valeurs guides en µg/l	Observations
Bentazone	300	
Carbofuran	7	
Cyanazine	0,6	
1,2 Dibromoéthane	0,4 à 15 (b -p)	Risque additionnel 10 ⁻⁵
2,4 D	30	
1,2 DCP	40 (p)	
Diquat	10(p)	
PCP	9 (b-p)	Risque additionnel 10 ⁻⁵
TBA	7	

ORS Bretagne

(p) : Valeur guide provisoire. Ce terme est utilisé dans les cas suivants :

- il y a des raisons de penser qu'il existe un risque potentiel, mais les informations dont on dispose en ce qui concerne les effets sur la santé sont limitées ;
- Un facteur d'incertitude supérieur à 1000 a été utilisé pour le calcul de la dose journalière tolérable (DJT). Des valeurs guides provisoires sont également recommandées :
- Pour les substances pour lesquelles la valeur guide calculée serait inférieure à la limite de dosage pratique ou au niveau pouvant être atteint grâce aux méthodes de traitement normalement utilisables
- Lorsque la désinfection risque d'entraîner un dépassement de la valeur guide.

(b) Pour les substances considérées comme cancérogènes, la valeur guide est la concentration dans l'eau de boisson correspondant à un risque additionnel de cancer pour la vie entière de 10⁻⁵ (un cancer additionnel pour 100 000 personnes qui consommeraient pendant 70 ans une eau de boisson contenant la substance en cause à une concentration égale à la valeur guide). Les concentrations correspondant à un risque additionnel de cancer pour la vie entière de 10⁻⁴ et 10⁻⁶ peuvent être calculées en multipliant ou en divisant la valeur guide par 10. Lorsque la concentration correspondant à un risque additionnel de cancer pour la vie entière de 10⁻⁵ est impossible à atteindre en raison des limites des techniques d'analyse ou de traitement, une valeur guide provisoire réaliste a été recommandée et le risque additionnel de cancer correspondant a été estimé et indiqué.

Les directives européennes

La directive 98/83 précise les valeurs paramétriques des paramètres chimiques qui vont permettre d'évaluer la conformité des eaux destinées à la consommation humaine.

La valeur paramétrique des pesticides est de 0,1 µg/l, cette valeur s'applique à chaque pesticide particulier de la liste :

- insecticides organiques,
- herbicides organiques,
- fongicides organiques,
- nématocides organiques,
- acaricides organiques,
- algicides organiques,
- rodenticides organiques,
- produits anti-moisissures organiques,
- produits apparentés,

et leurs métabolites, produits de dégradation et de réactions.

En ce qui concerne l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachlorepoxyde, la valeur paramétrique est de 0,03 µg/l.

La valeur paramétrique du total des pesticides est de 0,5 µg/l.

A côté des valeurs guides utilisées au niveau de l'eau, plusieurs arrêtés ont été pris en France pour réglementer la fixation des teneurs maximales en résidus dans les fruits et les légumes.

Cet aspect est développé dans le rapport d'étude du LERES, nous ne l'aborderons pas ici.

Accès à l'information : les sources de données sur les pesticides

Le point précédent concernant les éléments de cadrage peut être approfondi sur des aspects particuliers en consultant un certain nombre de sites internet nationaux et internationaux.

Cet accès à l'information nous semble particulièrement intéressant à repérer dans la mesure où il permet de suivre plus précisément et plus rapidement l'évolution des problématiques en lien avec les pesticides.

La liste présentée ci-après n'est certainement pas exhaustive mais elle permet de repérer quelques uns des principaux sites.

Nous commencerons par les sources d'information **à l'échelon international** (OMS, TOXNET, US-EPA, FDA, RIVM, IARC) et nous présenterons ensuite les **organismes français** intervenant dans le domaine "environnement/santé" (INSERM, IFEN, IFREMER, CCMISA, CNRS, INERIS, Banque de Données Santé Publique).

■ Echelon international

OMS - L'organisation mondiale de la santé

L'Organisation Mondiale de la Santé offre sur son site internet, un accès à l'information produite par l'OMS concernant les pesticides (publications, programmes d'évaluation et de sécurité des produits) également un accès aux banques de données de référence (TOXNET).

Le catalogue des publications de l'OMS : thème " Vector biology, control, pesticides ".

<http://www.who.int/dsa/cat98/vect8.htm>

Le programme d'évaluation des pesticides de l'OMS : WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES). Programme international qui coordonne les travaux sur la promotion et les essais de nouveaux pesticides ainsi que leur évaluation au regard de la santé publique.

IPCS The International Programme on Chemical Safety

Domaines d'activité :

- Evaluation des risques que constituent les produits chimiques pour la santé de l'homme et pour l'environnement
- Méthodologie pour évaluer les dangers et les risques induits par les produits chimiques
- Prévention et gestion ("management") des expositions aux risques de produits toxiques et interventions en situations d'urgence relatives à des produits chimiques
- Formation pour développer les compétences requises et disposer de ressources humaines concernant les domaines cités ci-dessus.

Travaux du Comité FAO/OMS sur les résidus de pesticides (Joint Food/WHO Meeting on Pesticide Residues – JMPR)

Ce comité est une émanation conjointe de la FAO et de l'OMS. Il fournit un inventaire des évaluations réalisées sur des produits chimiques et pesticides et des résumés sur l'évaluation toxicologique de ces produits.

Comité expert sur les additifs alimentaires (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA), agents contaminants, résidus de médicaments vétérinaires. Ce comité définit une absorption quotidienne admise (acceptable daily intakes – ADIs) pour les additifs alimentaires et les produits vétérinaires et des absorptions maximales tolérables (définies provisoirement) par jour et par semaine pour les agents contaminants (provisional maximum tolerable intakes).

FAO - Food and Agriculture Organization

Organisme fournissant des recommandations pour des programmes de protection des cultures et d'utilisation adéquate des pesticides. Les domaines d'intervention de la FAO sont notamment :

- Le règlement concernant le marché international des pesticides dangereux et produits chimiques, leur distribution, leur utilisation.
- La définition des taux limites de résidus de pesticides dans les denrées alimentaires et l'environnement et la gestion d'une base de données sur ces indicateurs (Maximum Pesticide Residue Levels - MRLs) : Codex Alimentarius

TOXNET – Toxicology data network

Il est possible d'accéder à TOXNET (regroupement de banques de données en toxicologie) à partir du site de l'OMS <http://www.who.int/hlt/otherdata/English/internetdatabases.htm> ainsi que par le site de " The National Library of Medicine " <http://sis.nlm.nih.gov/sis1>

TOXNET inclut notamment IRIS et Hazardous Substances

IRIS - INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM

<http://www.epa.gov/ncea/iris.htm>

La base de données IRIS gérée par US-EPA, fournit l'information sur les effets, de l'exposition à des substances chimiques présentes dans l'environnement, sur la santé de l'homme.

HSDB - Hazardous substances data bank (Bibliothèque de l'Université d'Adélaïde)

(banque de données sur les substances dangereuses)
<http://www.library.adelaide.edu.au/erc/H/1299044.html>

Cette banque de données traite de la toxicité et des effets des produits chimiques (procédures d'intervention d'urgence, catastrophes naturelles, exposition et risques pour l'homme, méthodes de détection, réglementations). Les données sont validées par un groupe d'experts en toxicologie et d'autres scientifiques.

U.S. Environment Protection Agency - (US - EPA)

<http://www.epa.gov>

L'agence américaine de protection de l'environnement, a pour mission de protéger la santé de l'homme et de sauvegarder l'environnement naturel.

Les informations présentées ci-dessous, extraites de l'ensemble des domaines d'activité d'EPA, sont celles se rapportant spécifiquement aux pesticides.

Enregistrement des pesticides

Le bureau des programmes sur les pesticides (Office of Pesticides Programmes – OPP) décrit la composition des produits pesticides et vérifie que ces produits ne sont pas nuisibles pour la santé. Un produit pesticide ne peut être utilisé légalement s'il n'a pas auparavant fait l'objet d'une déclaration au bureau des programmes sur les pesticides.

Activités internationales du bureau des programmes sur les pesticides

Ce bureau tient un rôle de coordination pour développer des approches communes et compatibles, mettre en place un règlement commun.

Le Forum de l'OCDE sur les pesticides, est un organisme international qui rassemble 29 pays industrialisés. Son rôle est de développer une collaboration pour que les pays puissent assurer de nouvelles évaluations sur des centaines de produits pesticides utilisés depuis longtemps et pour évaluer de nouveaux pesticides.

Le Forum de l'OCDE sur les pesticides se focalise à la fois sur les produits chimiques "traditionnels" et les pesticides biologiques utilisés dans l'agriculture et dans d'autres activités.

FDA - Food and Drug Administration

<http://www.cfsan.fda.gov>

Pesticides and chemicals contaminants

Total diet study

(étude du régime alimentaire intégral)

C'est un programme qui, à l'origine, a été élaboré, en 1961, pour vérifier la présence de contamination radioactive des aliments suite aux essais nucléaires pratiqués dans l'atmosphère. Ce programme s'est élargi progressivement à l'étude de la présence de résidus de pesticides, de produits chimiques, de toxiques et autres nutriments (vitamines, radio-nucléides). L'analyse, faite sur tout produit alimentaire préparé pour la consommation, évalue l'absorption de contaminants par l'homme.

IARC - International Agency for Research on Cancer

<http://www.iarc.fr>

Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme.

Les monographies du CIRC, qui font autorité en la matière, sont des évaluations indépendantes, réalisées par des experts internationaux, des risques cancérogènes qu'un grand nombre de différents agents font courir à l'homme. Depuis son lancement en 1972, cette série a permis de faire le point sur plus de 800 agents, et les monographies du CIRC sont réputées pour leur minutie, leur exactitude et leur impartialité. Afin d'aider à la sélection de nouveaux sujets d'étude, le Programme répertorie également les tests de cancérogenèse qui sont en cours dans les laboratoires du monde entier et en publie les résultats sur ce site Internet sous le nom de 'Directory of Agents Being Tested for Carcinogenicity'.

RIVM – National Institute of Public Health and the Environment (Pays-Bas)

http://www.rivm.nl/index_en.html

Parmi les différents domaines de recherche des laboratoires de cet institut, nous retenons :

- Exposition du consommateur : méthode de mesure en population générale aux Pays-Bas, des composants et contaminants de produits alimentaires.
- Programme de surveillance concernant l'homme, la nutrition, l'environnement, (notamment, analyse de prélèvements de lait maternel tous les 5 ans, repérage de traces de polluants dans le corps humain).
- Effets sur la santé : études sur la reproduction de l'homme (démontrer les corrélations entre l'exposition au risque, et l'affection).
- Sources de particules à haut risque pour la santé. L'un des moyens est une méthode de mesure sur des rats exposés à l'air extérieur, dans différentes parties du territoire. Il s'agit d'identifier des disparités régionales de la qualité de l'air. Ceci figure comme une innovation au niveau international.

■ Organismes français

INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

8 unités de Recherche de l'INSERM effectuent des travaux en lien avec les pesticides.

U170 (03) (CLAVEL Jacqueline)
Hémopathies malignes et environnement.

U330 (04) (TESSIER Jean-François)
Asthme.

U360 (06) (TZOURIO Christophe)
Epidémiologie de la maladie de Parkinson.

INA40101 (01) (RAHMANI Roger)
Caractérisation des enzymes et des voies de bioformation des xénobiotiques : incidences pharmaco-toxicologiques en santé humaine.

INA40101 (02) (DELESCLUSE Chantal)
Risques toxicologiques des insecticides en santé humaine.
Toxicological risks in human health.

UNV44115 (02) (PESANDO Danielle)
Mode d'action de xénobiotiques ou de toxines naturelles d'origine marine impliquées dans des problèmes d'environnement et de santé publique.

UNV44115 (03) (GNASSIA Mauricette)
Métaux lourds en milieu marin. Bioaccumulation et transfert. Marqueurs de pollution. Réponses des organismes marins aux toxiques.

UNV44115 (04) (ROMEO-MARLIERE Michèle)
Métaux lourds en milieu marin. Bioaccumulation et transfert. Marqueurs de pollution. Réponses des organismes marins aux toxiques.

IFEN - Institut français de l'environnement

<http://www.ifen.fr>

IFREMER

Les flux de polluants (pesticides) à l'embouchure des fleuves.

Réseau français de toxicovigilance en agriculture

CCMSA , 8-10 rue d'Astorg - 75413 Paris cedex 08
Institut National de Médecine Agricole, Faculté de médecine 2 bis, boulevard Tonnelé,
37032 Tours

La Mutualité Sociale Agricole (MSA) et l'institut national de médecine agricole (INMA) ont mis en place un réseau de toxicovigilance en agriculture. D'abord expérimental dans deux départements, le réseau a été généralisé à la France métropolitaine en 1997. Les premiers résultats ont été présentés dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, année 1998 – n° 43.

<http://www.rnsp-sante.fr/beh/1998/9843/index.html>

CNRS UPR 9042 - Station biologique de ROSCOFF

<http://www.sb-roscoff.fr/>
Bellé Robert
Responsable de Département
Département Biologie Cellulaire et Moléculaire des Modèles Marins
Équipe Biologie Cellulaire de l'Ovocyte

INERIS - Institut national de l'environnement industriel et des risques

<http://www.ineris.com/connaître/homeconnaître/connaître.htm>

L'institut a pour mission d'évaluer et de prévenir les risques accidentels ou chroniques pour l'homme et l'environnement liés aux installations industrielles, aux substances chimiques et aux exploitations souterraines
Institut pluridisciplinaire, l'INERIS effectue des activités de recherche et d'expertise à la demande des Pouvoirs Publics et des industriels. Il regroupe des équipes d'ingénieurs, de chimistes, de physiciens, de médecins, d'écotoxicologues, de vétérinaires, d'économistes, de statisticiens et de spécialistes de l'évaluation des risques, soit 415 personnes dont 180 ingénieurs et chercheurs. L'INERIS conjugue l'approche expérimentale, la modélisation, l'approche méthodologique des risques, ainsi que le retour d'expérience pour une meilleure compréhension des phénomènes à l'origine des risques.

Banque de données santé publique – BDSP

La banque de données santé publique couvre le domaine "environnement – santé".
La recherche sur le mot-clé " pesticide " donne 900 réponses.

Partie 2 :

Etat actuel des

connaissances sur les

effets des pesticides

sur la santé

Introduction

Avant d'aborder ce chapitre il convient d'apporter quelques précisions d'ordre méthodologique.

L'objectif du travail consiste à réaliser un état des connaissances actuelles des effets des pesticides sur la santé, cette approche suppose de faire des choix, a priori, sur l'orientation des recherches, ainsi en accord avec la "commission pesticides et santé" nous avons pris les options suivantes :

- l'étude s'attache à dégager les effets sur la santé qui semblent les moins controversés actuellement,
- nous retiendrons essentiellement les travaux réalisés auprès des populations professionnellement exposées, peu d'études ont été réalisées en population générale, en dehors de celles concernant les enfants,
- l'approche bibliographique aura pour point d'entrée les principaux effets chroniques actuellement à l'étude : cancer, troubles de la reproduction, troubles neurologiques.

La possibilité de s'appuyer sur des indicateurs de santé sera envisagée en lien avec les thématiques abordées.

Données générales

Nous l'avons précisé dans la première partie de ce travail, les pesticides regroupent un grand nombre de spécialités de toxicité variable pour l'homme. En effet certains produits peuvent présenter une toxicité aiguë importante mais être éliminés facilement par l'organisme, à l'inverse d'autres substances, de toxicité aiguë moindre peuvent s'accumuler dans l'organisme et induire des effets à plus long terme. Parallèlement ces produits sont transformés en différents métabolites susceptibles d'engendrer d'autres répercussions sur l'organisme humain.

D'une manière générale, l'OMS¹⁹ retient comme facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme :

- la dose,
- les modalités de l'exposition,
- le degré d'absorption,
- la nature des effets de la matière active et de ses métabolites,
- l'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme.

Ces effets toxiques du produit sont eux-mêmes liés à l'état de santé de l'individu exposé.

Les mécanismes de la toxicité des pesticides ne sont véritablement connus que pour quelques molécules :

- induction enzymatique par les organochlorés,
- inhibition enzymatique par les dithiocarbamates, les organophosphorés.

Les recherches en cours envisagent d'autres modalités d'action de type immunitaire et hormonal.

Un cas particulier : Effets aigus dans les populations professionnellement exposées

Dans ces populations les pesticides peuvent provoquer à la fois des effets aigus et/ou chroniques.

Si l'objet de notre étude est de s'intéresser plus spécifiquement aux effets chroniques dans la mesure où cette approche permet plus facilement de formuler des hypothèses sur les répercussions potentielles d'une exposition de la population générale, nous réserverons toutefois un paragraphe aux effets aigus, dont le suivi permet indirectement d'appréhender les modes d'utilisation des pesticides.

¹⁹ *L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. Organisation Mondiale de la Santé. Genève-1991*

Les différents travaux réalisés sur les effets aigus des pesticides retiennent principalement :

- Les brûlures chimiques au niveau des yeux,
- Les lésions cutanées,
- Les effets neurologiques,
- Les troubles hépatiques.

L'exposition se fait essentiellement par voie cutanée et par inhalation, la voie d'exposition orale concernerait davantage la population générale par ingestion accidentelle ou intentionnelle de pesticides.

Les répercussions sur la santé sont identifiées facilement quand elles sont consécutives à une intoxication massive, le lien étant objectivable entre exposition et effets. Toutefois certains travaux ont pu montrer qu'une intoxication massive pouvait entraîner des conséquences gravissimes allant jusqu'au décès chez certains individus alors que pour d'autres le témoin de l'intoxication n'est retrouvé qu'à partir de signes biochimiques.

Ainsi il apparaît clairement que les effets majeurs entraînant hospitalisation ou décès peuvent être facilement repérés et étudiés alors que des manifestations biochimiques nécessitent pour être mises en évidence des dosages spécifiques qui ne sont pas systématiquement mis en œuvre.

Dans ce contexte la mise en place du "**réseau français de toxivigilance agricole**" nous semble devoir apporter dans les années à venir une base d'information intéressante pour orienter les recherches futures en matière de toxicité des pesticides.

■ Réseau français de toxivigilance agricole²⁰

La présentation de ce réseau va nous permettre de faire le lien entre effets aigus et chroniques des pesticides dans les populations professionnellement exposées, en effet si les objectifs du réseau sont centrés sur le repérage des effets toxiques imputables aux pesticides, il permet toutefois de disposer d'informations sur les pratiques agricoles et de repérer plus précisément les produits incriminés dans les effets aigus.

■ **Présentation du réseau**

Le réseau agricole de toxivigilance a été créé en 1991 par la MSA à titre expérimental dans deux départements, l'Indre-et-Loire et la Sarthe, il est étendu à toute la France depuis le 1er janvier 1997.

Il repose sur un principe de signalement, auprès du service de médecine du travail agricole du département, des effets indésirables observés chez des professionnels utilisateurs de pesticides.

²⁰ Le réseau français de toxivigilance agricole : Résultats au 31/9/98 - CCMSA PARIS.

Le signalement relève soit directement de l'intéressé, soit indirectement du médecin du travail, de l'employeur, d'un médecin généraliste, spécialiste ou hospitalier, du technicien de prévention.

Les dossiers d'observations sont complétés par les médecins du travail de la MSA.

L'expertise des dossiers est réalisée par un médecin toxicologue de l'Institut National de Médecine Agricole qui attribue un degré d'imputabilité en fonction des critères cliniques, du contexte de l'exposition, de la chronologie et de l'évolution.

Le retour d'information à l'intéressé et au médecin ayant éventuellement réalisé le signalement est effectué par le médecin du travail qui a transmis le dossier à l'INMA.

■ Principaux résultats

L'expertise actuelle de 1991 à 1998 concerne 514 dossiers.

Données démographiques

88 % des cas observés sont des hommes.
56 % des cas ont entre 30 et 49 ans.
65,5 % des cas concernent des salariés agricole.

Analyse des dossiers validés

- 343 dossiers soit **67% de l'ensemble sont validés** c'est-à-dire que l'imputabilité des pesticides est plausible, vraisemblable et très vraisemblable.
- **75 % des cas sont signalés par le médecin du travail**, 12 % par l'intéressé, 4,5 % par un médecin généraliste ou spécialiste, et 8,5% par d'autres sources.
- Parmi ces cas, **78 % sont habituellement exposés aux phytosanitaires**.
- **75 % des cas relèvent du secteur culture-élevage** (19 % entreprises de travaux agricoles et coopératives, 6 % activités diverses), les secteurs les plus représentés étant les cultures spécialisées 58 % et la viticulture 22 %.
- Les **cultures cibles** les plus représentées sont les céréales (26%), **la vigne** (18 %), **les légumes** (13 %), **l'horticulture** (11,5 %) et **l'arboriculture** (8 %), les autres cibles étant moins spécifiques (traitement de local, semences, désherbage, sol, bois, autres cultures, autres).
- Les **produits** les plus souvent incriminés sont par ordre décroissant : les **insecticides** (31,3 %), les **fongicides** (30,4 %) et les **herbicides** (18,5 %), les 20 % restants regroupent des produits divers (corvicides, substances de croissance, produits désinfectants, solvants, substances vétérinaires, adjuvants, nématides...).
- Dans **63,5 % des cas un seul produit commercial a été utilisé**, dans 16,5 % deux produits commerciaux ont été utilisés, dans 9 %, trois produits commerciaux et dans 11 % quatre produits ou plus.

- La plupart des **insecticides** retrouvés appartiennent à trois familles : les pyréthrinoides de synthèse (33,9 %), les organo-phosphorés (31,3 %) et les carbamates (19 %).

- la plupart des **fongicides** retrouvés sont les carbamates (23,2 %), les hétérocycles divers (18,1 %), le cuivre et ses sels (12,6 %) et les dicarboximides (11,4 %).

- pour les **herbicides**, les ammoniums quaternaires (20 %) sont principalement retrouvés, puis les triazines (8,3 %) , les aminophosphonates (8,3 %), les aryloxiacides (7,1 %) et les dérivés de l'urée (6,4 %)

- les **voies de contamination** suspectées sont essentiellement **respiratoire** (52,5 %) et cutanée (49 %), conjonctive (17 %) et digestive (6,5 %), plusieurs voies de contamination pouvant être incriminées pour un même cas.

- En terme de **symptomatologie**, les **signes cutanéomuqueux** sont prépondérants (54,1 %), suivi des **signes neurologiques** (35,4 %). 15,7 % des cas ont entraîné une hospitalisation dans le cas de symptomatologie digestive, neuromusculaire et neurologique. Dans les cas hospitalisés, les produits incriminés sont les insecticides (41,2 %), les fongicides (26,1%) et les herbicides (16 %).

- **22,7 %** des cas ont fait l'objet d'une déclaration **d'accident du travail** et **3,4 %** d'une déclaration de **maladie professionnelle**.

- **70 %** des effets indésirables sont survenus à la suite de **traitements effectués à l'extérieur**, l'analyse des moyens de protection montre que 55% des opérateurs ne portaient aucune protection.

En conclusion, si le réseau de toxivigilance est encore perfectible au niveau de l'implication de l'ensemble des départements, les données exploitables sont particulièrement intéressantes pour apprécier les effets aigus des pesticides sur la santé des professionnels. Si le réseau atteint ses objectifs de développement homogène sur l'ensemble du territoire et si les biais de recrutement liés au signalement sont réduits, une exploitation des données régionales pourrait être envisagée.

Effets chroniques

Depuis plus de vingt ans, les effets chroniques des pesticides sont essentiellement étudiés dans les populations professionnellement exposées, les études les plus nombreuses concernant les cancers.

Nous envisagerons dans un premier temps les principaux résultats de travaux étudiant le lien entre pesticides et cancer, puis secondairement les troubles de la reproduction et les effets neurologiques.

Toutefois, avant d'aborder l'analyse des études réalisées sur le thème, il nous semble important de préciser les quelques définitions épidémiologiques auxquelles se réfèrent la plupart des auteurs dans leurs travaux.

■ Quelques définitions épidémiologiques²¹

■ Démarche méthodologique

Les travaux publiés se situent dans une démarche **d'épidémiologie analytique** qui a pour objectif d'analyser le rôle de facteurs susceptibles d'influencer l'incidence des problèmes de santé. D'une façon générale les méthodes utilisées reposent sur la comparaison de groupes de sujets diversement exposés aux facteurs que l'on analyse, la finalité étant de comparer les **risques** entre les groupes exposés et non exposés.

Le **risque** traduit la probabilité de survenue d'un événement (décès ou maladie) à un moment donné, cette probabilité varie en fonction de caractéristiques individuelles intrinsèques ou extrinsèques à l'individu. Ces caractéristiques sont les facteurs de risque qui correspondent à toute variable liée statistiquement à l'événement étudié. L'exposition aux pesticides est le principal facteur de risque étudié dans les études.

Les **méthodes d'enquête** à visée explicative ont pour objectif de "vérifier l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue du problème de santé".

Il s'agit de calculer le **risque relatif** qui consiste à comparer l'incidence de la maladie dans des groupes de sujets diversement exposés au facteur de risque.

L'interprétation du risque relatif se fait de la manière suivante :

Si le facteur de risque ne joue pas de rôle causal les incidences chez les exposés et les non exposés sont semblables le rapport est égal à 1, s'il est supérieur à 1 cela signifie que le facteur entraîne une augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie. Lorsque les risques relatifs sont calculés en fonction du niveau d'exposition on essaie de mettre en évidence une relation **dose-effet**.

Pour éliminer l'influence des facteurs de confusion, on calcule le **risque relatif ajusté** en s'appuyant sur l'analyse multidimensionnelle (dans le cas de plusieurs facteurs de confusion). Cette technique est largement utilisée dans les travaux de recherche épidémiologique.

²¹ Goldberg M. *L'épidémiologie sans peine. Edition Frison-Roche - deuxième édition 1998.*

Pour mettre en évidence les risques relatifs les épidémiologistes disposent de différents types d'enquête :

- le **suivi de cohorte**,
- les **études cas-témoins**.

Les études de cohorte sont prospectives, dans l'idéal elles devraient permettre de suivre une population et de mesurer l'exposition et les événements au fur et à mesure de leur survenue, méthode qui ne permettrait pas d'obtenir de résultats avant plusieurs années en particulier pour les pathologies de survenue tardive par rapport à l'exposition au facteur de risque.

Selon ce principe on utilise les cohortes historiques, prospectives dans le passé, le début de la période d'observation se situant antérieurement à la période d'enquête.

Dans le cas où la cohorte exposée est comparée à la population générale, on peut étudier la mortalité ce qui conduit à utiliser les **ratios standardisés de mortalité** et non plus le risque relatif. Dans ce cas on compare le nombre de décès attendus dans le groupe exposé s'il avait une mortalité équivalente à celle de la population générale, avec le nombre de décès effectivement observés dans le groupe exposé.

Dans l'**enquête cas-témoins** le principe consiste à étudier un groupe atteint de la maladie étudiée : les cas et, un groupe de sujets indemnes de cette maladie : les témoins. On recherche rétrospectivement pour chacun des sujets l'exposition aux facteurs de risque dans leur passé et l'on compare l'exposition chez les cas et les témoins.

Dans ce cas, le risque relatif n'est plus calculé à partir de l'incidence de la maladie mais à partir de la fréquence d'exposition chez les cas et les témoins, le risque relatif est estimé il est encore appelé odds-ratio.

■ **Les biais**

Un biais en épidémiologie se définit comme une erreur systématique qui modifie les résultats.

On distingue deux catégories de biais : les biais de sélection et les biais de mesure.

Les **biais de sélection** correspondent à l'ensemble des biais qui conduisent à ce que les sujets observés dans l'étude ne soient pas représentatifs des populations étudiées.

Le **biais de mesure** regroupent les erreurs systématiques qui peuvent intervenir dans la mesure des phénomènes observés.

■ Pesticides et cancers

■ **Constats généraux**

En 1998, BALDI et coll.²² ont fait le point sur l'état des connaissances épidémiologiques sur les effets des pesticides sur la santé en retraçant l'évolution des connaissances et des hypothèses qui concourent à établir un lien entre pesticides et cancer.

Selon ces auteurs, les premiers travaux sont issus du constat d'une différence de mortalité par cancer entre les agriculteurs et les autres catégories professionnelles pour un certain nombre de localisations tumorales.

Parmi les nombreuses localisations cancéreuses étudiées, BALDI et coll retiennent les principaux éléments suivants :

- Les **lymphomes malins** ont été largement étudiés tant par l'analyse des certificats de décès que par des études cas-témoins, une revue de la littérature sur ce sujet publiée en 92 par HOAR²³ va dans le sens de l'association entre pesticides et lymphomes malins non hodgkiniens.
- Parallèlement les leucémies, les myélomes multiples, les cancers du tissu conjonctif ont fait l'objet de travaux en particulier aux Etats-Unis et en Nouvelle-Zélande, les résultats n'apparaissant pas comme véritablement concordants. D'autres localisations cancéreuses ont été étudiées : cerveau, poumon, prostate, testicules, ovaires, sein, foie, tube digestif... elles ne permettent pas à l'heure actuelle de s'appuyer sur des effets démontrés dans la mesure où les résultats sont souvent contradictoires.

Pour donner une image plus concrète de la difficulté à analyser les résultats des nombreux travaux réalisés sur la question, nous avons réalisé une synthèse bibliographique en retenant quelques études parmi les plus récentes afin de les comparer transversalement selon un certain nombre de critères :

- lieu géographique,
- type d'étude,
- population étudiée,
- durée de l'étude,
- nombre de cas,
- produits en cause,
- effets étudiés ou recherchés
- risque Relatif ou ODDS RATIO,
- conclusion,
- biais repérés par les auteurs.

²² I. BALDI et coll. Effets retardés des pesticides sur la santé : état des connaissances épidémiologiques. Rev. Epidem. et Santé Publ., 1998,46, 134-142.

²³ HOAR SK, et coll. Pesticides and nonhodgkin's lymphoma. Cancer Res 1992; 52 : 5485s-8s.

Nous envisagerons successivement les études concernant les populations professionnellement exposées, celles réalisées auprès des enfants dont les parents sont exposés et les études en population générale.

■ **Etudes auprès des populations professionnellement exposées**

Description des études

Pour illustrer notre propos, nous avons pris en compte 12 études, réalisées entre 1991 et 1998 de typologie diverse :

- 6 études de corrélation,
- 2 études de cohorte,
- 2 études cas-témoins,
- 2 revues de la littérature.

Le **tableau 3** présente les principales caractéristiques de ces travaux :

- Mis à part les revues de la littérature, notons que ces études concernent des populations masculines pour huit d'entre elles.
- Les produits étudiés lorsqu'ils sont identifiés sont principalement les herbicides.

Nous n'envisagerons pas dans le détail la méthodologie des études, le principe général ayant été rappelé dans le paragraphe consacré aux éléments de méthode en épidémiologie, en revanche la manière dont l'exposition aux pesticides est estimée mérite que l'on s'y arrête dans le sens où cet élément intervient fortement dans les résultats observés et induit des biais plus ou moins facilement identifiables.

Quels que soient les types d'étude, la **mesure de l'exposition** professionnelle aux pesticides constitue une difficulté méthodologique que les auteurs ont envisagée de différentes manières.

- **Dans les études de corrélation** comme celles de VIEL en France et GODON au Québec, l'exposition se base sur une typologie de zone géographique agricole.

Pour prendre en compte l'exposition aux pesticides, VIEL élabore un indice PEI (Index d'Exposition aux Pesticides) qui prend en compte la notion de durée d'exposition c'est-à-dire le temps passé aux travaux agricoles, la surface cultivée et le type de cultures, la fréquence des traitements par pesticides selon le type de culture, ces variables étant rapportées à la tranche d'âge de population étudiée.

Cet index est corrélé aux différents indices de mortalité des zones géographiques étudiées.

Dans l'étude québécoise, le risque d'exposition aux pesticides est fonction des quantités utilisées par région, estimées à partir des ventes de pesticides. Ceci permet de classer des zones en trois catégories : " très ", " moyennement " et " peu exposée ". D'autre part, les corrélations sont calculées entre la distribution géographique des cancers et l'utilisation des pesticides estimée à partir de la densité d'utilisation (pesticides en kg/surface de cultures en ha).

• **Dans les études de cohorte**, (SARACCI, SISKO, THOMAS, DICH), les populations professionnellement exposées sont soit des ouvriers qui interviennent au niveau de la production, soit des utilisateurs agréés.

L'importance de l'exposition est estimée a posteriori à partir d'un questionnaire et permet dans certaines études (SERRACI, THOMAS) de classer les individus en " exposés ", " probablement exposés ", " non exposés " et " inconnu ".

Pour chacune de ces catégories, les ICM (Indices Comparatifs de Mortalité) sont calculés selon les études pour chaque cause de décès, ou pour des causes particulières (DICH).

• **Dans les études cas-témoins** (HARDELL, CLAVEL), l'exposition est recherchée rétrospectivement dans les séries étudiées.

D'un point de vue méthodologique ²⁴, le problème posé par la mesure de l'exposition aux pesticides, ont conduit BALDI et coll. à analyser précisément les différentes méthodes d'estimation rétrospective de l'exposition professionnelle aux pesticides.

Dans le cas des mesures directes réalisées par questionnaires, utilisées dans quelques-unes des études de cohortes et des études cas-témoins évoquées ci-dessus, les auteurs soulignent :

- les biais liés aux produits qui étant donné leur nombre croissant et leur grande variété sont difficilement identifiables en tant que substances spécifiques susceptibles d'être incriminées dans les effets observés.
- les biais liés aux individus, la mémorisation des produits utilisés étant incertaine.

BALDI et coll. notent que les avis divergent sur les conséquences de ces biais dans le calcul des risques, pour certains auteurs le calcul des risques ne serait que peu modifié alors que pour d'autres, les conclusions peuvent être erronées.

Si quelques études réalisent des mesures environnementales dans l'eau de boisson, la nourriture ou des mesures biologiques de marqueurs des pesticides sanguins et urinaires, le problème majeur lié à cette méthode réside dans le fait qu'elle ne traduit pas les expositions passées.

Les mesures indirectes qui sont utilisées dans un certain nombre d'études présentées dans le tableau 3 utilisent les indicateurs liés aux pratiques professionnelles agricoles (SARACCI, DICH).

A titre d'exemple, les licences d'utilisation des produits sont considérées comme le témoin de l'exposition.

Cette méthode oblige malgré tout à utiliser le questionnaire pour préciser les modes d'utilisation des produits.

Enfin les méthodes qui prennent en compte le lieu de résidence en zone agricole comme dans l'étude de GODON, ou qui se basent sur le calcul des index cumulés d'exposition (VIEL) sembleraient plus adaptées à l'étude de grandes populations.

²⁴ BALDI I. et coll. *Méthodes d'estimation rétrospective de l'exposition professionnelle aux pesticides. Revue d'épidémiologie et de santé publique. 1999, 165-174.*

En définitive, on retient de cette analyse les difficultés liées à la mesure de l'exposition aux pesticides cette composante nécessite dans l'élaboration de protocole d'études épidémiologiques une attention toute particulière afin de limiter au maximum les biais d'interprétation.

Résultats

A côté des aspects méthodologiques précédemment évoqués, les résultats observés dans les différentes études appellent plusieurs commentaires :

Nous avons limité la recherche bibliographique à un panel d'études récentes qui à elles seules traduisent la complexité du problème.

En effet l'association entre l'exposition aux pesticides et certains cancers apparaît souvent contradictoire pour une même pathologie.

Ainsi, si la revue de la littérature réalisée par MORRISON va dans le même sens que celle de HOAR en ce qui concerne l'association pesticides et lymphome malin non hodgkiniens, VIEL en France ne retrouve pas cette association.

D'autre part l'association pesticides et leucémie, retrouvée par VIEL, est évoquée par BALDI, qui souligne l'intervention croisée potentielle des virus animaux dans ce type de pathologie cancéreuse.

A côté de ces travaux ciblés sur certaines pathologies, l'étude réalisée par THOMAS ne met pas en évidence de surmortalité, pour les principales catégories tumorales, dans la population étudiée.

A ces constats s'ajoutent les aspects méthodologiques qui sont liés à la fois à l'exposition, ce point a été abordé précédemment, et aux produits incriminés.

En effet **le nombre important de produits utilisés et les modalités d'utilisation, variables selon les pays, sont susceptibles d'influer sur les résultats observés.**

Tableau 3 : Etudes en population professionnellement exposées

Lieu	Population	Auteurs et année	Nombre de cas
1 FRANCE	Population de cantons agricoles	Viel et Richardson 1991	3 dept normands 134 cantons
2 QUEBEC	Habitants de zones rurales	Godon 1991	34 bassins hydrographiques
3 AUSTRALIE, CANADA, NOUVELLE ZELANDE	Utilisateurs agricoles Employés à la fabrication	Saracci 1991	18910 individus d'un registre international
4 USA	Agriculteurs	Hoar 1992	
5 CANADA		Morrison 1992	
6 FRANCE	Agriculteurs	Viel 1993	89 départements
7 FINLANDE	Applicateurs de pesticides	Sisko Asp 1994	1909
8 SUEDE	Population exposée	Hardell 1995	434 cas/948 témoins
9 FRANCE	Patients hospitalisés présentant une leucémie à tricholeucocytes	Clavel 1996	226 cas/425 témoins
10 ANGLETERRE	Dératiseurs	Thomas 1996	1485
11 FRANCE	Agriculteurs	Viel 1998	89 départements
12 SUEDE	Applicateurs	Dich 1998	20000

Source : ORS Bretagne

Tableau 3 : Etudes en population professionnellement exposées (suite)

	Durée de l'étude	Age/sexe	Type d'étude	Produits étudiés	Effets étudiés
1	68-78 (décès)	>de 15ans/Hommes	Corrélation entre Décès et Index d'exposition (PEI)	Insecticides Herbicides	Décès par leucémies
2	10 ans	H+F	Corrélation entre décès par cancer et répartition spatiale de l'utilisation des pesticides	Herbicides Fongicides Insecticides	Cerveau Tissus lymphatiques Leucémie
3	17 ans	H+F	Corrélation entre décès et exposition construite rétrospectivement	Chlorophénoxy Herbicides Chlorophénols	Lymphome malin non hodgkinien Sarcomes des tissus mous
4			Revue de la littérature	Herbicides	
5			Revue de la littérature	Herbicides	
6	84-86 (décès)	Hommes 35-74 ans	Corrélation entre Décès et Index d'exposition (PEI)		Lymphome malin non hodgkinien myelome multiple, leucémie
7	18 ans	H	Suivi de cohorte	Herbicides	Cancers
8		H	Cas-témoins Rétrospective sur l'exposition	Chlorophénoxy herbicides Chlorophénols	Sarcomes des tissus mous
9		H	Cas-témoins rétrospective sur l'exposition	Fongicides, herbicides Organophosphorés	Leucémie à tricholeucocytes
10	15 ans	Hommes 17-69 ans	Prospective		Mortalité
11	84-86 (décès)	Hommes 35-74 ans	Corrélation entre Décès et Index d'exposition (PEI)		Tumeur cérébrale
12		Hommes	Suivi de cohorte		Cancer de la prostate

Source : ORS Bretagne

Tableau 3 : Etudes en population professionnellement exposées (suite)

Conclusion	Biais évoqués par l'auteur
1	Augmentation significative des décès par leucémie en fonction du PEI
2	Augmentation du RR (1,91) chez les F de 35-64 ans dans bassins exposés pour les cancers des tissus lymphatiques Associations significatives entre ICM et variables liées à l'utilisation des pesticides
3	Pas d'augmentation du risque pour le STM, ni de significativité pour le LMNH
4	Concordance des études sur l'augmentation du risque de LMNH dans la population exposée
5	Concordance des études sur l'augmentation du risque de LMNH dans la population exposée Etudes contradictoires où exposition mal repérée pour les autres cancers
6	RR = 1,32 pour les décès par leucémie en fonction du PEI RR <1 pour le myelome et le LMNH
7	Augmentation de la fréquence des cancers non prouvée
8	OR=2,7 pour l'acide phénoxyacetic et 3,3 pour le chlorophénol
9	Association significative entre leucémie à tricholeucocytes et utilisation des organophosphorés (OR= 1,5) Effet protecteur du tabac (OR=7,5) chez les non-fumeurs
10	Pas de modification par rapport aux résultats attendus
11	RR=1,1 pour les décès par tumeur cérébrale dans les zones viticoles
12	Augmentation significative du risque de cancer de la prostate dans la cohorte étudiée

Source : ORS Bretagne

■ **Etudes auprès des enfants dont les parents sont professionnellement exposés**

Cinq études sont présentées dans le **tableau 4**, elles ont été réalisées entre 1995 et 1998, il s'agit de :

- 2 études cas-témoins,
- une étude de corrélation,
- 2 revues de la littérature.

Résultats

La revue de la littérature de DANIELS, à partir de trente et une études réalisées sur le lien entre pesticides et cancers de l'enfant, précise les associations les plus souvent retrouvées.

Tumeurs cérébrales :

L'association entre l'**exposition professionnelle aux pesticides des parents** et la survenue de **tumeurs cérébrales** chez l'enfant est fréquemment évoquée en s'appuyant sur des OR de 1,8 à 2,7 pour une exposition au moment de la grossesse.

En revanche, elles ne sont que plus rarement retrouvées lorsque l'exposition a lieu pendant l'enfance.

D'autres études envisagent l'association entre le **lieu de résidence à la ferme** pendant la grossesse ou pendant l'enfance. Cette association montre une augmentation du risque de tumeurs cérébrales. Avec des OR qui vont de 1,3 à 3,7.

On note que les OR dans ce type d'exposition sont supérieurs à 1 dans l'ensemble des études prises en compte.

Leucémies :

Dans le cas de l'association **entre exposition professionnelle des parents** et survenue d'une leucémie chez l'enfant, une association positive est retrouvée que l'exposition ait eu lieu pendant la grossesse (OR =1,3) ou pendant l'enfance (OR =4,2). Les OR sont augmentés lorsque l'exposition professionnelle concerne la mère.

Contrairement aux tumeurs cérébrales, 50% des études évoquées dans la revue ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque.

Autres cancers :

Les autres pathologies cancéreuses associées à une exposition pendant la grossesse sont les tumeurs germinales, les sarcomes d'Ewing et les néphroblastomes.

Globalement ces différentes études tendraient à prouver qu'une exposition professionnelle du père aux pesticides au début et au cours de la grossesse augmenterait le risque de survenue de tumeurs cérébrales, leucémies, néphroblastomes, sarcomes d'Ewing et germinomes chez l'enfant, l'exposition maternelle n'étant que très rarement explorée. Cependant les auteurs insistent sur le fait que les études s'appuient sur un faible nombre de cas, que la mesure de l'exposition est peu précise, le risque apparaissant plus modéré pour les tumeurs cérébrales et les leucémies, localisations qui contrairement aux autres ont été étudiées avec davantage de fiabilité.

Les biais sont identiques lorsque les études envisagent l'association entre vie à la ferme et cancers de l'enfant.

En conclusion les auteurs soulignent la nécessité pour les prochaines études d'envisager l'exposition en étudiant les différentes substances chimiques potentiellement en cause, de la quantifier plus précisément et d'étudier les cancers non pas globalement mais au niveau de leurs particularités histologiques.

La revue de la littérature réalisée par ZAHM va dans le même sens que celle de DANIELS, elle évoque les mêmes biais de sélection et d'estimation de l'exposition, tout en soulignant que les risques calculés dans la mesure où ils sont supérieurs à ceux observés dans les études menées chez l'adulte, laisseraient supposer une sensibilité plus grande des enfants à ces produits.

Selon ZAHM, les recherches futures devront s'appuyer sur une connaissance plus précise de l'exposition, réaliser des mesures biologiques des pesticides et de leurs métabolites. En tout état de cause l'auteur recommande au niveau actuel des connaissances et selon le principe de précaution, de réduire voir éliminer l'exposition des enfants aux pesticides en particulier dans les maisons, les jardins et les terrains publics.

Les trois études présentées dans le **tableau 4** illustrent le type de travaux réalisés sur ce thème.

L'étude de SHARPE réalisée au Brésil étudie l'association entre l'exposition professionnelle des parents aux pesticides et la survenue de néphroblastomes.

Une étude cas-témoins est mise en œuvre à partir de 109 cas de néphroblastomes hospitalisés dans quatre centres hospitaliers brésiliens entre avril 1987 et janvier 1989.

Les témoins (218) ont été échantillonnés au niveau des mêmes centres de traitement, parmi des enfants hospitalisés en dehors d'un contexte tumoral.

L'étude met en évidence une association entre exposition professionnelle du père (OR=3,24) et de la mère (OR =128,6).

Le calcul des OR par tranche d'âge fait apparaître une augmentation du risque à partir de 2 ans (OR>4) pour un maximum au-delà de 4 ans (OR=14,8), que l'exposition concerne le père ou la mère.

D'autre part le risque est supérieur chez les garçons (OR=8,56) par rapport aux filles (OR = 1,31) dans le cas de l'exposition du père ou de la mère 4,6 (garçons) pour 2,03 (filles) .

Les auteurs concluent en envisageant le rôle possible des pesticides dans des mutations au niveau des cellules germinales, consécutives à une exposition in utero, ou à une exposition après la naissance à partir de l'alimentation, du lait maternel ou domestique.

MEINERT, étudie l'association entre les leucémies chez l'enfant et l'exposition professionnelle des parents.

Cette étude cas-témoins réalisée en Allemagne prend en compte 173 cas diagnostiqués entre juillet 88 et juin 92, les témoins sont recrutés dans la population générale résidant à la fois dans le même lieu que les cas et dans une autre commune de la même région.

Pour repérer d'éventuels biais dans le groupe des leucémies, un groupe de tumeurs cérébrales est ajouté à l'étude.

L'association entre exposition des parents et leucémies est observée mais elle n'est pas statistiquement significative.

L'étude apparaît d'une interprétation difficile du fait de biais de recrutement et de mesure de l'exposition.

L'étude de FEAR, envisage plus largement les effets potentiels de l'exposition des pères aux pesticides sur la survenue des cancers de l'enfant, à partir de l'étude des décès d'une cohorte de 167703 enfants de 0 à 14 ans révolus survenus entre 1959 et 1963, 1970 et 1978, 1979 et 1990 résidant en Angleterre et au Pays de Galles.

Dans la descendance des hommes potentiellement exposés dans leur travail aux pesticides (agriculteurs, jardiniers, forestiers), 5270 décès ont été observés, parmi lesquels 449 sont dus au cancer.

Les associations ont été recherchées à partir des ratios standardisés de mortalité ajustés sur l'âge, l'année de décès et l'activité professionnelle du père.

Une association statistiquement significative n'a été retrouvée que dans le cas des cancers du rein, qui chez l'enfant correspondent dans 90% des cas à des néphroblastomes ou tumeurs de Wilms.

Tableau 4 : Etudes auprès des enfants soumis à l'exposition professionnelle des parents

	Lieu	Population	Auteurs et année	Nombre de cas	Durée de l'étude
1	BRESIL	Enfants	Sharpe 1995	109 cas/218 témoins	3 ans
2	ALLEMAGNE	Enfants	Meinert 1996	173-175 cas/433 témoins	5 ans
3	USA		Daniels 1997		
4	ROYAUME UNI	Enfants	Fear 1997	167703 décès	25 ans
5	USA	Enfants	Hoar Zahm 1998		

Source : ORS Bretagne

Tableau 4 : Etudes auprès des enfants soumis à l'exposition professionnelle des parents (suite)

Age/sexe	Type d'étude	Produits étudiés	Effets étudiés	
1	Cas-témoins	Pesticides	Néphroblastomes	
2	< 15 ans / G+F	Cas-témoins	Pesticides	Leucémies Comparaisons avec tumeurs solides
3	Revue de la littérature	Pesticides	Cancers de l'enfant	
4	< 15 ans	Corrélation	Pesticides	Cancers de l'enfant
5	Revue de la littérature	Pesticides	Cancers de l'enfant	

Source : ORS Bretagne

Tableau 4 : Etudes auprès des enfants soumis à l'exposition professionnelle des parents (suite)

Conclusion	Biais évoqués par l'auteur
1 Risque augmenté par exposition des pères et des mères Mutations des cellules germinales, exposition du fœtus in utero Exposition de l'enfant à partir de lait maternel, des aliments dans la maison, dans l'environnement de la maison	Faible effectif
2 OR >1 dans les cas où les parents sont professionnellement exposés	
3 L'augmentation du risque de cancer de l'enfant associé à une exposition aux pesticides est évoqué dans de nombreuses études mais les biais méthodologiques limitent les conclusions	Estimation de l'exposition indirecte Faible taille de l'échantillon Biais de sélection
4 Association statistiquement significative entre cancer du rein et exposition professionnelle du père aux pesticides	
5 Les risques rapportés dans les études sont d'une amplitude supérieure à ceux observés chez l'adulte, ce qui laisserait supposer une sensibilité des enfants vis-à-vis de la carcinogénicité des pesticides	Estimation de l'exposition indirecte Faible taille de l'échantillon Biais de sélection

Source : ORS Bretagne

■ **Etudes en population générale**

Les études en population générale sont moins nombreuses que les études réalisées auprès des populations professionnellement exposées, la mesure de l'exposition s'avère encore plus imprécise dans le contexte d'une utilisation à usage domestique.

Les travaux présentés dans le tableau 5 ont été pour l'essentiel réalisés aux USA, les répercussions étant étudiés chez les enfants.

Ce sont des études cas-témoins qui s'appuient toutes sur une approche directe de l'exposition appréhendée à partir du souvenir. Les effectifs sont faibles, de ce fait les associations mises en évidence peuvent être influencées par l'existence de ces biais repérés. Les auteurs quelles que soient leurs conclusions sont enclins à la prudence et insistent sur le fait que ces travaux doivent inciter à développer des approches plus pointues et ciblées sur les effets des pesticides utilisés dans un usage domestique.

Résultats

L'étude de CORDIER et coll. Réalisée en Ile-de-France envisage les facteurs de risque en lien avec les tumeurs cérébrales de l'enfant.

Une étude cas-témoin est mise en œuvre à partir de 109 cas d'enfants présentant une tumeur cérébrale diagnostiquée entre juillet 85 et juillet 87.

75 familles contactées sur les 109 initiales ont répondu à l'enquête d'environnement.

Les témoins ont été échantillonnés au niveau de la population générale, 113 familles ont été interrogées.

De nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés dans cette étude, une association significative a été retrouvée pour différents facteurs parmi lesquels on retrouve la vie à la ferme pendant la grossesse (OR=2,5) et pendant l'enfance (OR=6,7) et l'utilisation de pesticides au domicile pendant la grossesse (OR=1,8) et pendant l'enfance (OR=2).

LEISS étudie l'association entre cancer de l'enfant et utilisation de pesticides au domicile. Cette étude cas-témoins compare 252 enfants présentant un cancer à 222 témoins. L'association la plus forte est retrouvée entre Sarcome des tissus mous et utilisation des pesticides à l'extérieur de la maison (OR =4) et entre utilisation de rubans insecticides et leucémies (OR entre 1,7 et 3).

Vis-à-vis de ces résultats les auteurs émettent des réserves quant à l'imprécision de la mesure de l'exposition et au possible biais de recrutement, cependant les associations observées peuvent constituer des hypothèses qui nécessitent des études complémentaires permettant de préciser quels types d'exposition sont associés à tel ou tel cancer.

POGODA et coll. se situent dans la même approche que précédemment en étudiant exposition aux pesticides à usage domestique et tumeurs cérébrales de l'enfant, l'exposition étant envisagée de la grossesse au diagnostic de cancer.

Les résultats font état d'une augmentation du risque en lien avec une utilisation d'anti-parasitaire contre les puces ou les tiques (OR=1,7) en période prénatale. Le risque est augmenté lorsque les enfants ont moins de 5 ans au moment du diagnostic (OR = 2,5).

La forme de l'anti-parasitaire en spray semble augmenter le risque ainsi que de mauvaises conditions d'utilisation.

Les auteurs retiennent la nécessité d'approfondir la question, les biais de recrutement étant réels dans l'étude. De fait la seule association retrouvée avec les anti-parasitaires ne va pas dans le sens d'autres études qui incriminent d'autres produits domestiques contenant des pesticides.

L'étude de ASCHENGRAU envisage l'association entre cancer et vie à proximité de culture d'airelles.

Les cas présentent différentes localisations tumorales : langue, sein, pancréas, vésicule biliaire, colon-rectum, rein, cerveau, leucémie.

Une association positive est uniquement retrouvée pour les tumeurs cérébrales en particulier pour les astrocytomes.

Cependant les auteurs insistent sur les limites de l'étude :

Petit échantillon, défaut de spécificité vis-à-vis des tumeurs cérébrales et imprécision vis-à-vis de l'exposition.

En 1997, des experts canadiens (RITTER et le panel) se sont réunis en l'équivalent de ce que l'on nomme en France une conférence de consensus, afin d'étudier le rôle de l'exposition aux pesticides de la population générale dans le développement du cancer chez l'homme en répondant à ces questions principales :

- L'approche épidémiologique suggère qu'un maximum de 2 % des cancers sont liés à l'utilisation des pesticides de synthèse. Cette estimation est-elle le reflet de la réalité ?
- Quels types de pesticides et quels modes d'exposition sont les plus susceptibles d'influer sur la carcinogénèse ?
- Quelles recherches et quelle prévention doit-on envisager ?

Les experts ont précisé d'emblée que les résultats des études réalisées auprès des populations professionnellement exposées ne pouvaient être extrapolés à la population générale.

L'exposition professionnelle, du fait de son importance et de sa périodicité, n'apparaissant pas comparable à celle de la population générale.

En s'appuyant sur l'étude réalisée par l'US EPA sur les modes d'exposition de la population générale aux pesticides, les experts rappellent que la voie digestive est prépondérante par rapport à la voie respiratoire.

Cette voie de contamination repose sur la consommation d'aliments contenant des résidus de pesticides ou d'eau de boisson contaminée, cette dernière source étant moins importante en terme d'exposition que la contamination alimentaire.

Nous retiendrons les principaux éléments de conclusions issus de cette consultation :

- Les experts soulignent que les conclusions des études épidémiologiques laissent supposer que les pesticides ne sont responsables que d'une faible proportion de cancer, cependant les connaissances demeurent insuffisantes, notamment sur les mécanismes d'action des substances, pour lever toute inquiétude sur les relations entre exposition aux pesticides et cancer.
- Si l'excès de risque de cancer semble confirmé par les experts dans le cas des populations professionnellement exposées aux phenoxyherbicides, ils notent l'absence d'études spécifiques dans la population générale permettant d'évaluer l'impact de l'exposition à ces produits.
- Les experts soulignent la nécessité de poursuivre les travaux qui étudient la relation entre organochlorines et plus spécifiquement DDT et cancer du sein.
- Les experts ne pensent pas que l'augmentation des concentrations de pesticides dans les fruits et légumes pose un problème de risque d'augmentation des cancers. Les risques sont minimes et ne remettent pas en cause l'intérêt de consommer des fruits et des légumes qui sont eux-mêmes reconnus comme protecteurs vis-à-vis de certains cancers.

Ils concluent par ailleurs en précisant que ces constats s'appuient sur les données actuelles, ils pourront être amendés en fonction de l'évolution des connaissances sur la question.

Tableau 5 : Etudes en population générale

	Lieu	Population	Auteurs et année	Nombre de cas
1	France	Enfants présentant un cancer	Cordier 1994	109 cas/113 témoins
2	USA	Enfants présentant un cancer	Leiss 1995	252 cas/222 témoins
3	USA	Population générale vivant auprès de marais culture d'airelles	Aschengrau 1996	
4	USA	Enfants présentant une tumeur cérébrale	Pogoda 1997	224 cas/218 témoins
5	Canada	Population générale	Ritter 1997	

Source : ORS Bretagne

Tableau 5 : Etudes en population générale (suite)

	Durée de l'étude	Age/sex	Type d'étude	Produits étudiés	Effets étudiés
1	2 ans	< 15ans, H+F	Cas-témoins	Pesticides domestiques	Tumeurs cérébrales
2	8 ans	< 15 ans, H+F	Cas-témoins	Pesticides domestiques	Cancers
3	4 ans	65 ans et +	Cas-témoins	Herbicides	Cancers
4	7 ans	< 19 ans, H+F	Cas-témoins	Pesticides domestiques	Tumeurs cérébrales
5			Expertise	Pesticides	Cancers

Source : ORS Bretagne

Tableau 5 : Etudes en population générale (suite)

	Conclusion	Biais évoqués par l'auteur
1	Associations positives et négatives qui demandent à être confortées à un faisceau d'hypothèses	
2	Association entre utilisation de pesticides autour de la maison et Sarcome des tissus mous (OR=4) Et entre utilisation d'insecticide pour animaux domestiques et leucémies (OR de 1,7 à 3)	Mesure imprécise de l'exposition
3	Augmentation des tumeurs cérébrales uniquement D'autres études seraient à prévoir	Effectifs faibles Spécificité tumorale non prise en compte Exposition imprécise
4	Augmentation significative du risque dans le cas d'une exposition de la mère aux pesticides anti puce ou tiques avant la naissance Mise en évidence de l'impact des modalités d'utilisation des produits	Détermination rétrospective de l'exposition basée sur le souvenir
5	Les conclusions des experts tentent à considérer qu'il n'est pas évident que l'utilisation des pesticides augmente significativement la mortalité par cancer	

Source : ORS Bretagne

■ Synthèse

A l'issue de l'étude sur les liens entre pesticides et cancers, nous retiendrons deux axes d'analyse qui sont susceptibles d'orienter les perspectives de développement en terme d'indicateurs à l'échelon de la Bretagne :

- le premier concerne l'exposition aux produits,
- le second les pathologies tumorales.

Exposition aux pesticides

Nous avons largement abordé ce point tout au long de l'étude bibliographique dans la mesure où cet élément, qui rappelons-le correspond au facteur de risque étudié, est celui qui pose le plus de problème méthodologique dans les études épidémiologiques.

Quels que soient les objectifs poursuivis au niveau régional pour améliorer les connaissances sur les effets des pesticides sur la santé, il nous semble fondamental de se donner les moyens d'apprécier plus finement les modalités d'utilisation des produits tant au niveau quantitatif que qualitatif à un niveau infra-régional.

En effet si des études devaient être initiées en Bretagne, il serait nécessaire pour les chercheurs de disposer des indicateurs de base utiles à une première appréciation de l'exposition, données qui au stade actuel de nos investigations semblent " introuvables " .

Pathologies tumorales

De l'analyse des études et travaux présentés dans la synthèse bibliographique, nous retiendrons la problématique liée aux cancers de l'enfant.

En effet si chez l'adulte l'association entre lymphomes non hodgkinien et exposition aux pesticides semble parmi les moins controversées, il n'en reste pas moins que cette pathologie tumorale se situe parmi les moins fréquentes en Bretagne comme en France:

Sur les années 93-95, les tumeurs malignes des tissus lymphoïdes et histiocytaires (hors maladies de Hodgkin) ont représenté chez les hommes 2% des décès par tumeurs en Bretagne comme en France.

Il serait possible d'étudier les données de mortalité en Bretagne depuis 80 pour cette cause de décès afin de suivre l'évolution temporelle. Mais étant donné la faiblesse des effectifs, il n'est pas envisageable d'analyser plus spécifiquement la mortalité par lymphomes non hodgkinien en Bretagne.

L'approche est différente en ce qui concerne les cancers de l'enfant, ceci pour plusieurs raisons :

- Contrairement à un certain nombre de cancers de l'adulte, la notion de facteurs de risque pour les cancers de l'enfant est beaucoup moins aboutie, les recherches actuelles sont principalement orientées sur l'étude des facteurs génétiques et environnementaux.
- Les études réalisées sur l'association entre pesticides et cancer de l'enfant malgré leurs biais et la variabilité ne permettent pas d'éliminer un risque potentiel.
- La faiblesse des effectifs si elle apparaît comme un biais pour les calculs statistiques peut à l'inverse être un avantage pour la mise en œuvre de recherches spécifiques
- Les mesures d'exposition liée à la profession des parents ou à l'utilisation des pesticides à usage domestique font appel à une mémorisation rétrospective beaucoup moins lointaine que dans le cas des études chez l'adulte, dans la mesure où près de la moitié des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans.
- Les types histologiques des cancers de l'enfant sont moins nombreux que ceux de l'adulte.

■ Pesticides et troubles de la reproduction

■ *Constats généraux*

Dans leur bilan sur l'état actuel des connaissances concernant le lien entre pesticides et troubles de la reproduction, Baldi et coll. soulignent combien il est difficile d'affirmer le rôle des pesticides dans les pathologies de la fonction reproductrice et les malformations congénitales.

Parmi les différentes pathologies en lien avec les troubles de la reproduction et les malformations congénitales, les auteurs retiennent les principaux phénomènes suivants :

- infertilité masculine,
- mort fœtale : avortement spontané et mortinatalité,
- prématurité et hypotrophie,
- malformation congénitale.

Ces phénomènes sont étudiés dans les études épidémiologiques afin de tenter d'établir une relation entre leur survenue et une exposition professionnelle le plus souvent paternelle et/ou maternelle à des pesticides divers.

Baldi et coll. notent que les mécanismes d'action des pesticides sur la fonction reproductrice sont mal connus.

Il est possible que des substances chimiques tels les pesticides interfèrent avec les hormones, les facteurs de croissance ou les neurotransmetteurs.

Cependant ces effets s'ils existent sont probablement modérés et difficiles à mettre en évidence par des études comportant trop peu de sujets, reposant sur des estimations de l'exposition trop imprécises ou ne prenant pas en compte tous les facteurs de confusion.

De la même façon que dans le paragraphe précédent consacré à l'étude sur "pesticides et cancer", l'objectif principal de la synthèse bibliographique est de faire le point à partir des études les plus récentes sur les effets démontrés des pesticides sur la reproduction.

Nous envisagerons successivement les études concernant les populations professionnellement exposées et celles réalisées auprès de la population générale.

■ **Etudes auprès des populations professionnellement exposées**

Description des études

Pour illustrer ce thème, nous avons pris en compte 11 études réalisées entre 1993 et 1999 de typologie diverse :

- 4 revues de la littérature,
- 4 études cas-témoins,
- 2 études de cohorte,
- 1 étude de corrélation.

• **Quatre grandes catégories** d'effets sont étudiées dans les études :

Mort fœtale :

Etudiée dans quatre enquêtes (KRISTENSEN en NORVEGE, WILLIS aux USA, SAVITZ aux USA et ARBUCKLE et SEVER dans une revue de la littérature), elle correspond à :

- avortement spontané : survenue avant 28 SA (tardif = entre 16 et 27 SA inclus ; précoce = avant 16 SA),
- mortinatalité : enfant mort-né à 28 SA ou plus c'est-à-dire considéré comme viable.

Infertilité masculine ou féminine :

Prise en compte dans 2 enquêtes (THONNEAU LARSEN en FRANCE et au DANEMARK, SMITH aux USA), elle est étudiée à partir :

- du délai nécessaire à la conception chez des hommes exposés professionnellement aux pesticides,
- des troubles de l'ovulation et autres troubles de la fonction reproductrice chez la femme.

Prématurité et hypotrophie :

Etudiée dans 1 enquête celle de WILLIS aux USA, elle correspond à :

- prématurité : naissance avant 37 SA,
- Hypotrophie : petit poids de naissance.

Malformation congénitale :

Prise en compte dans 5 études (3 revues de la littérature : LINBOHM FINLAND, GARCIA ESPAGNE, ROWLAND USA, et les études de NURMINEN et SCHNITZER) ces travaux prennent en compte différents types de malformations : système nerveux central, osseuse, musculaire...

- Le **type d'exposition** principalement étudié est l'exposition professionnelle aux pesticides.

Elle concerne des hommes (2 enquêtes), des femmes (3 enquêtes) ou les deux (2 enquêtes), travaillant directement au contact de pesticides c'est-à-dire dans leur manipulation agricole ou industrielle : mélange des produits, transport, application, gestion des containers vides et manipulation des produits traités par des pesticides.

Il semble que les activités les plus à risque soient le mélange et le transport des pesticides car ceux-ci ne sont pas encore dilués ; Il semble également que l'exposition par contact cutané soit potentiellement plus dangereuse que l'exposition par inhalation.

L'exposition concerne également les hommes ou les femmes vivant à proximité d'exploitations agricoles où les pesticides sont utilisés (en aérosol particulièrement) et/ou vivant avec des personnes exposées directement aux pesticides (particules transportées dans les lieux d'habitation par dépôt au niveau des vêtements et équipements de travail par exemple).

- La plupart des études ne différencient pas l'utilisation de pesticides spécifiques dans leurs travaux.

• **Mécanisme physiopathologique évoqué :**

Il dépend principalement de la période à laquelle a lieu l'exposition, du sexe de la personne exposée, et du produit incriminé.

Selon ARBUCKLE et SEVER, un produit chimique peut produire une variété d'effets toxiques qui dépendent du moment et de la période d'exposition :

Si l'exposition a lieu **avant la conception** :

Le mécanisme mis en cause est celui d'une action de mutation sur les cellules germinales, plus souvent de l'homme que de la femme, qui serait responsable d'avortement spontané et de malformation congénitale (SAVITZ 1997, ARBUCKLE ET SEVER 1998) Il pourrait également y avoir une action directe sur les fonctions gonadiques masculines responsables d'atrophie des glandes reproductrices d'anomalie de la qualité du sperme, provoquant une infertilité masculine.(THONNEAU LARSEN 1999, LINBOHM 1994).

En ce qui concerne l'infertilité féminine, l'étude de SMITH 1997 fait le point sur les connaissances physiopathologiques de l'action des pesticides :

Différentes études (PAUL M 1993 BULGER 1983) ont mis en évidence les propriétés oestrogéniques des pesticides et en particulier des organophosphorés (DDT) et de certains herbicides (phénols).

Le DDT se fixe au niveau des récepteurs à œstrogène et altère ainsi le processus normal de reproduction.

Les phénols entraînent un dysfonctionnement du système immunitaire et perturbent le système de régulation hormonale de part leurs propriétés oestrogéniques modifiant le fonctionnement des organes reproducteurs (trouble de l'ovulation, endométriose). Une étude récente (ARNOLD et AL 1997) évoque l'absence de fixation directe individuelle des composés oestrogéniques des pesticides sur les récepteurs humains aux œstrogènes au niveau de l'endomètre mais une fixation collective dans le cas d'une exposition à plusieurs pesticides associés entre eux (multiplication de 160 à 1600 de l'activité oestrogénique des pesticides si utilisation en association).

Selon les auteurs, la période d'exposition à prendre en compte varie de 3 mois avant la conception (chez l'homme principalement) jusqu'à celle-ci, à 1 mois avant la conception (chez l'homme et chez la femme) jusqu'à celle-ci (GARCIA 1997).

En ce qui concerne plus particulièrement l'action sur les cellules germinales et les organes reproducteurs mâles et femelles, il semble logique de prendre en compte l'exposition aux pesticides ayant lieu tout au long de la vie et très antérieurement à la période de conception car, d'une part on connaît mal les mécanismes d'absorption de distribution et de métabolisme des pesticides et d'autre part il pourrait y avoir possibilité de stockage au niveau du corps humain des pesticides et distribution petit à petit à distance du contact (GARCIA 1997).

Si l'exposition a lieu **après la conception** (exposition in utero) :

L'exposition la plus importante est alors a priori celle de la mère. L'exposition la plus potentiellement dangereuse est celle qui a lieu pendant la période d'organogénèse c'est-à-dire entre 15 et 60 jours après la conception (effet embryotoxique). Cela concerne surtout les pesticides traversant la barrière placentaire (organophosphorés et carbamates) et pouvant ainsi provoquer avortement spontané et effet tératogène (ARBUCKLE et SEVER 1998, GARCIA 1997). L'action tératogène semble a priori possible si l'exposition a lieu après le premier trimestre de grossesse (O'RAHILLY et MULLER 1992) (effet foetotoxique).

Certains auteurs ont évoqué le rôle potentiel d'une exposition paternelle aux pesticides pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, dans la survenue d'effets foetotoxiques par l'intermédiaire de passage sanguin de toxines présentes dans le sperme et transmises à la mère puis au fœtus lors de rapports sexuels (passage à travers la muqueuse vaginale) (FLETCHER 1985, STERLING 1986).

Résultats et problèmes méthodologiques

Un seul pesticide a un effet démontré sur la reproduction humaine : il s'agit du DBCP (DIBROMOCHLOROPROPANE=NEMATICIDE) dont l'action néfaste sur la fertilité masculine a été démontrée dans 2 études (WHORTON 1988, SHARP et AL 1986).

ARBUCKLE et SEVER dans leur revue de la littérature, notent à partir de nombreuses études une augmentation du risque de mort fœtale avec l'exposition professionnelle masculine et/ou féminine (l'exposition maternelle pouvant être plus à risque que l'exposition paternelle) à des pesticides spécifiques ou non spécifiques, ils soulignent également le bien fondé du port de matériel de protection dans l'utilisation professionnelle des pesticides.

Il semble également important de noter une augmentation du risque de survenue des différents effets étudiés en particulier avortement spontané et prématurité, lors de l'utilisation conjointe et associée des pesticides plutôt que dans leur utilisation unique et isolée (SAVITZ 1997).

En revanche WILLIS ET SAVITZ ne retiennent pas de relation évidente entre prématurité, hypotrophie et exposition aux pesticides.

Selon LINBOHM GARCIA et ROWLAND, il y aurait une liaison possible entre exposition aux pesticides (non spécifiques et herbicides type phénols) et malformation congénitale, surtout en ce qui concerne les malformations orofaciales (NURMINEN et SCHNITZER).

Enfin, l'exposition professionnelle aux pesticides pourrait avoir un rôle dans la survenue d'une infertilité féminine selon SMITH.

Cependant toutes les études se heurtent à des problèmes méthodologiques communs rendant difficile toute interprétation statistiquement fiable :

Au niveau de la caractérisation de l'exposition :

Les imprécisions concernent :

- la dose d'exposition,
- la période d'exposition, sa durée, le délai entre exposition et survenue de l'effet étudié,
- la nature de l'exposition : peu d'études sur des agents spécifiques et leur action associée permettent l'estimation d'une exposition individuelle à un pesticide. Par ailleurs de nombreux pesticides sont utilisés en pratique sans que leurs effets potentiels soient étudiés.

Au niveau des biais de sélection, nous retiendrons :

- la taille limitée des échantillons de cas dans les études cas témoins et d'exposés,
- les biais de sélection fréquents liés à un taux bas de participation,
- le manque de contrôle des facteurs de confusion,
- le peu de renseignement sur les méthodes diagnostiques des effets étudiés.

Tableau 6 : Etudes en population professionnellement exposée

Lieu	Population	Auteurs et année	Nombre de cas	Durée de l'étude
1. USA CANADA		ARBUCKLE SEVER 1998		
2. NORVEGE	Fermiers norvégiens	KRISTENSEN 1997	192417 naissances chez les fermiers (groupe exposé) 61351 chez les non fermiers (groupe non exposé)	24 ans
3. USA SUD CALIFORNIE	Mères agricultrices travaillant au contact de pesticides ou habitant à moins de 100 yards d'exploitation agricole	WILLIS 1993	535 femmes incluses classées exposées, classées non exposées (exposition estimée par questionnaire et mesure du taux de cholinesterase plasmatique)	36 mois
4. USA ONTARIO	Couples de fermiers dans l'Ontario	SAVITZ 1997	3984 grossesses incluses 395 avortements spontanés 128 prématurés 276 hypotrophes	5 ans
5. FINLANDE	Soldats de l'US Air Force exposés à l'agent orange au Vietnam et accident industriel de Seveso (industrie d'herbicide)	LINDBOHM 1994		
6. ESPAGNE		GARCIA 1997		
7. USA		ROWLAND 1995		
8. FINLANDE	Mères agricultrices ou travaillant au contact de pesticides	NURMINEN 1994	1306 cas pris dans le registre des malformations congénitales finlandais 1306 témoins	1976 à 1982
9. USA TEXAS	Pères agriculteurs	SCHNITZER 1995	3739 cas pris dans un registre des malformations congénitales 2279 témoins	1968 à 1980
10. USA IOWA	Femmes exposées professionnellement à des substances chimiques (dont pesticides) et aux radiations	SMITH 1997	216 femmes fertiles comme groupe témoin 281 femmes infertiles	10 mois
11. FRANCE DANEMARK	Hommes agriculteurs exposés aux pesticides en France et au Danemark	THONNEAU LARSEN 1999	* 1146 agriculteurs traditionnels danois non exposés et exposés Agriculteurs traditionnels * 899 agriculteurs danois travaillant en serre exposés et non exposés * 1326 viticulteurs français exposés et non exposés	8 mois

Source : ORS Bretagne

Tableau 6 : Etudes en population professionnellement exposée (suite)

Lieu	Période d'exposition	Age/sexe	Type d'étude	Produits étudiés
1. USA CANADA			Revue de la littérature	Pesticides spécifiques et non spécifiques
2. NORVEGE	avant, pendant et après la conception (20 ans de durée d'exposition professionnelle)	Hommes/ Femmes	Etude de cohorte historique	Pesticides
3. USA SUD CALIFORNIE	avant, pendant et après la conception	Femmes de 15 à 41 ans	Suivi de cohorte	Pesticides
4. USA ONTARIO	de 3 mois avant la conception au mois de la conception et pendant une durée d'un mois au moins	Hommes Femmes de moins de 44 ans	Etude Cas-témoin	Pesticides spécifiques
5. FINLANDE			Revue de la littérature	Agent orange TCDD (herbicides type phénols)
6. ESPAGNE			Revue de la littérature	Pesticides
7. USA			Revue de la littérature	Pesticides
8. FINLANDE	pendant le premier trimestre de la grossesse	Femmes	Etude cas témoins basée sur étude de registre	Pesticides
9. USA TEXAS	de 6 mois avant la conception à 1 mois après la conception	Hommes	Etude cas témoins basée sur étude de registre	Pesticides
10. USA IOWA	6 mois d'exposition ou plus	Femmes	Etude cas témoins	Pesticides
11. FRANCE DANEMARK	période d'un an avant la naissance	Hommes	Etude de corrélation entre délai nécessaire à la grossesse et exposition aux pesticides construite rétrospectivement	Pesticides

Source : ORS Bretagne

Tableau 6 : Etudes en population professionnellement exposée (suite)

Lieu	Effets étudiés	Conclusion
1. USA CANADA	Mort fœtale : avortement spontané et mortalité	Nombreuses études sur le sujet Liaison entre exposition professionnelle aux pesticides et mort fœtale mise en évidence, que l'exposition ait lieu avant la conception ou pendant la période de gestation ; avec effet dose réponse et rôle de protection ; rôle prépondérant de l'exposition masculine sur l'exposition féminine
2. NORVEGE	Mort fœtale : avortement spontané tardif (entre 16 et 27 SA)	Mortalité périnatale similaire dans les 2 groupes (exposé/non exposé) pas de différence significative entre exposé et non exposé pour les avortements spontanés tardifs
3. USA SUD CALIFORNIE	Avortement spontané Prématurité Hypotrophie Toxémie gravidique	* Pas de différence significative entre femmes exposées et non exposées pour le risque relatif d'accouchement avant terme et de toxémie gravidique (RR autour de 1) * Tous les cas d'avortement spontané étaient classés non exposés avec une proportion moins importante qu'attendue * Plus d'hypotrophes chez les non exposés que chez les exposés action protectrice de l'exposition aux pesticides chez les femmes de plus de 30 ans ? (RR=0,715 95% IC=0,28-1,84)
4. USA ONTARIO	Avortement spontané (avant 20 SA dans cette étude) Prématurité Hypotrophie	* Pas d'association stricte entre avortement spontané et pesticides mais augmentation des OR (1,9 IC=1,1-3,3 95%) dans l'exposition à l'utilisation combinée de carbamate (insecticide) et herbicides ainsi que dans l'utilisation combinée de plusieurs pesticides diminution dans ces cas de figure des OR si utilisation de matériaux de protection * Pas d'association stricte entre prématurité et pesticides sauf entre prématurité et utilisation d'herbicides de jardin (OR=2,1,95%, IC=1-4,4) l'utilisation combinée d'une variété de pesticides (atrazine, organophosphates) générent des OR supérieurs ou égaux à 2 l'utilisation d'équipement de protection non seulement ne diminue pas les risques mais entraîne également une augmentation des OR (2,5 versus 1,1 sans protection) pour les herbicides de jardin * Pas d'association entre pesticides et hypotrophie à la naissance en utilisation unique ou associée pas de modification des OR en fonction de l'utilisation de protection
5. FINLANDE	Avortement spontané Malformation congénitale Décès néonatal Infertilité masculine	* Pas de liaison entre exposition au tcdd et avortement spontané statistiquement démontrée * Possibilité de liaison exposition au tcdd et malformation congénitale du snc (spina bifida) et des voies aériennes supérieures * Possibilité de risque plus important pour les expositions de faible niveau que pour celles de haut niveau * Pas de réelle démonstration statistiquement significative * Une étude parle de liaison entre exposition paternelle à l'agent orange et décès néonatal * Pas de démonstration d'une action de l'exposition sur la quantité ou la qualité du sperme
6. ESPAGNE	Malformation congénitale	* Pas de conclusion définitive entre exposition aux pesticides et malformation congénitale * Relation entre malformation des voies aériennes sup du snc, osseuse et musculaire, des membres et exposition observée * Exposition maternelle semble être potentiellement la plus dangereuse
7. USA	Malformation congénitale	* Association entre malformation orofaciale et exposition retrouvée dans 3 études * Discordance entre études explorant l'association entre malformation osseuse et exposition
8. FINLANDE	Malformation congénitale : orofaciale du snc osseuse	Association entre malformation orofaciale et exposition (OR=1,9 IC=1,1-3,5 95 %) Pas d'association démontrée entre malformation osseuse et exposition Pas d'association démontrée entre malformation du snc et exposition
9. USA TEXAS	Malformation congénitale : Syndrome de pierre robin Spina bifida Anencéphalie Stenose du pylore Hypospadié	Association entre syndrome de pierre robin et exposition (OR=3,3 IC=0,9-11,7 95 %) Pas d'association démontrée entre malformation du snc et exposition Pas d'autres associations démontrées
10. USA IOWA	Infertilité féminine Trouble de l'ovulation Anomalie tubaire Anomalie de l'endomètre Dysfonctionnement cervical	Augmentation du risque de survenue d'infertilité féminine avec l'exposition aux pesticides : (OR=3,02 IC=1,1 à 8,29) Augmentation du risque de survenue de trouble de l'ovulation avec l'exposition aux pesticides : (OR=3,82 IC=1,28 à 11,42) Augmentation du risque de survenue d'infertilité avec l'exposition domestique aux pesticides de jardin : (OR=2,01 IC=1,18 à 1,45)
11. FRANCE DANEMARK	Délai nécessaire à la grossesse (infertilité masculine)	Pas de corrélation entre délai d'obtention de la grossesse et exposition dans les différents groupes

Source : ORS Bretagne

Tableau 6 : Etudes en population professionnellement exposée (suite)

Lieu	Biais évoqués par l'auteur
1. USA CANADA	Imprécision dans l'estimation de l'exposition Pas de notion de période ni de temps d'exposition Faible taille des échantillons Biais de sélection (taux bas de participation) Manque de contrôle des facteurs confondants Pas de notion de période écoulée entre exposition et survenue des événements étudiés
2. NORVEGE	Biais de sélection Estimation indirecte et imprécise de l'exposition Pas de différenciation entre exposition maternelle et paternelle
3. USA SUD CALIFORNIE	Biais de mesure Facteurs confondants non contrôlés Défaut de classification exposé/non exposé Sous-estimation probable du nombre de cas d'avortement spontané
4. USA ONTARIO	Estimation imprécise de l'exposition Biais de mémorisation Groupe témoin non exposé potentiellement exposé Biais de mesure Imprécision dans l'estimation du risque
5. FINLANDE	Estimation de l'exposition au tcdd imprécise et indirecte
6. ESPAGNE	Estimation indirecte de l'exposition le plus souvent Petit échantillon Peu d'étude sur des pesticides spécifiques Mécanisme d'action et période d'exposition peu détaillés
7. USA	Difficulté pour conclure car estimation de l'exposition complexe et approximative Biais de sélection
8. FINLANDE	Petit échantillon Sous-estimation de l'exposition : pas de prise en compte de toutes les sources d'exposition professionnelle Problème dans le contrôle des facteurs confondants
9. USA TEXAS	Estimation imprécise de l'exposition Petit échantillon biais de sélection
10. USA IOWA	Estimation indirecte de l'exposition Biais de mémorisation Petit échantillon pour l'exposition aux pesticides et intervalle de confiance large
11. FRANCE DANEMARK	Estimation indirecte de l'exposition Pas de détermination de différents niveaux d'exposition

Source : ORS Bretagne

■ **Etudes auprès de la population générale**

Peu d'études concernent les conséquences sur la reproduction de l'exposition de la population générale aux pesticides par l'intermédiaire de l'eau de boisson, de l'alimentation, et de l'air.

Nous avons pris en compte pour notre synthèse 3 études réalisées en 1997 :

- 1 étude cas/témoins,
- 2 études de corrélation.

Nous évoquerons par ailleurs l'étude de corrélation réalisée en Bretagne.

L'étude réalisée dans le Finistère par COUTTE M.B. et coll. envisage la corrélation entre un "indice de contamination des eaux par l'atrazine " calculé pour chaque commune du Finistère et le risque de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin dans les naissances intervenues dans ces communes au cours d'une période d'un an.

Résultats

L'étude de MUNGER (IOWA) réalisée en 1997 semble montrer une association entre risque de survenue d'un retard de croissance intra-utérin et taux élevé de pesticides dans l'eau de boisson et plus particulièrement un taux élevé d'atrazine (herbicides de la famille des triazines).

L'étude réalisée par COUTTE et coll. va dans le même sens, concernant le RCIU, avec un OR de 1,29 dans la catégorie la plus exposée à l'atrazine, de plus contrairement à l'étude de MUNGER, des accroissements de risque sont observés pour la prématurité (OR = 1,6) et l'hypotrophie (OR=1,4).

L'étude de WILSON (USA) ne permet pas de conclure sur une liaison entre exposition aux pesticides qu'elle soit professionnelle ou domestique et malformation congénitale (cardiaque dans cette étude)

Enfin, l'étude réalisée par SCHADE (ALLEMAGNE) met en évidence des liaisons entre concentration en pesticides (organochlorés et phénols) du lait maternel et différents facteurs caractérisant la grossesse et la mère.

Cependant on retrouve les mêmes problèmes méthodologiques que ceux rencontrés dans les études en population professionnellement exposée :

- Imprécision dans la caractérisation de l'exposition : période d'exposition, exposition individuelle, durée d'exposition
- Petit échantillon : manque de puissance statistique
- Biais de sélection
- Manque de contrôle des facteurs de confusion

Tableau 7 : Etudes en population générale

Lieu	Population	Auteur / année	Nombre cas	Durée
1. USA IOWA	Habitants alimentés en eau par un réseau à haute concentration en herbicide	MUNGER 1997	856 municipalités de l'Iowa	1984 à 1990
2. USA MARYLAND	Sujets exposés aux pesticides dans leur utilisation domestique ou professionnelle	WILSON 1997	141 cas (malformation unique) 3572 témoins	1981 à 1989
3. ALLEMAGNE	Femmes vivant dans le nord de l'Allemagne	SCHADE 1997	3660 mères fournissant chacune des échantillons de lait	1986 à 1997

Source : ORS Bretagne

Tableau 7 : Etudes en population générale (suite)

Lieu	Période d'exposition	Age/ sexe	Type étude	Produits
1. USA IOWA	Avant, pendant et après la conception (exposition d'au moins un an)	Hommes / Femmes	Etude de corrélation géographique Entre retard de croissance intra-utérin et concentration en herbicide de l'eau de boisson	Herbicides (triazine : atriazine, cyanazine et métolachlore)
2. USA MARYLAND	De 3 mois avant à 3 mois après la conception	Hommes / femmes	Etude cas-témoin	Pesticides
3. ALLEMAGNE	Exposition au long cours	Femmes	Corrélation entre concentration en pesticides dans le lait maternel et différents facteurs Age maternel Parité Durée d'allaitement Alimentation de la mère Région d'habitation Poids de la mère après la grossesse Saison de l'allaitement Poids de naissance de l'enfant	Organochlores (insecticides = DDT HCB BHCH) et Phenols (herbicides = PCB)

Source : ORS Bretagne

Tableau 7 : Etudes en population générale (suite)

Lieu	Effets étudiés	Conclusion	Biais évoqués
1. USA IOWA	Retard de croissance intra-utérin Hypotrophie Prématurité	% de RCIU significativement plus important chez les cas que chez les témoins (OR =1,8 IC =1,2-2,6/95 %) Liaison plus importante avec l'atrazine semble t-il Pas de conclusion possible pour la prématurité et l'hypotrophie	Contrôle des facteurs confondants limites Petit échantillon de cas Estimation de l'exposition collective et non individuelle, imprécise
2. USA MARYLAND	Anomalie cardiaque chez l'enfant : anomalie du septum Interventriculaire de type membraneux	Anomalie cardiaque spécifique et exposition aux pesticides : fraction attribuable 5,5 ODDS RATIO 1,3 (IC = 0,8-10,1/95 %)p < 0,05	Facteurs de confusion non contrôlés toujours possible Biais de mémorisation possible Estimation de l'exposition imprécise
3. ALLEMAGNE	Concentration de composés organochlores et polychlores biphenyls dans le lait maternel (PCB, DDT, HCB, BHCH) et facteurs influençant ces concentrations maternelles	* Niveau moyen de concentration d'organochlores et de phenols équivalent aux autres régions industrialisées et diminution de ce niveau moyen au cours des années (1986-1997) (80 % de diminution pour les organochlores 60 % pour les biphenyls) * Corrélation positive entre l'âge de la mère et concentration en pesticides du lait maternel * Corrélation négative entre parité et concentration en pesticides du lait maternel * Corrélation négative entre durée de l'allaitement et concentration en pesticides du lait maternel * Le BMI (P/T^2) est un facteur prédictif significatif de haut niveau de concentration en organochlores de bas niveau de concentration en phenols * Différence significative entre concentration en pesticides du lait maternel l'été et l'hiver (été > hiver) * Corrélation positive entre consommation de poisson et concentration du lait maternel en PCB et BHCH * Corrélation négative entre régime diététique pendant 3 ans et concentration en pesticides du lait maternel * Corrélation positive entre alcool et concentration en pesticides du lait maternel * Corrélation positive entre concentration en HCB et BHCH et hypotrophie du nouveau-né de sexe féminin	Biais de sélection Biais de mémorisation

Source : ORS Bretagne

■ Synthèse

Au terme de cette étude sur les effets des pesticides sur la reproduction, l'intérêt de disposer d'informations objectives sur l'exposition aux produits est confirmé, nous avons développé ce point dans le paragraphe concernant pesticides et cancer, nous n'y revenons pas. Les perspectives en terme d'indicateurs se situent à deux niveaux.

Développement de la recherche fondamentale

L'approfondissement des connaissances concernant les mécanismes d'action des pesticides constitue actuellement en Bretagne un objectif de recherche engagé par différentes équipes INSERM (B. JEGOU) et CNRS (R. BELLÉ).

INSERM U 435
Campus de Baulieu
Université de Rennes 1

ENVIRONNEMENT , REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT : Approches toxicologique
Bernard JEGOU et épidémiologique, Sylvaine CORDIER & Luc MULTIGNER

L'approche **toxicologique** porte sur les mécanismes d'action des différents contaminants de l'environnement sur la spermatogenèse. Elle comporte différents aspects :
1°) étude des mécanismes susceptibles d'être impliqués dans le déclin spermatique, de la vie fœtale à l'âge adulte (perturbateurs endocriniens comme certains pesticides)
2°) étude des systèmes de défense cellulaire dans le testicule (gènes ABC transporteurs, agents anti-infectieux)
3°) développement des systèmes de protection de la spermatogenèse.

L'approche **épidémiologique** porte sur différentes manifestations cliniques: infertilité, avortements spontanés et morts périnatales, prématurité et retard de croissance intra-utérin, malformations congénitales, retard de développement psychomoteur de l'enfant, cancer, et explore le rôle spécifique de l'environnement dans chacune de ces atteintes en interaction avec les autres facteurs de risque potentiels, en particulier les facteurs génétiques de susceptibilité individuelle.

Ces recherches comportent des travaux sur les conséquences d'expositions professionnelles ou environnementales à des solvants (comme les éthers de glycol), à des métaux lourds (comme le mercure), à des pesticides. Des travaux sont développés autour de l'hypothèse d'une perturbation endocrinienne induite par certains contaminants de l'environnement dans des populations professionnelles (industrielles, agricoles) ou dans la population générale.

Dans le cadre d'un programme de recherche, baptisé PEST (Polluants-Environnement-Santé-Transfert technologique) associant le pôle analytique des eaux de Brest-Plouzané et la société Bioprédic, l'équipe du Pr BELLE (CNRS)²⁵, a engagé une recherche pluridisciplinaire (chimique et biologique) pour l'identification de produits à risques et pour la détermination de leurs cibles moléculaires induisant des dysfonctionnements dans les mécanismes fondamentaux de la reproduction et du contrôle du cycle cellulaire. Les recherches sont réalisées sur des ovocytes et des embryons d'échinodermes dont les facteurs régulateurs de la division cellulaire et du développement embryonnaire sont similaires à ceux de l'homme (CDKs, cyclines, phosphatase cdc25, myt,...).

Les protéines humaines homologues aux cibles moléculaires identifiées chez les échinodermes sont ensuite analysées *in vitro*.

Les résultats sont ainsi des indicateurs fiables dans le domaine de la santé humaine et permettent d'évaluer les risques pour les populations exposées. Les indicateurs constituent des outils nécessaires aux pouvoirs publics pour fonder leurs politiques de suivi et de prévention.

Exploration des données disponibles

En terme d'indicateurs épidémiologiques, nous disposons actuellement à l'échelon régional d'une enquête réalisée à l'initiative de la Commission Technique Consultative à la Naissance en Bretagne.

Ce travail initié en 1990, a pour objectif de repérer les causes de décès anténataux, néonataux et les Interruptions Médicales de grossesse.

Il pourrait servir de base de départ pour une démarche d'épidémiologie analytique.

²⁵ Texte transmis par le Pr BELLE.

■ Pesticides et pathologies neurologiques

■ **Constats généraux**

Parmi les effets neurotoxiques retardés qui pourraient être liés à l'utilisation de pesticides, BALDI et coll. retiennent les troubles suivants²⁶ :

- les polyneuropathies,
- les troubles neuropsychologiques,
- la Maladie de Parkinson.

Cependant, comparés aux effets étudiés dans les chapitres précédents, les recherches dans les bases de données ne permettent pas de sélectionner suffisamment d'études récentes sur ce thème pour en réaliser une analyse approfondie.

En l'état actuel, il semblerait que la relation entre maladie de Parkinson et utilisation de pesticides ait été la plus étudiée sans qu'il soit possible d'en tirer des conclusions formelles.

Nous ne retiendrons pour illustrer ce chapitre que quelques études parmi les plus récentes qui concernent les troubles neurologiques et neuropsychologiques et nous rappellerons les hypothèses envisagées en rapport avec l'influence des facteurs environnementaux sur la maladie de Parkinson.

Troubles neurologiques

LONDON et col. (1997) ont étudié les effets à long terme d'une exposition aux organophosphates.

Cette étude cas-témoins est réalisée en Afrique du Sud, à partir de 231 exposés et 115 témoins, elle étudie les effets neuro-psychiques à partir de batteries de tests, qui s'intéressent plus spécifiquement aux domaines sensitifs, moteurs et cognitifs.

Les auteurs notent une relation faible entre les effets observés et l'exposition à long terme aux organophosphates, ils mettent en évidence l'intervention de facteurs confondants tels intoxication alcoolique, traumatisme crânien ou statut nutritionnel.

Troubles neuropsychologiques

AMR M.M. et coll. dans un article paru en 1997 ont étudié les troubles psychologiques observés chez des applicateurs et des ouvriers de la fabrication de pesticides égyptiens. Une étude cas-témoins est mise en œuvre à partir de 208 utilisateurs de pesticides (applicateurs et ouvriers) et 223 témoins.

L'étude montre une augmentation statistiquement significative des troubles psychologiques chez les exposés par rapport aux témoins, dans les cas où la durée de l'exposition est supérieure à 15 ans.

Parmi les troubles étudiés, les syndromes dépressifs présentent la différence la plus importante ($p < 0,0001$).

Les auteurs avancent l'hypothèse d'un effet cholinergique des pesticides, l'hypersecrétion cholinergique étant envisagée pour expliquer la dépression.

Des perspectives de développement pourraient consister à mesurer la cholinestérase ou à utiliser des produits anticholinergiques.

²⁶ I. BALDI et coll. *Effets retardés des pesticides sur la santé : état des connaissances épidémiologiques*. *Rev. Epidem. et Santé Publ.*, 1998, 46, 134-142.

Dans le même esprit, PICKETT et coll. (1998) ont réalisé une étude cas-témoins visant à étudier la relation entre l'exposition à certains pesticides et la survenue de suicide dans une cohorte d'agriculteurs canadiens constituée sur 17 années.

Si l'analyse statistique multivariée fait apparaître un OD de 1,71 pour un sous-groupe d'utilisateurs particulièrement exposés aux herbicides et aux insecticides, les auteurs concluent l'étude en émettant des réserves quant à la liaison entre utilisation des pesticides et augmentation du risque de décès par suicide, celui-ci étant lié à l'existence d'autres facteurs de risque dans la population étudiée.

La mortalité par suicide est également étudiée par PARRON et coll. (1996) à partir d'une étude rétrospective réalisée dans une province espagnole.

Cette étude compare le taux de suicide d'une zone agricole à ceux d'autres zones de typologie différente.

Si les auteurs mettent en évidence une différence significative entre le taux de suicide des agriculteurs et celui du reste de la population étudiée, en revanche cette étude n'envisage pas les facteurs de risque associés.

Maladie de Parkinson

Les pesticides sont considérés comme pouvant être un facteur de risque de la Maladie de Parkinson.

La revue de la littérature réalisée par ZUBER et ALPEROVITCH (1991) sur Maladie de Parkinson et facteurs environnementaux évoque l'association entre habitat rural et maladie de Parkinson dans les pays industrialisés, liée éventuellement à l'utilisation professionnelle d'herbicides.

Si un certain nombre d'études ont mis en évidence une association entre Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides, elles présentent la limite, ainsi que le soulignent BALDI et coll., de ne pas prendre en compte les facteurs individuels.

Les études cas-témoins pour leur part semblent discordantes et ne permettent pas de conclure sur le rôle effectif des pesticides dans la survenue d'une Maladie de Parkinson.

Synthèse

Il apparaît difficile au vu des études réalisées à ce jour, de tirer des conclusions sur les effets des pesticides au niveau neurologique.

Les polyneuropathies et les troubles neuropsychologiques apparaissent comme liés à de nombreux facteurs confondants et présentent une prévalence faible qui limite les investigations épidémiologiques.

La Maladie de Parkinson semble la plus étudiée, 100 000 personnes seraient atteintes en France²⁷ ainsi la MSA²⁸ en partenariat avec l'INSERM unité 360 réalise actuellement à l'échelon national, une étude cas-témoins visant à évaluer " l'interaction entre facteurs de risque environnementaux et génétiques dans la maladie de Parkinson. "

A l'échelon régional, et en terme d'indicateurs épidémiologiques, il pourrait être intéressant à titre exploratoire d'étudier l'importance de la Maladie de Parkinson en Bretagne. Une première approche de la prévalence pourrait être réalisée à partir des données d'ALD et des données du PMSI, parallèlement une synthèse bibliographique des travaux réalisés en Bretagne sur ce thème permettrait de faire le point sur les données actuellement disponibles.

²⁷ *Impact médecin hebdo* - n°486 - 31 mars 2000 - p 36 à 39.

²⁸ *MSA-INSERM - protocole TERRE Travail et Environnement : Risques et Recherches Epidémiologiques.*

Partie 3 :

Indicateurs : Quelles perspectives ?

Rappelons que l'objectif principal de ce volet de l'étude est d'identifier des indicateurs susceptibles d'apporter des éléments d'appréciation sur l'impact des pesticides sur la santé des populations.

Nous préciserons dans un premier temps les quelques notions de base qui se rattachent à la notion d'indicateurs.

Données générales

La mesure de l'état de santé d'une population s'appuie sur l'utilisation d'indicateurs de santé, ces descripteurs de l'état de santé permettent, du fait de leur reproductibilité, de suivre l'évolution dans le temps et dans l'espace de phénomènes épidémiologiques particuliers, ils sont les principaux outils de la branche descriptive de l'épidémiologie.

Les indicateurs qui se rapportent à la santé dans sa signification la plus stricte : "absence de maladie" permettent d'en mesurer ses altérations : il s'agit en particulier des indicateurs de mortalité auxquels s'ajoutent des statistiques de morbidité.

L'étude de la mortalité, si elle est d'un apport incontestable dans la connaissance de l'état de santé d'une population, devrait idéalement être complétée de la possibilité de dénombrer les malades : il s'agit alors de la morbidité, cependant en dehors de pathologies ou de contextes de prise en charge particuliers, il n'y a pas en France de possibilité de recenser le nombre de malades d'une manière exhaustive.

L'étude de la morbidité relève d'études spécifiques sur une pathologie donnée : les registres en sont le principal exemple. D'autre part évoquer le diagnostic en soi n'est pas suffisant car il ne permet pas de mesurer à lui seul, les retentissements psychologiques ou sociaux de la maladie sur l'individu.

La morbidité revêt donc différents aspects :

- diagnostiquée par le médecin, elle devient un indicateur indirect pour l'étude du système de soins,
- ressentie par l'individu lui-même elle devient un indicateur de besoins ou de recours aux soins,
- elle peut être "objective" lorsqu'elle s'appuie sur la pratique d'examen systématique dans une population,
- enfin elle peut être "comportementale" lorsque l'on étudie les répercussions de la maladie : absentéisme....

A côté de ces indicateurs de santé dits négatifs, les indicateurs de santé dits positifs permettent de compléter l'approche de l'état de santé : le taux brut de natalité, le taux global de fécondité, le taux de reproduction, l'espérance de vie à la naissance, l'espérance de vie sans incapacité, ...

Dans le contexte particulier de l'étude nous tenterons dans un premier temps de repérer les indicateurs disponibles qui peuvent aider à mieux cerner les effets des pesticides sur la santé et dans un second temps nous évoquerons les perspectives de développement.

Les indicateurs épidémiologiques disponibles

Nous l'avons abordé dans le chapitre précédent, en l'état actuel il n'y a que peu d'indicateurs disponibles qui s'inscrivent dans la problématique "pesticides et effets sur la santé".

Les données relatives à l'exposition et donc à l'utilisation des produits n'ont pas été portées à notre connaissance, il nous est donc impossible d'en préciser la teneur.

En revanche nous pouvons envisager les intérêts et limites des indicateurs de mortalité et de morbidité actuellement disponibles à l'échelon régional ou infra-régional en reprenant les deux principales thématiques abordées : pesticides et cancer et pesticides et troubles de la reproduction.

■ En cancérologie

■ *Les indicateurs de mortalité*

Nous disposons pour chaque pathologie tumorale de données de mortalité, sur d'importantes séries qui vont de 1980 à 1998. Elles permettent une description de la mortalité par cause selon l'âge, le sexe, la zone géographique et avec une moins grande fiabilité la catégorie socio-professionnelle, en effet la CSP notée dans les certificats de décès correspond au dernier métier exercé au moment du décès, cet item n'est pas toujours complété.

Nous avons évoqué à partir de différentes études de la synthèse bibliographique l'utilisation qui pouvait être faite de ce type d'indicateur :

- Les études sur de grandes séries de décès dans des populations exposées se heurtent aux biais de mesure de l'exposition, celle-ci étant difficilement appréciée en rétrospectif en particulier au niveau des produits utilisés. Par ailleurs les facteurs confondants sont particulièrement difficiles à gérer dans ce type de travaux.

Ces difficultés d'analyse expliquent en partie la grande variabilité des résultats d'une étude à l'autre.

- Les études de corrélation permettent une approche plus spécifique dans la mesure où les indices de mortalité sont croisés avec une estimation de l'exposition qui s'appuie sur des données agricoles : le temps passé aux travaux agricoles, la fréquence des traitements selon le type de culture, les quantités utilisées estimées à partir des ventes...

Cette méthode, nous l'avons vu, semble plus adaptée à l'étude de grande population en permettant des comparaisons de zones géographiques au sein d'un territoire donné, cependant elle présente une difficulté majeure liée au fait que le décès par cancer est généralement la conséquence d'une exposition antérieure 10 à 20 ans plus tôt.

En conséquence, l'étude de la mortalité par cancer apparaît d'un intérêt limité pour étudier l'état de santé de la population exposée aux pesticides.

■ **Les indicateurs de morbidité**

L'étude de l'incidence des pathologies tumorales à partir des registres de morbidité permet la mesure la plus réelle du poids de la maladie dans une zone géographique donnée.

En Bretagne, trois registres de morbidité existent, deux d'entre eux sont départementaux la zone couverte étant le Finistère, ils concernent les cancers digestifs et pulmonaires, le registre des cancers de l'enfant quant à lui est régional.

En l'état actuel de développement de ces trois registres et en référence à la synthèse bibliographique, il nous semble que le registre des cancers de l'enfant pourrait constituer une base de départ intéressante pour avancer dans la connaissance des effets des pesticides sur la santé.

Nous disposons en Bretagne de l'incidence des cancers de l'enfant par type histologique et localisation, âge, sexe, lieu de résidence, lieu de naissance.

De plus le registre breton participe au registre national des tumeurs solides mis en place en 99 et au registre national des leucémies et lymphomes créé en 97, les données bretonnes sont actuellement comparables à celles des autres régions disposant d'un registre et, à moyen terme le seront à l'ensemble des régions françaises.

D'autre part l'existence de registres nationaux doit aider à la mise en œuvre d'études multicentriques sur les facteurs de risque des cancers de l'enfant.

Dans la perspective de la présente étude, le suivi d'indicateurs épidémiologiques nous semble devoir s'appuyer fortement sur le registre des cancers de l'enfant en Bretagne. La série étudiée qui regroupe pour les années 91-98 près de 580 cas constitue une base de données particulièrement intéressante pour mettre en œuvre des recherches spécifiques.

■ Au niveau des troubles de la reproduction

Rappelons que les principaux effets étudiés sont :

- l'infertilité masculine,
- la mort fœtale,
- la prématurité et l'hypotrophie,
- les malformations congénitales.

La notion d'infertilité est difficile à explorer avec les indicateurs épidémiologiques classiques, qui plus est l'infertilité masculine.

En effet taux de natalité et nombre d'enfants par femme (ou indice conjoncturel de fécondité) ne s'inscrivent pas dans la problématique étudiée.

Les données concernant la mortalité fœtale sont envisagées dans des études spécifiques, dans ce cadre, l'enquête de la Commission Technique Consultative à la Naissance en Bretagne a pour objectif de repérer les causes de décès anténataux, néonataux et les Interruptions Médicales de Grossesse.

En l'état actuel, le recueil de données et l'analyse n'ont pas été conçus dans une démarche d'épidémiologie analytique, il n'en reste pas moins envisageable, d'explorer à partir de la série 91-97, des variables plus spécifiques comme les disparités géographiques et de réfléchir aux possibilités de développement de l'étude qui pourraient apporter des informations susceptibles d'étayer des hypothèses de recherche.

La prématurité et l'hypotrophie sont étudiées à partir des certificats de santé du 8ème jour cependant si les items concernant l'enfant sont généralement bien renseignés, en revanche parmi les données complémentaires celle concernant la profession de la mère présente un taux de réponse variable et la profession du père est inexploitable.

Enfin les malformations congénitales sont étudiées dans des registres spécifiques : il en existe cinq en France, il n'y en a pas en Bretagne.

Au total les indicateurs épidémiologiques actuels ne permettent pas d'appréhender les effets des pesticides sur la reproduction.

Les indicateurs à développer

Les constats du paragraphe précédent nous amènent à considérer la question des indicateurs dans une démarche prospective.

■ En lien avec la connaissance de l'exposition

Si l'étude rétrospective de l'exposition aux pesticides est difficile, voire impossible, en revanche se donner les moyens d'évaluer l'exposition actuelle pour apporter des éléments objectifs dans les 10 ans à venir nous semble un axe de travail fondamental.

La connaissance des pratiques agricoles, des types et des quantités de produits utilisés, constitue dans un premier temps une base de travail pour repérer au niveau de la région des zones géographiques "sensibles", justifiant de recherches plus ciblées et plus pointues au niveau des effets sur la santé.

Cet objectif nécessite des investigations préalables auprès des détenteurs de l'information et justifie d'une coopération entre les différentes instances concernées.

■ En lien avec la recherche fondamentale

Les perspectives de recherche s'orientent vers la détermination d'indicateurs biologiques de l'exposition aux pesticides.

Les travaux réalisés sur les cellules de la reproduction humaine où les cellules du système hématopoïétique se situent dans une approche de suivi au long cours des populations exposées, qui devrait permettre à moyen terme de mieux connaître les relations dose-effet.

Vertical line

Synthèse et perspectives

Synthèse

Avant d'aborder la synthèse des connaissances épidémiologiques actuelles, nous précisons les points à retenir concernant la problématique générale.

■ Au plan général : quels constats ?

■ *La volonté d'améliorer les connaissances sur les effets des pesticides sur la santé humaine*

Le manque de données objectives concernant les effets des pesticides sur la santé humaine est largement souligné dans les travaux publiés. Face à ce problème les recommandations tant au niveau international que régional vont dans le sens de la mise en œuvre de programmes de recherche ou d'études ciblées sur des aspects particuliers.

Sur le versant population, la recherche fondamentale est préconisée afin de mettre au point des méthodes de surveillance biologique et les études épidémiologiques sont envisagées dans les populations exposées.

Sur le versant produit, il s'agit d'une part de fabriquer des produits moins toxiques mais également de se donner les moyens de mieux connaître les particularités de leur utilisation : type de produits, quantités utilisées, produites, vendues aux différents échelons géographiques.

Sur le versant contamination des milieux, la tendance actuelle semble s'orienter vers la prise en compte de plusieurs milieux de contamination qui au-delà de l'eau concerne l'air et les produits alimentaires.

Cette perspective envisagée au plan international se traduit concrètement dans la région par la présente étude.

Cependant les travaux actuellement les plus aboutis ont trait à la contamination de l'eau, cette approche constituant un axe d'analyse à part entière.

■ **Une prise en compte générale des problèmes en lien avec la qualité de l'eau**

Sur le plan **européen**, dans les perspectives des dix ans à venir, le problème de la qualité des eaux intérieures est considéré comme majeur, au même titre que la pollution de l'air, les émissions chimiques et l'appauvrissement de l'ozone atmosphérique.

Sur le plan **national**, en dehors de la surveillance de la qualité de l'eau, la nécessité de développer " une politique de l'eau " est soulignée.

Sur le plan **régional**, la problématique en lien avec la qualité des eaux est largement prise en compte et se traduit par la mise en place de programmes, d'études et de recherche sur ce thème.

L'objectif est de mieux évaluer la situation bretonne afin d'engager les actions appropriées.

Cet aspect important de la problématique est associé à une identification forte des facteurs liés aux activités humaines, axe d'analyse également repérable.

■ **L'identification des pressions exercées par les activités humaines**

Les activités agricoles constituent l'angle d'approche principal, l'utilisation des pesticides y apparaissant comme essentielle.

Cette question envisagée au plan national et régional conduit à la mise en œuvre de " plans d'action " qui ont trait aussi bien aux modalités d'utilisation qu'à la surveillance des effets résultants.

La réglementation intervient au niveau de quelques produits, en interdisant ou en limitant leur utilisation, toutefois la logique dans laquelle s'inscrivent ces décisions est difficile à cerner. Ce constat n'a rien de surprenant dans la mesure où, ainsi que nous l'avons précédemment évoqué, les connaissances sur les différents aspects du problème sont à enrichir.

Plus largement, d'autres activités non agricoles sont repérées comme exerçant également des pressions sur l'environnement, elles tendent à être intégrées aux programmes mis en place.

■ Au niveau des effets sur la santé : quels constats ?

Pour aborder les connaissances épidémiologiques actuelles, rappelons la méthode d'analyse utilisée, validée par la commission pesticides et santé.

Elle s'est appuyée sur trois principes pour orienter l'étude :

- Dégager les effets sur la santé apparaissant les moins controversés actuellement
- Centrer l'analyse sur les travaux réalisés auprès des populations professionnellement exposées
- Envisager les principaux effets chroniques actuellement à l'étude : cancers, troubles de la reproduction, troubles neurologiques.

Dans cette logique d'approche nous retiendrons les éléments suivants :

■ *La difficulté à appréhender l'exposition*

L'analyse bibliographique réalisée dans le cadre de l'étude, nous conduit à un constat sur l'exposition qui est identifiée comme un biais dans la majorité des études du fait de son identification difficile.

En général, l'exposition est mesurée rétrospectivement, ce qui consiste à retrouver des modes d'utilisation en termes de produits, de dose, de durée et de méthodes d'application...basés sur la seule mémoire de l'utilisateur ou de son entourage.

Or l'identification du produit est primordiale, tous les pesticides ne produisant pas les mêmes effets.

■ *Pesticides et cancer : que retenir ?*

Si les données demeurent controversées chez l'adulte à l'exception des lymphomes, des associations sont plus fréquemment retrouvées dans les cancers de l'enfant.

Chez l'enfant plusieurs pathologies sont suspectées : les tumeurs cérébrales, les leucémies et les néphroblastomes.

Dans les tumeurs cérébrales une association est fréquemment évoquée lors d'une exposition professionnelle des parents au moment de la grossesse. Une augmentation de risque de survenue de ce type de cancer est retrouvée dans une grande majorité d'études.

Dans les leucémies, une association est retrouvée pour une exposition professionnelle de la mère, l'augmentation de risque est retrouvée dans 50% des études.

Plus généralement le risque potentiel est largement évoqué dans les revues de la littérature et la sensibilité des enfants aux pesticides apparaît plus grande que chez l'adulte.

■ Pesticides et troubles de la reproduction : que retenir ?

Un pesticide a un effet démontré sur la reproduction humaine le DBCP (Dibromochloropropane) en diminuant la fertilité masculine.

Les mécanismes d'action varient selon les produits utilisés et se révèlent complexes et non totalement explorés : les pesticides peuvent interférer avec les hormones, les facteurs de croissance ou les neurotransmetteurs.

Plusieurs phénomènes sont étudiés dans les différentes études : infertilité masculine, mort foetale, prématurité, hypotrophie, Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU), malformations congénitales.

En terme de résultats le lien entre exposition aux pesticides et malformations congénitales est envisagé dans de nombreuses études et plus particulièrement pour les malformations orofaciales.

Par ailleurs l'excès de risque d'infertilité masculine et/ou féminine, de mortalité foetale, et de répercussion sur le foetus (hypotrophie, prématurité, RCIU) est largement mis en avant.

■ Pesticides et troubles neurologiques : que retenir ?

L'étude des manifestations neurologiques en lien avec l'utilisation des pesticides est actuellement moins documentée, cependant les mécanismes d'action des produits permettent d'envisager l'hypothèse d'une action neurotoxique.

Le lien entre l'utilisation des pesticides et la survenue d'une Maladie de Parkinson, apparaît actuellement comme possible et fait l'objet de nombreux travaux.

■ Au niveau des indicateurs : quels constats ?

L'un des objectifs de l'étude était d'identifier des indicateurs susceptibles d'apporter des éléments d'appréciation sur l'impact des pesticides sur la santé des populations.

En définitive, il n'y a que peu d'indicateurs disponibles qui s'inscrivent dans la problématique "pesticides et effets sur la santé".

Les données relatives à l'exposition et donc à l'utilisation des produits font défaut et les indicateurs épidémiologiques actuellement disponibles à l'échelon régional ou infra-régional ne sont pas directement exploitables.

Face à ce constat, le développement d'indicateurs permettant une meilleure connaissance des effets des pesticides sur la santé s'inscrit pleinement dans les perspectives de développement à l'échelon régional.

Perspectives de développement au niveau régional

A l'issue de l'étude les perspectives de développement à l'échelon régional s'appuient sur trois axes :

■ Améliorer la connaissance de l'exposition

Cet objectif apparaît comme un préalable important pour la conduite des travaux sur le thème, ainsi pour progresser, il serait utile qu'à un moment donné nous soyons effectivement en mesure d'identifier les produits utilisés dans la région par une meilleure connaissance des pratiques agricoles, en s'appuyant sur les données des détenteurs de l'information : coopératives, utilisateurs..., ceci permettant de disposer d'indicateurs objectifs.

■ Développer la recherche épidémiologique à partir de l'existant

Cette perspective peut largement s'appuyer sur le registre des cancers de l'enfant en Bretagne, la promotion de cette étude épidémiologique inscrite dans le fonctionnement des registres nationaux des cancers de l'enfant et qualifiée au niveau scientifique par l'INSERM et l'INVS, apparaît d'autant plus justifiée qu'elle peut permettre la mise en oeuvre d'études spécifiques explorant la notion d'exposition professionnelle.

Cette orientation s'appuie sur les constats précédemment évoqués, par ailleurs, les recherches en cours sur les cancers de l'enfant sont orientées sur les facteurs de risque génétiques et environnementaux, les types histologiques sont moins nombreux que chez l'adulte et la mesure de l'exposition est très certainement perfectible pour cette population spécifique.

Parallèlement l'enquête régionale périnatalité sur les causes de décès anténataux, néonataux et les interruptions médicales de grossesse, si elle n'est pas exploitable actuellement dans le cadre de la problématique pesticides, peut constituer un point de départ pour étayer des hypothèses de recherche sur le thème.

■ S'appuyer sur les équipes de recherche régionales

Il existe au niveau de la région des équipes de recherche qui s'inscrivent totalement dans la problématique envisagée, ainsi par exemple l'U 435 de l'INSERM aborde les facteurs environnementaux à la fois d'un point de vue toxicologique en étudiant les mécanismes d'action des contaminants de l'environnement sur la spermatogenèse, et d'un point de vue épidémiologique en explorant les manifestations cliniques et le rôle spécifique des facteurs environnementaux.

Au total

L'étude des liens entre l'exposition aux pesticides et les effets chroniques sur la santé des populations s'inscrit dans une réflexion plus large qui tend à évaluer le rôle de l'environnement en tant que facteur de santé.

La difficulté à progresser dans la connaissance de ces questions tient au fait, comme le précise D. ZMIROU et coll dans leur ouvrage : "Quels risques pour notre santé ?", que les méthodes d'évaluation des risques sanitaires liés à l'environnement ne sont pas encore suffisamment développées.

Précisément l'évaluation des risques sanitaires est particulièrement difficile à mettre en oeuvre dans la mesure où les facteurs environnementaux vont interférer avec de nombreuses autres composantes individuelles génétiques, biochimiques, physiologiques... mais également avec les facteurs liés aux habitudes de vie, aux comportements, ...

S'il semble logique de tenter de s'appuyer sur des indicateurs d'état de santé reflétant l'exposition de la population à différents facteurs environnementaux, l'existence même d'un ensemble de déterminants associés rend très difficile une approche de ce type.

Nous avons mis cette difficulté en évidence dans l'analyse des quelques indicateurs épidémiologiques susceptibles de fournir des éléments objectifs, leur pauvreté confirme la nécessité de mettre en oeuvre une autre démarche afin de permettre, malgré tout, aux décideurs de prendre les dispositions nécessaires et de répondre aux attentes légitimes de la population.

La démarche d'évaluation des risques s'inscrit dans cette logique.

Cette méthode relativement récente en s'appuyant sur les incertitudes scientifiques, élabore des hypothèses et simule des scénarii qui prennent en compte les données environnementales et sanitaires.

Plus précisément nous citerons D. ZMIROU et coll. :

"L'évaluation des risques fait la synthèse des connaissances scientifiques disponibles et quantifie des expositions et des risques liés à une substance, un agent, une situation, une installation ou un projet. Elle guide les décisions de protection sanitaire dans une situation d'incertitude... Cette évaluation scientifique conforte les savoirs issus de champs disciplinaires nombreux notamment l'épidémiologie et la toxicologie...

Evaluer les risques suppose de prédire le nombre de cas d'une maladie qui surviendront en relation avec un niveau d'exposition... La démarche consiste à identifier le danger, extrapoler le risque observé des hautes aux faibles doses, estimer l'exposition de la population concernée, caractériser le risque et en évaluer l'ampleur pour permettre que la décision sur une éventuelle action de prévention ou de réparation puisse être prise avec les meilleures informations du moment."

A l'issue de cette démarche d'évaluation des risques qui doit aboutir à leur caractérisation quantitative et qualitative, l'étape suivante consiste à mettre en oeuvre la "gestion des risques" qui à partir de l'appréciation des impacts sanitaires économiques et sociaux et l'analyse des options d'intervention conduira à la décision.

Bibliographie

Bibliographie littérature scientifique

AMR M.M., HALIM Z.S., MOUSSA S.S.

Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators.
ENVIRONMENTAL RESEARCH, 1997, vol. 73, p. 193-199.

ARBUCKLE Tye E., SEVER Lowell E.

Pesticide exposures and fetal death : a review of the epidemiologic literature.
CRITICAL REVIEWS IN TOXICOLOGY, 1998, vol. 28, n° 3, p. 229-270.

ASCHENGRAU Ann, OZONOFF David, COOGAN Patricia, VEZINA Richard, HEEREN
Timothy, ZHANG Yuqing

Cancer risk and residential proximity to Cranberry cultivation in Massachusetts.
AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH, 1996, vol. 86, n° 9, p. 1289-1296, 54 Réf.

ASP Sisko, RILHIMAKI Vesa, HERNBERG Sven, PUKKALA Eero

Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators : an 18-
year prospective follow-up.

AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE, 1994, vol. 26, p. 243-253.

BALDI I., BRAHIM B., BROCHARD P., DARTIGUES J.F., SALAMON R.

Effets retardés des pesticides sur la santé : état des connaissances épidémiologiques.
REVUE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE, 1998, n° 46, p. 134-142, 106 réf.
bibl.

BALDI I., BROCHARD P., MOHAMMED-BRAHIM B., ROLLAND P., SALAMON R.

Méthodes d'estimation rétrospective de l'exposition professionnelle aux pesticides.
REVUE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE, 1999, vol. 47, n° 2, p. 165-174.

CLAVEL Jacqueline, HEMON Denis, MANDEREAU Laurence, DELEMOTTE Bernard, SEVE-
RIN Fernand, FLANDRIN Georges

Farming, pesticide use and hairy-cell leukemia.

SCANDINAVIAN JOURNAL OF WORK, ENVIRONMENT & HEALTH, 1996, vol. 22, n° 4, p.
285-293.

CORDIER Sylvaine

Exposition aux pesticides agricoles dans le Finistère. Corrélations géographiques entre la concentration de pesticides dans l'eau de boisson, taux de cancer et anomalies de la reproduction.

Brest : CHU Morvan Equipe Impact Santé-Environnement, 1998, 9 pages.

CORDIER Sylvaine, IGLESIAS Maria-José, LE GOASTER Corinne, GUYOT Marie-Madeleine, MANDEREAU Laurence, HEMON Denis

Incidence and risk factors for childhood brain tumors.

INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, 1994, n° 59, p. 776-782, 25 Réf.

DANIELS Julie L., OLSHAN Andrew F., SAVITZ David A.

Pesticides and childhood cancers.

ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES, 1997, vol. 105, n° 10, p. 1068-1077, 69 Réf.

DICH Jan, WIKLUND Kerstin

Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture.

THE PROSTATE, 1998, vol. 34, n° 2, p. 100-112, 92 Réf.

FEAR N.T., ROMAN E., REEVES G., PANNETT B.

Childhood cancer and paternal employment in agriculture : the role of pesticides.

BRITISH JOURNAL OF CANCER, 1998, vol. 77, n° 5, p. 825-829,

GARCIA Ana M.

Occupational exposure to pesticides and congenital malformations : a review of mechanisms, methods, and results.

AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE, 1998, vol. 33, p. 232-240.

GODON Daniel, LAJOIE Pierre, THOUZEZ Jean-Pierre

Mortalité par cancers du cerveau, des tissus lymphatiques et la leucémie selon l'utilisation des pesticides, en agriculture, au Québec (1976-1985).

REVUE CANADIENNE DE SANTE PUBLIQUE, 05/06-1991, vol. 82, p. 174-180, 37 Réf.

GONZALEZ Carlos A., BORRAS

Josep M., LUNA Pablo, BAIXERAS Carmen, MARIANO Eduard, PERA Guillem

Childhood leukemia in a residential small town near Barcelona.

ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH, 1997, vol. 52, n° 4, p. 322-325.

HARDELL Lennart, ERIKSSON Mikael, DEGERMAN Anna

Meta-analysis of four Swedish case-control studies on exposure to pesticides as risk-factor for soft-tissue sarcoma including the relation to tumour localization and histopathological type.

INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, 1995, n° 6, p. 847-851, 25 Réf.

KRISTENSEN Petter, IRGENS Lorentz M., ANDERSEN Aage, et al.

Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967-1991.

AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, 1997, vol. 146, n° 4, p. 329-338.

LEISS Jack K., SAVITZ David A.

Home pesticide use and childhood cancer : a case-control study.

AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH, 1995, vol. 85, n° 2, p. 249-252, 27 Réf.

LINDBOHM Marja-Liisa

Paternal TCDD exposure and pregnancy outcome.
EPIDEMIOLOGY, 1995, vol. 6, n° 1, p. 4-5.

LONDON L., MYERS J.E., NELL V., TAYLOR T., THOMPSON M.L.

An investigation into neurologic and neurobehavioral effects of long-term agrichemical use among deciduous fruit farm workers in the Western Cape, South Africa.
ENVIRONMENTAL RESEARCH, 1997, vol. 73, p. 132-145.

MORRISON Howard I., WILKINS Kathryn, SEMENCIW Robert, MAO Yang, WIGLE Don
Herbicides and cancer.

JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1992, vol. 84, p. 1866-1874, 65 Réf.

MUNGER Ronald, ISACSON Peter, HU Song, BURNS Trudy, HANSON James, LYNCH
Charles F., CHERRYHOLMES Keith, VAN DORPE Paul, HAUSLER William J.

Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies.

ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES, 1997, vol. 105, n° 3, p. 308-314.

NURMINEN Tuula, RANTALA KAARINA, KURPPA Kari, HOLMBERG Peter C.

Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland.
EPIDEMIOLOGY, 1995, vol. 6, n° 1, p. 23-30.

PARRON Tesifon, HERNANDEZ Antonio F, VILLANUEVA Enrique

Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study.

FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL, 1996, vol. 79, p. 53-63.

PICKETT William, KING Will D., LEES Ronald E.M., BIENEFELD Monica, MORRISON
Howard I., BRISON Robert J.

Suicide mortality and pesticide use among Canadian farmers.

AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE, 1998, vol. 34, p. 364-372.

POGODA Janice M., PRESTON-MARTIN Susan

Household pesticides and risk of pediatric brain tumors.

ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES, 1997, vol. 105, n° 11, p. 1214-1220, 42 Réf.

RITTER Len

Report of a panel on the relationship between public exposure to pesticides and cancer.

CANCER, 15-11-1997, vol. 80, n° 10, p. 2019-2033, 72 réf.

ROWLAND Andrew S.

Pesticides and birth defects.

EPIDEMIOLOGY, 1995, vol. 6, n° 1, p. 6-7.

SARACCI Rodolfo, KOGEVINAS Manolis, BERTAZZI Pier-Alberto, BUENO DE MESQUITA
Bas H., COGGON David, GREEN Lois M., KAUPPINEN Timo, L'ABBE Kristan A., LITTORIN
Margareta, LYNGE Elsebeth, MATHEWS John D., NEUBERGER Manfred, OSMAN John,
PEARCE Neil, WINKELMANN Regina

Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols.

THE LANCET, 1991, vol. 338, n° 8774, p. 1027-1032, 35 Réf.

SAVITZ David A., ARBUCKLE Tye, KACZOR Diane, CURTIS Kathryn M.
Male pesticide exposure and pregnancy outcome.
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, 1997, vol. 146, p. 1025-1036,

SCHADE G., HEINZOW B.
Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in northern Germany : current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination.
THE SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT, 1998, vol. 215, p. 31-39.

SCHNITZER Patricia G., OLSHAN Andrew F., ERICKSON J.David
Paternal occupation and risk of birth defects in offspring.
EPIDEMIOLOGY, 11-1995, vol. 6, n° 6, p. 577-583.

SHARPE Colin R., FRANCO Eduardo L., DE CAMARGO Beatriz, LOPES L.Fernando, BARRETO J.Henrique
Parental exposures to pesticides and risk of Wilms'tumor in Brazil.
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, 1995, vol. 141, n° 3, p.210-217, 27 Réf.

SMITH E.M., HAMMONDS-EHLERS M., CLARK M.K., KIRCHNER H.L., FUORTES L.
Occupational exposures and risk of female infertility.
OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY, 1997, vol. 52, n° 10, p. 604-606.

THOMAS H.F., WINTER P.D., DONALDSON L.J.
Cancer mortality among local authority pest control officers in England and Wales.
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL MEDICINE, 1996, vol. 53, n° 11, p.787-790, 14 Réf.

THONNEAU P., LARSEN Solveig B., ABELL A., CLAVERT A., BONDE JPE, DUCOT B., MULTIGNER L.
Time to pregnancy and paternal exposure to pesticides in preliminary results from Danish and French studies.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF WORK ENVIRONMENT AND HEALTH, 1999, vol. 25, p. 62-63.

VIEL Jean-François, CHALLIER Bruno, PITARD Alexandre, POBEL Dominique
Brain cancer mortality among French farmers : the vineyard pesticide hypothesis.
ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH, 1998, vol. 53, n° 1, p.65-69, 28 Réf.

VIEL Jean-François, RICHARDSON Sylvia T.
Adult leukemia and farm practices : an alternative approach for assessing geographical pesticide exposure.
SOCIAL SCIENCE AND MEDICINE, 1991, vol. 32, n° 9, p. 1067-1073, 36 Réf.

VIEL Jean-François, RICHARDSON Sylvia T.
Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure.
SOCIAL SCIENCE AND MEDICINE, 1993, vol. 37, n° 6, p. 771-777, 77 Réf.

WILLIS Winnie O., DE PEYSTER Ann, MOIGAARD Craig A., WALKER Cristine, MACKEN-DRICK Tom
Pregnancy outcome among women exposed to pesticides through work or residence in an agricultural area.
JOURNAL OF OCCUPATIONAL MEDICINE, 1993, vol. 35, n° 9, p. 943-949.

WILSON David P., LOFFREDO Christopher A., CORREA-VILLASENOR Adolfo, FERENCZ Charlotte
Attributable fraction for cardiac malformations.
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, 1998, vol. 148, p. 414-423.

ZAHM Shelia Hoar, WARD Mary H.
Pesticides and childhood cancer.
ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES, 1998, vol. 106, p. 893-908, 112 Réf.

ZUBER M., ALPEROVITCH A.
Maladie de Parkinson et facteurs environnementaux.
REVUE D'EPIDEMIOLOGIE ET DE SANTE PUBLIQUE, 1991, vol. 39, p. 373-387.

Bibliographie générale

Agence européenne pour l'environnement
L'environnement en Europe : deuxième évaluation. Vue d'ensemble.
Luxembourg : Office des publications officielles des communautés européennes, 1998, 45 p., graph.

Caisse Centrale de Mutualité Sociale Agricole
Le réseau français de toxicovigilance agricole : résultats au 03/09/98.
Paris : CCMSA, 1998, 26 pages,

Conseil Régional - Conférence régionale de l'environnement
Où en est "Bretagne eau pure 2" ?
LA LETTRE DE LA REGION BRETAGNE, 1997, n° 125, p. 4-5.

Direction Régionale de l'Environnement
L'eau en Bretagne - bilan 1998.
Rennes : DIREN, 1999, 12 p., graph., cart., tabl.

Direction Régionale de l'Environnement
L'eau en Bretagne : bilan 1998.
Rennes : DIREN, 1999, 12 pages.

Directions départementales et régionale des Affaires Sanitaires et Sociales de Bretagne,
Direction Régionale de l'Environnement
Cellule d'Orientation Régionale pour la protection des eaux contre les pesticides,
Campagne de mesures de l'alachlore dans les eaux douces superficielles de Bretagne.
Mai & juin 1998. Eaux brutes. Eaux traitées.
Rennes : DRASS, 1998, 2 volumes (50 pages).

DUQUENOY S., LAPLANCHE A.
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Laboratoire de Chimie des Nuisances
et Génie de l'Environnement
Etude bibliographique : élimination des pesticides dans les eaux superficielles bretonnes
destinées à la potabilisation.
Rennes : ENSCR, 1993, 302 pages.

Ecole Nationale de la Santé Publique - Laboratoire d'Etudes et de Recherches en
Environnement et Santé, Saunier Eau et Environnement
Pesticides et potabilisation des eaux de surface en Bretagne. Evaluation de la situation
actuelle et analyse prospective. Note de synthèse.
Rennes : ENSP, 1994, 35 pages.

FABRE Isabelle, GINGOMARD Marie-Antoinette, MARCOTULLIO Elisabeth, BERSON
Nadia, DELEMOTTE Bernard, MERCAT François-Xavier, CHOUTET Patrick
Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole, Institut National de Médecine Agricole,
Un réseau français de toxicovigilance en agriculture.
BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, 1998, n° 43, p. 187-189, 6.

GILLET H., FERRON O.
Bretagne Eau Pure
Compte rendu d'activités de la cellule phytosanitaire Bretagne Eau Pure II. Au cours de la
période : 01/07/98 au 31/12/98 et 01/01/99 au 01/07/99.
Rennes : Bretagne Eau Pure, 1999, (80 pages).

GOLDBERG Marcel
L'Epidémiologie sans peine.
Paris : Editions FRISON-ROCHE, 1990, 194 p.

Institut Français de l'Environnement
Les pesticides dans les eaux. Collecte et traitement des données
Orléans : IFEN, 1998, 190 p., graph., tabl., (Etudes et Travaux n°19) 44 réf. bibl.

Institut français de l'environnement,
L'environnement en France. Edition 1999.
Paris : La Découverte, 1998, 480p., graph., carte.

Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
Tableaux de l'économie bretonne, édition 1998/1999, données disponibles au 1er oc-
tobre 1998.
Rennes : INSEE - Direction régionale, 1998, 170p., tabl., graph., carte.

Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques - Direction régionale
Tableaux de l'économie bretonne 1999-2000.
Rennes : INSEE, 1999, 166 pages.

Organisation Mondiale de la Santé
L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique.
Genève : OMS, 1991, 145 p., 200 ref. bibl.- O.M.S., CH-1211, GENEVE 27 SUISSE

Organisation Mondiale de la Santé
Directives de qualité pour l'eau de boisson. Additif au volume 1 "Recommandations".
2ème édition, Genève : OMS, 1998, 40 pages.

VITHE Valérie
Approche du risque sanitaire lié à la présence de pesticides dans les eaux destinées à la
consommation humaine. Application à la région Languedoc-Roussillon.
Mémoire Ingénieur du Génie Sanitaire. Rennes : ENSP, 1997, 132 p., tabl., cart.

ZMIROU D., DOR F., GOLDBERG M., HUBERT P., POTELON J.L., QUENEL P.
Quels risques pour notre santé ? Pollution, air, eau, aliments, bruit, nucléaire.
Paris : Syros, 2000, 300 pages.

Vertical line