

Pesticides et Santé

État des connaissances sur les effets chroniques en 2009



MAI 2010

Étude réalisée dans le cadre du
Programme Régional
Santé Environnement

Pesticides et santé : état des connaissances sur les effets chroniques en 2009

Etude commanditée et financée par la Direction Régionale
des Affaires Sanitaires et Sociales de Bretagne

Cécile FERRAGU, Assistante d'étude, ORS Bretagne
Docteur Isabelle TRON, Directrice, ORS Bretagne

Avec la participation de Sylviane BOMPAYS,
Assistante d'étude, ORS Bretagne

Mai 2010

Vertical line

Sommaire

	Pages
Introduction	5
Partie 1 : Eléments de cadrage	7
Contexte International et européen	9
Au niveau des nations unies	9
Au niveau européen	12
Contexte national	17
Programmes nationaux	17
Réglementation nationale	19
Spécificité régionale	20
Les produits	25
Données générales	25
Spécificité régionale	27
Valeurs guides toxicologiques	27
Valeurs réglementaires	28
Contamination des milieux et exposition de la population	31
Les eaux	31
Les sols	34
L'air	34
L'alimentation	36

	Pages
Partie 2 : Etat actuel des connaissances épidémiologiques sur les effets chroniques des pesticides sur la santé	39
Préambule	41
Problématique générale	41
Méthodologie de l'analyse	42
Rappel de quelques définitions épidémiologiques	43
Pesticides et cancers	45
Constats généraux	45
Etudes auprès des populations professionnellement exposées	47
Etudes auprès de la population générale	57
Analyse	65
Pesticides et troubles de la reproduction	69
Constats généraux	69
Etudes auprès des populations professionnellement exposées	70
Etudes auprès de la population générale	79
Analyse	87
Pesticides et troubles neurologiques	89
Constats généraux	89
Etude auprès des populations professionnelles et générales	90
Analyse	102
Synthèse et perspectives	103
Bibliographie	111

Introduction

Un premier rapport sur les effets chroniques des pesticides sur la santé humaine a été élaboré en 2001 par l'ORS Bretagne à la demande de la Cellule d'Orientation Régionale pour la Protection des Eaux contre les Pesticides.

Il avait mis en exergue au niveau des stratégies internationales, nationales et régionales, une prise en compte des problèmes plus spécifiquement orientée sur la qualité de l'eau, et la volonté d'améliorer les connaissances sur les effets des pesticides sur la santé humaine. Parallèlement l'analyse des études épidémiologiques avait permis d'identifier au niveau des effets chroniques, des tendances émergentes sur les cancers de l'enfant, les effets sur la reproduction et les troubles neurologiques.

Depuis 2001, la prise en compte des problématiques en relation avec les pesticides a évolué au plan international, européen et plus particulièrement au niveau national dans le cadre des différents plans : Plan national santé environnement (PNSE), plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides (PIRPP) et plus récemment le Grenelle de l'environnement.

En Bretagne, le Plan régional santé environnement (PRSE), le Plan régional pour la qualité de l'air (PRQA) et différentes actions incitatives sont venus s'inscrire dans cette démarche.

De même, au cours de ces dernières années, les connaissances sur la contamination des milieux et sur l'exposition de la population ont été approfondies et la mise en œuvre de travaux épidémiologiques relatifs aux effets chroniques des pesticides sur la santé humaine a été poursuivie.

Dans ce contexte, la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Bretagne dont les missions sont reprises par l'Agence régionale de santé, a sollicité l'Observatoire régional de santé de Bretagne afin qu'une mise à jour de l'étude publiée en 2001 soit réalisée.

Elle s'inscrit dans le cadre des travaux du Programme régional santé environnement (PRSE).

Pour répondre à cet objectif, la méthodologie mise en œuvre a consisté dans un premier temps à envisager les principaux éléments de cadrage de la problématique : contexte institutionnel, produits et contamination des milieux et exposition de la population.

Secondairement, la synthèse des connaissances épidémiologiques actuelles sur les effets chroniques des pesticides sur la santé a été réalisée, dans un souci de comparabilité des tendances, selon des modalités identiques à celles mises en œuvre en 2001.

Ainsi, cette démarche s'appuie sur une revue bibliographique réalisée à partir d'une sélection d'études épidémiologiques publiées entre 2003 et 2009 relatives aux cancers, effets sur la reproduction et troubles neurologiques en lien avec les expositions aux pesticides.

En finalité, la vocation principale de cette étude est de mettre à la disposition du plus grand nombre d'acteurs concernés, les principaux éléments d'analyse actuellement identifiables, au regard d'une problématique dont la complexité n'est plus à prouver.

Les références bibliographiques d'articles généraux et scientifiques mentionnées tout au long du rapport sont présentées sous leur forme complète à la fin du document.

Partie 1 : Éléments de cadrage

En préalable à l'étude des effets chroniques des pesticides sur la santé, cette première partie contextuelle a pour objectif de préciser différents aspects de la problématique liée aux pesticides, en mettant plus particulièrement l'accent sur les évolutions intervenues depuis 2001.

Elle est articulée autour de quatre axes :

- les deux premiers ont trait aux programmes et stratégies mises en œuvre, en relation avec les pesticides, à l'échelon international et européen d'une part, national et régional d'autre part,
- le troisième axe concerne les produits, en précisant de manière synthétique leur importance en termes d'utilisation et les indices et valeurs réglementaires disponibles,
- le quatrième axe dresse un bilan de la contamination des milieux à partir des données des dispositifs de surveillance existants.

Vertical line

Contexte international et européen

Au niveau des nations unies

Les problématiques liées aux pesticides sont principalement traitées au niveau des nations unies, par :

- L'Organisation mondiale de la santé (OMS),
- La Food and agriculture organisation (FAO),
- Le Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE).

■ Organisation mondiale de la santé (OMS)

L'OMS a mis en place des programmes internationaux relatifs aux pesticides : le WHO Pesticide Evaluation Scheme et l'International Programm on Chemical Safety.

WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES) : programme international d'évaluation des pesticides, créé en 1960, il coordonne les travaux sur la promotion et les essais de nouveaux pesticides ainsi que leur évaluation au regard de la santé publique.

The International Programm on Chemical Safety (IPCS) : programme créé en 1980 conjointement avec le PNUE et l'ILO (International labour organization). Ses domaines d'activité sont :

- L'évaluation des risques des produits chimiques pour la santé de l'homme et pour l'environnement,
- La méthodologie pour évaluer les dangers et les risques induits par les produits chimiques,
- La prévention et la gestion des expositions et interventions en situations d'urgence,
- La formation pour développer les compétences requises et disposer de ressources humaines concernant les domaines cités ci-dessus.

Parallèlement aux programmes spécifiques aux pesticides, la quatrième conférence interministérielle de Budapest de juillet 2004 organisée par l'OMS constitue un cadre d'action international pour les pays signataires, axé sur la santé des enfants et l'environnement.

Lors de cette conférence, l'OMS a adopté pour l'Europe le programme CEHAPE¹ (children's Environmental Health action plan for Europe). Il définit 4 objectifs prioritaires dont celui de réduire les risques de maladies et d'incapacité résultant d'expositions aux substances chimiques dangereuses dont certains pesticides. Ce programme confirme « la préoccupation de la toxicité à long terme de nombreuses substances chimiques dangereuses notamment de leurs effets cancérigène, neurotoxique, immunotoxique, génotoxique, allergique et perturbateur endocrinien surtout pour le tabac et les POP²... ». Il souligne également de manière plus large les lacunes des connaissances quant à la nature et aux effets sanitaires des agents environnementaux sur les organismes en développement, de la période prénatale à l'adolescence. Il préconise d'intensifier les travaux de recherche sur les liens de causalité, la nature et l'ampleur des effets et recommande en parallèle, de prendre des mesures reposant sur le principe de précaution.

■ Food and agriculture organisation (FAO)

La FAO fournit les recommandations pour les 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 des produits chimiques, leur distribution et leur utilisation,
- La définition des taux limites de résidus de pesticides dans les denrées alimentaires et l'environnement et la gestion de bases de données sur ces indicateurs (Maximum Pesticide Residue Levels-MRLs) : ils sont regroupés dans le Codex alimentarius.

Conjointement avec l'OMS, la FAO est l'une des principales sources de données internationales sur les évaluations sanitaires et toxicologiques au travers des travaux du comité FAO/OMS sur les résidus des pesticides (joint food/WHO meeting on pesticide Residues-JMPR) et du comité d'experts sur les additifs alimentaires (joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA).

¹ OMS : « Quatrième conférence ministérielle sur l'environnement et la santé : plan d'action pour l'environnement et la santé des enfants en Europe », OMS Europe, 23-25 juin 2005, Budapest.

² POP : Polluants organiques persistants dont certains pesticides font partie.

■ Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE)

Le PNUE constitue l'autorité environnementale au sein des Nations Unis, ses activités consistent notamment à :

- Evaluer les conditions et les tendances environnementales mondiales, régionales et nationales.
- Développer des instruments environnementaux nationaux et internationaux.
- Renforcer les institutions afin d'assurer une gestion avisée de l'environnement.
- Faciliter le transfert des connaissances et de technologies pour un développement durable.

Le programme est à l'origine de nombreuses conventions environnementales internationales dont la convention de Rotterdam et la convention de Stockholm relatives aux pesticides :

- La convention de Rotterdam³, engagée par le PNUE conjointement avec la FAO (adoptée le 10 septembre 1998, entrée en vigueur le 24 février 2004) : encadre l'échange, entre pays signataires, des produits chimiques dits « dangereux » dont certains pesticides (29 pesticides sont actuellement concernés par la convention). Elle est fondée sur le principe selon lequel « l'exportation d'un produit chimique visé par la Convention ne peut avoir lieu qu'avec le consentement préalable en connaissance de cause de la Partie importatrice ». Ce processus facilite l'échange d'information sur les caractéristiques des substances concernées et contribue à une utilisation rationnelle des produits, respectueuse de la santé des personnes et de l'environnement.
- La convention de Stockholm⁴, dont le PNUE héberge le secrétariat (adoptée le 22 mai 2001 et entrée en vigueur le 17 mai 2004) cible 21 polluants organiques persistants (POP) dont 13 sont des pesticides (exemple : aldrine, DDT, lindane ou chlordécone). Ces molécules toxiques ont la particularité de résister à la dégradation et de s'accumuler dans les organismes vivants. L'objectif de la convention est de réduire voir d'éliminer la production et l'utilisation de ces substances.

³ Site officiel de la convention : <http://www.pic.int/home.php?type=s&id=77> consulté le 26/10/09.

⁴ Site officiel de la convention : <http://chm.pops.int/> consulté le 26/10/09.

Au niveau européen

■ Les agences communautaires

Les agences communautaires traitant des questions relatives aux pesticides sont principalement : l'Agence européenne de sécurité des aliments et l'Agence européenne pour l'environnement.

L'Agence européenne de sécurité des aliments : EFSA⁵ : Créée en 2002, l'EFSA a pour principale mission de fournir aux gestionnaires de risques (Commission européenne, Parlement européen, Etats membres...) des avis scientifiques indépendants fondés sur des évaluations de risques. L'agence collecte, analyse et identifie les risques émergents et apporte une assistance technique à la Commission européenne. L'EFSA est composée de deux groupes en charge des questions relatives aux pesticides : l'unité d'examen par des pairs de l'évaluation des risques des pesticides et le groupe scientifique sur les produits phytopharmaceutiques :

- Unité d'examen par des pairs de l'évaluation des risques des pesticides (PRAPeR) : À la demande de la Commission, l'unité participe à l'évaluation commune des limites maximales de résidus de pesticides (LMR) en vue d'une harmonisation européenne des valeurs applicables aux résidus de pesticides (règlement CE n°396/ 2005) et propose des LMR pour chaque substance active. Dans le cadre de la directive 91/414/CEE, relative à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, chaque substance active doit faire l'objet d'une évaluation de risque avant sa mise sur le marché. Depuis 2003, cette unité a la responsabilité d'examiner les projets de rapport d'évaluation établis par les Etats membres⁶.
- Groupe scientifique sur les produits phytopharmaceutiques (PPR) : Il fournit des conseils scientifiques complémentaires aux compétences de l'unité PRAPeR, le plus souvent dans le domaine de la toxicologie, de l'écotoxicologie ou du devenir et du comportement des pesticides et de leurs résidus. Le groupe propose également des documents d'orientation destinés à indiquer des procédures d'évaluation de risques concernant des domaines particuliers.

En septembre 2008, l'EFSA a mis en place un comité de pilotage sur les pesticides associant l'EFSA, la Commission européenne et les États membres. Ce comité est spécifiquement chargé de la planification et de la gestion du processus d'évaluation des risques liés aux pesticides ainsi que du programme sur les LMR.

⁵ Site officiel de l'EEA : <http://www.efsa.europa.eu/> consulté le 26/10/09.

⁶ L'évaluation des substances actives et les LMR disponibles sont répertoriées dans la base de données de la communauté européenne : http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm consulté le 26/10/09.

L'Agence européenne pour l'environnement (AEE)⁷ : L'AEE a pour mission de fournir aux gestionnaires, des informations indépendantes sur l'environnement. Dans « l'environnement en Europe : quatrième évaluation » de 2007⁸, l'agence européenne pour l'environnement dresse un état des lieux. Elle précise que des progrès significatifs ont été réalisés dans certains domaines (gestion durable des forêts, gestion des déchets...), mais que les actions doivent être renforcées notamment dans le secteur santé-environnement. L'agence rappelle les liens étroits entre l'environnement, la santé de l'homme et la qualité de vie et souligne, via l'exemple des produits chimiques, la complexité de ces relations.

L'agence identifie principalement parmi les menaces sanitaires en Europe, celles en relation avec :

- La pollution atmosphérique.
- La qualité de l'eau.
- Les produits chimiques dangereux.
- Le bruit.

Même si le terme de « pesticides » n'est pas directement mentionné, il est partiellement intégré dans la problématique des produits chimiques dangereux.

Sur la thématique plus générale des produits chimiques, l'AEE souligne les préoccupations grandissantes associées à la combinaison :

- D'exposition de faible dose sur le long terme.
- De sources d'exposition nombreuses et complexes.
- Et à la présence ubiquitaire de ces substances (air, eau, nourriture, produits de consommation...).

L'AEE insiste sur le fait que les faibles expositions sont les plus rencontrées par les populations et sont souvent associées à des substances dont la durée de vie est longue et pour lesquelles les sources d'expositions sont multiples. Bien que la plupart des polluants soient sous le contrôle d'une réglementation, l'agence rappelle que le nombre important et croissant des substances réglementées et liées aux activités humaines ont des voies de pénétration et des effets sur la santé mal compris.

L'agence aborde également dans cette évaluation les nouvelles dimensions des effets sanitaires spécifiques à ces expositions chroniques :

- Effets apparaissant plusieurs décennies après l'exposition,
- Effets trans-générationnels,
- Effets dus à des expositions fœtales,
- Effets dus à des expositions des parents lors de la conception.

⁷ Site officiel de l'AEE : <http://www.eea.europa.eu/fr> consulté le 26/10/09.

⁸ Agence européenne pour l'environnement : « L'environnement en Europe : quatrième évaluation », rapport du 10 octobre 2007.

Elle introduit la notion de « patrimoine environnemental », patrimoine donné par les parents à leur progéniture pouvant aboutir à de futures maladies potentielles avec la possibilité d'une transmission silencieuse (sans effet sur les parents).

Étant donné le peu de connaissance et de compréhension sur les relations complexes entre l'environnement et la santé, l'AAE recommande une approche basée sur le principe de précaution et préconise :

- D'améliorer la compréhension sur le long terme des impacts environnementaux et de développer de nouveaux modèles de toxicologie prenant en compte les problèmes multi-générationnels.
- De favoriser la coopération intersectorielle au niveau local, national et international.

■ Les institutions européennes

Au niveau des gestionnaires institutionnels, la Commission européenne a pour mission d'initier et de définir les nouvelles orientations politiques et les nouveaux actes législatifs en vue d'une adoption par le Parlement européen et par le Conseil de l'union européenne. La Commission est également en charge de vérifier l'application de ces mesures dans les Etats membres. Elle est subdivisée en directions générales spécialisées dans chacune des politiques menées dans l'Union européenne (l'environnement, la santé, l'agriculture, la recherche...). La Commission est à la base de l'élaboration de programmes d'actions et de stratégies relatifs à la problématique des pesticides dont : le sixième programme d'action pour l'environnement et la stratégie européenne en matière de santé environnement.

Le sixième programme d'action pour l'environnement (6^{ème} PAE)⁹: L'Union européenne a adopté en juillet 2002 le 6^{ème} PAE. Il s'inscrit dans les engagements internationaux pris par l'Europe notamment lors de la Convention de Rotterdam et la Convention de Stockholm. Le programme constitue un cadre d'actions communautaires pour l'environnement pour la période de 2002 à 2012. L'union européenne définit quatre domaines d'actions prioritaires :

- Changement climatique.
- Nature et diversité biologique.
- Environnement et santé et qualité de la vie.
- Ressources naturelles et déchets.

⁹ *Décision n° 1600/2002/CE du parlement européen et du conseil du 22 juillet 2002 établissant le sixième programme d'action communautaire pour l'environnement.*

Le sujet sur les pesticides est pris en compte dans les objectifs relatifs au domaine d'action sur la santé et l'environnement. Le but à atteindre est de : « réduire les incidences des pesticides sur la santé humaine et l'environnement et d'une manière plus générale, parvenir à une utilisation plus durable de ces substances ainsi qu'à une réduction globale sensible des risques et de l'utilisation des pesticides dans une mesure qui permette la protection nécessaire des cultures ». L'Union européenne prévoit également la suppression, lorsque cela est possible, des pesticides « préoccupants » tels que « les substances toxiques, persistantes ou bioaccumulables ».

Pour répondre aux objectifs du 6^{ème} programme d'actions, l'Union européenne insiste sur la mise en place d'une approche globale et transversale des problématiques et préconise la mise en œuvre de « stratégie thématique ». La stratégie relative à « l'utilisation raisonnées des pesticides » définit les actions prioritaires suivantes :

- « Réduire au minimum les dangers et les risques liés à l'utilisation des pesticides pour la santé et l'environnement.
- Renforcer les contrôles portant sur l'utilisation et la distribution des pesticides.
- Réduire les concentrations des substances actives nocives.
- Favoriser la conversion à une agriculture utilisant des quantités limitées ou nulles de pesticides.
- Mettre en place un système de notification et de suivi des progrès accomplis ».

Cette stratégie se traduit par l'élaboration de deux textes actuellement en cours de validation, spécifiques aux produits phytopharmaceutiques utilisés dans l'agriculture. Le premier texte porte sur la révision de la directive 91/414/CEE relative à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques; le deuxième définit un cadre d'actions communautaires sur l'utilisation durable des pesticides¹⁰. Leur application est prévue pour le début 2011.

La stratégie européenne en matière d'environnement et santé¹¹ : La Commission a lancé en 2003 une stratégie européenne en matière d'environnement et santé (appelée initiative SCALE : science children awerness legal instrument evaluation) fondée sur une coopération étroite entre les secteurs de la santé, de l'environnement et de la recherche. Elle vise à approfondir les connaissances sur les interactions complexes entre l'environnement et la santé afin de disposer des connaissances nécessaires pour développer une politique communautaire intégrée. Le premier cycle de la stratégie est porté par « le plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé » adopté par la commission le 6 juillet 2004. Ce plan, conformément aux objectifs de la quatrième conférence de Budapest organisée par l'OMS, est axé sur la santé des enfants considérés comme étant une population particulièrement vulnérable. Le programme se concentre sur les relations entre facteurs environnementaux et :

- Maladies respiratoires, asthme et allergie.
- Problèmes de développement neurologique.
- Cancers de l'enfant.
- Effets des perturbateurs endocriniens.

¹⁰ Communication de la Commission de l'union européenne, du 12 juillet 2006, intitulée : « stratégie thématique concernant l'utilisation durable des pesticides ».

¹¹ Communication du 9 juin 2004 de la Commission au Conseil, au Parlement européen, et au Comité économique et social européen « Plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et la santé ».

Le programme prévoit entre autres un projet pilote de surveillance de l'environnement et la santé axé sur les perturbateurs endocriniens.

Le plan est constitué de trois axes :

- « Améliorer la chaîne d'information en disposant d'informations intégrées sur l'environnement et la santé ». Pour atteindre cet objectif, la Commission propose notamment : « De préparer des indicateurs de santé environnement, de développer la surveillance intégrée de l'environnement y compris des denrées alimentaires et de définir une approche cohérente de la biosurveillance en Europe. »
- « Compléter les connaissances en renforçant les efforts de recherche ».
- « Examiner les politiques et améliorer la communication en renforçant la sensibilisation, la communication des risques, la formation et l'éducation ».

Contexte national

Programmes nationaux

Dans ce contexte international, la France a transposé les programmes communautaires au niveau national par l'adoption du Plan national santé environnement (PNSE) et du Plan interministériel de réduction des risques de pesticides (PIRPP). Par la suite, le Grenelle de l'environnement, spécifique à la France, renforce les orientations nationales dans le domaine de l'environnement.

■ Plan National Santé Environnement (PNSE)¹²

Le PNSE 2004-2008 est le premier plan français en matière d'environnement et de santé, son élaboration est le fruit d'une concertation interministérielle associant plusieurs organismes consultatifs nationaux. Il s'inscrit dans les objectifs fixés lors de la 4^{ème} conférence de Budapest et du programme SCALE :

- Garantir un air et boire une eau de bonne qualité.
- Prévenir les pathologies d'origine environnementale et notamment les cancers.
- Mieux informer le public et protéger les populations sensibles.

La problématique des pesticides apparaît directement dans l'action n°11 : « Limiter les pollutions des eaux et des sols dues aux pesticides et à certaines substances potentiellement dangereuses et estimer l'exposition des populations ». Les pesticides intègrent également les problématiques liées aux substances chimiques pour lesquelles, les expositions chroniques sont, une nouvelle fois, présentées comme préoccupantes.

¹² Ministère de la Santé et de la Protection sociale, Ministère de l'Ecologie et du Développement durable, Ministère de l'Emploi, du Travail et de la cohésion sociale, Ministère délégué à la Recherche « Plan national santé environnement 2004-2008 : franchir une nouvelle étape dans la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement ». 2004.

Le deuxième PNSE pour la période 2009-2013¹³ s'articule autour de deux axes principaux : la réduction des expositions responsables de pathologies à fort impact sur la santé et la réduction des inégalités environnementales. La problématique des pesticides est abordée à travers 3 thématiques :

- La réduction des substances toxiques dans l'air et dans l'eau.
- La protection des populations des contaminants environnementaux liés à l'eau : qui vise une réduction des rejets des collectivités et des particuliers de pesticides dans le milieu aquatique.
- Le développement de la recherche.

Sur les 58 actions développées, 3 concernent directement les pesticides :

- Action 6 : « Améliorer les connaissances sur les expositions aux pesticides (phytosanitaires et biocides) ». Cette action vise à l'amélioration des connaissances sur la contamination globale de la population par les pesticides, en particulier la contamination des sols et des compartiments aériens, et en assurer le suivi dans l'espace et le temps. Sa mise en œuvre fait l'objet d'un plan d'action spécifique piloté par l'Observatoire des résidus des pesticides pour la période 2009-2011 (en cours de validation). Cette action complète le plan Ecophyto 2018, engagé en 2008, dont le principal objectif se concentre sur la réduction des expositions des populations aux pesticides,
- Action 29 : « Réduire les apports de certaines substances dans le milieu aquatique ». Cette action cible, entre autres, une réduction des apports des particuliers et des collectivités en limitant les rejets dont ceux en pesticides.
- Action 50 : « Renforcer les disciplines de recherche majeures et les thématiques prioritaires pour la prédiction et l'évaluation des risques et dangers environnementaux, notamment sur les pathologies en forte augmentation... » : Cette action inclut de renforcer la recherche sur les liens potentiels entre l'exposition des travailleurs aux pesticides et les cancers ainsi que les maladies neuro-dégénératives. Elle doit également s'orienter sur l'amélioration de l'efficacité des équipements de protection collective et individuelle, ainsi que le développement des processus de travail les moins contaminants pour les travailleurs.

■ Plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides (PIRPP)¹⁴

Le PIRPP 2006-2009 : s'inscrit dans le cadre du Plan national santé environnement de juin 2004. Plan interministériel, il est spécifique à la gestion des pesticides en agriculture. Il vise à « réduire leur utilisation et les risques qu'ils engendrent sur le plan sanitaire pour les utilisateurs de produits et les consommateurs de denrées, ainsi que leurs effets potentiels sur les différents compartiments de l'environnement (eau, air, sol) et la biodiversité ».

¹³ Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, Ministère de l'écologie et du développement durable : « Deuxième plan national santé environnement (PNSE 2) 2009-2013 », Version finale du 26 juin 2009.

¹⁴ Ministère de l'économie des finances et de l'industrie, Ministère de l'agriculture et de la pêche, Ministère de la santé et de la solidarité, Ministère de l'écologie et du développement durable : « Plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides 2006-2009 », 2006.

Les actions sont organisées autour de 5 axes :

- « Agir sur les produits en améliorant leurs conditions de mise sur le marché ».
- « Agir sur les pratiques et minimiser le recours aux pesticides ».
- « Renforcer la formation des professionnels, la protection des utilisateurs de pesticides et leur information ».
- « Renforcer la connaissance et la transparence en matière d'impact sanitaire et environnemental des pesticides » par la création notamment de l'Observatoire de résidus de pesticides (ORP). Sa mission consiste à rassembler et valoriser les informations afin d'améliorer les données sur la caractérisation des expositions de la population, mettre en place des études épidémiologiques des travailleurs pour mieux connaître l'impact des expositions et améliorer l'information du public par la création du site Internet.
- « Évaluer les progrès accomplis ».

Contrairement à la stratégie européenne qui n'affiche pas d'objectifs quantifiés, le plan français prévoit une réduction de moitié sur trois ans des quantités utilisées pour les substances les plus toxiques (47 substances actives sont visées pour la fin 2009, elles sont consultables sur le site de l'ORP). Ces objectifs sont renforcés dans le cadre du plan ecophyto 2018.

■ Le Grenelle de l'Environnement et l'adoption du plan éco-phyto 2018¹⁵

L'organisation du Grenelle de l'environnement, en juillet 2007 à l'initiative du Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire, a permis d'établir un plan d'actions environnementales issu de la concertation de l'Etat et de la société civile (collectivités locales, ONG, employeurs et salariés). Le groupe de travail en charge « d'instaurer un environnement respectueux de la santé » s'est penché sur les problématiques relatives aux pesticides et a adopté à l'issue des débats le plan Ecophyto 2018¹⁶ qui vise à réduire de moitié l'usage de l'ensemble des pesticides d'ici 2018 et envisage le retrait des produits contenant les substances les plus dangereuses (définies dans le PIRPP). Il est essentiellement axé sur l'amélioration des pratiques agricoles et sur l'information auprès des agriculteurs. La loi de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement, du 5 août 2009¹⁷ reprend les objectifs du plan Ecophyto et fixe les objectifs du PNSE2.

Réglementation nationale

Le contrôle de la commercialisation et de l'utilisation des pesticides relève d'un contexte réglementaire posé par :

- La directive européenne 98/8/CE relative à la mise sur le marché des produits biocides.
- Et la directive européenne 91/414/CE relative à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

¹⁵ Site du Grenelle environnement <http://www.legrenelle-environnement.fr/> consulté le 26/10/2009.

¹⁶ Ministère de l'agriculture et de la pêche «Plan Ecophyto 2018 », 10 décembre 2008.

¹⁷ Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 parue au JO n° 179 du 5 août 2009.

La procédure d'autorisation de mise sur le marché, basée sur des évaluations scientifiques pluridisciplinaires (sanitaires, environnementales ou écotoxicologiques), comporte deux phases : une phase communautaire qui vise à autoriser une substance active (répertoriée dans la liste I de la directive 91/414/CE et dans l'annexe I, IA et IB de la directive 98/8/CE) tandis que l'autorisation des préparations, contenant une ou plusieurs substances actives, est sous la responsabilité des Etats membres. La réévaluation des substances actives des produits phytosanitaires entamée au niveau européen depuis 1993, a conduit à l'interdiction de mise sur le marché de nombreux pesticides dont l'atrazine en 2003, le diazinon ou l'alachlore en 2008.

Depuis 2000, la réglementation nationale relative aux produits phytopharmaceutiques se porte également sur la préservation des milieux.

- La transposition en droit français de la directive cadre sur l'eau¹⁸ en 2004 participe aux objectifs de réduction des expositions des pesticides par le biais de la reconquête des milieux aquatiques. Pour atteindre en 2015 « les objectifs de bon état écologique et chimique » fixés par la directive, la circulaire du 7 mai 2007¹⁹ définit les normes de qualités environnementales provisoires (NQEp). 41 substances chimiques sont impliquées dans l'évaluation de l'état chimique des masses d'eau dont une quinzaine de pesticides : alachlore, aldrine, atrazine, chlofenvinphos, chlorpyrifos, DDT, dieldrine, diuron, endosulfan, endrine, isodrine, isoproturon, lindane, simazine, trifluraline.
- L'arrêté ministériel du 12 décembre 2006²⁰ régit l'utilisation des pesticides par les professionnels et les particuliers près des points d'eau, fossés ou plans d'eau.

Deux autres directives antérieures à 2000, sont relatives :

- à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine : directive 98/83/CE,
- aux résidus de pesticides dans l'alimentation : directive 91/414/CE, modifiée sur les limites maximales applicables aux résidus de pesticides par le règlement 396/2005 et autres actes modificatifs.

Spécificité régionale

■ Programmes réalisés en Bretagne

La problématique des pesticides apparaît dans les programmes régionaux issus des orientations nationales relatives au domaine santé-environnement : le Programme régional santé environnement et le Plan régional pour la qualité de l'air.

¹⁸ Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil, 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.

¹⁹ Circulaire du 7 mai 2007 définissant les «normes de qualité environnementale provisoires (NQEp)» des 41 substances impliquées dans l'évaluation de l'état chimique des masses d'eau ainsi que des substances pertinentes du programme national de réduction des substances dangereuses dans l'eau.

²⁰ Arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article L.253-1 du code rural.

Programme Régional Santé Environnement (PRSE)²¹ : adopté le 3 octobre 2006, il couvre la période 2005-2008. Il a été élaboré par les services déconcentrés de l'Etat de la santé, du travail, de l'industrie et de l'environnement. Il vise à répondre aux objectifs du PNSE élaboré en juin 2004. Les problématiques liées aux pesticides apparaissent dans deux des quatre actions prioritaires du plan :

- Action n°2 (issue de l'action prioritaire n°11 du PNSE) : limiter les pollutions des eaux et des sols dûes aux pesticides et à certaines substances potentiellement dangereuses et estimer l'exposition des populations.
- Action n°4 (issue de l'action prioritaire n°23 du PNSE) : réduire les expositions professionnelles aux agents cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR).

L'élaboration du deuxième PRSE 2009-2013, actuellement en cours, a fait l'objet de concertations entre les différents acteurs institutionnels et associatifs. Il comporte huit objectifs thématiques en cours de validation dont quatre concernent les pesticides :

- améliorer la qualité des eaux brutes,
- développer une attitude de vigilance à l'égard des produits chimiques et des poussières,
- réduire la production et améliorer la collecte et le traitement des déchets toxiques diffus,
- encourager et accompagner la prise de conscience écologique, notamment le développement du bio.

Le Plan Régional pour la Qualité de l'Air (PRQA)²² : il définit les orientations et les mesures permettant la réduction de la pollution de l'air. Le premier plan élaboré par les services de l'Etat (services de l'environnement et préfecture de la région) a couvert la période de 2000 à 2004. Pour la région Bretagne, la pollution liée aux pesticides a été directement identifiée, mais elle s'est inscrite dans une problématique plus large de l'action prioritaire « de réduction de l'exposition des Bretons à la pollution d'origine agricole ». Le plan visait une réduction des produits utilisés essentiellement par le biais d'une amélioration des pratiques agricoles. Conformément à la loi n°2002-276 du 27 février 2002, l'élaboration du PRQA relève désormais de la compétence du Conseil régional. La révision du programme breton a débuté en 2006 et s'est déroulée dans la concertation avec l'ensemble des acteurs de la qualité de l'air (Etat, collectivités locales, associations, experts scientifiques...). Le PRQA²³ qui couvre la période de 2008 à 2013 renforce la prise en compte des produits phytosanitaires comme source de pollution de l'air. Le programme envisage cette pollution comme une orientation prioritaire majeure au même titre que l'action prioritaire liée aux déplacements motorisés. L'objectif principal est non seulement de réduire la pollution atmosphérique par les produits phytosanitaires, mais aussi de mieux connaître leurs émissions dans l'air. Les actions retenues sont de :

- Consolider l'inventaire spatialisé des émissions.
- Développer les mesures dans l'air.
- Renforcer la connaissance sur les effets sur la santé et l'environnement.
- Sensibiliser les divers utilisateurs aux risques.
- Favoriser les pratiques moins émissives.

²¹ Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Bretagne (Drass), Direction régionale du travail de l'emploi et de la formation Professionnelle de Bretagne (Drtefp), Direction régionale de l'industrie de la recherche et de l'environnement de Bretagne (Dire), Direction régionale de l'environnement de Bretagne (Diren). « Programme régional de prévention des risques pour la santé liés à l'environnement général et au travail (PRSE) », 2006.

²² Direction régionale de l'environnement de Bretagne (Diren), Préfecture de la Région Bretagne, Ministère de l'aménagement du territoire et de l'environnement « Plan régional pour la qualité de l'air en Bretagne : préservons l'air Breton, 2000-2004 », 2000.

²³ Conseil Régional de Bretagne « Plan régional pour la qualité de l'air » projet de plan soumis à la consultation du public et des institutions, 2008.

En complément des déclinaisons régionales des orientations nationales en santé environnement, la Bretagne a adopté depuis le début des années 2000 un certain nombre de plans d'actions spécifiques au contexte local visant la reconquête de la qualité des eaux²⁴. La Mission interdépartementale et régionale de l'eau (MIRE), créée le 9 février 2001, a pour objectif de coordonner ces politiques, elle complète les missions menées par la Commission d'orientation pour la réduction de la pollution des eaux par les pesticides (CORPEP). Dans ce cadre des actions réglementaires et incitatives à destination de l'ensemble des acteurs ont été engagées.

■ Actions réglementaires

En 2005, à l'initiative du Préfet de région, la Bretagne a été la 1^{ère} région française à limiter par arrêtés départementaux, l'utilisation des produits phytosanitaires à destination de tous les utilisateurs de pesticides²⁵ : particuliers, agriculteurs, collectivités et entrepreneurs. Ces arrêtés spécifiques à la Bretagne interdisent l'application de pesticides à moins d'un mètre des points d'eau (fossés, caniveaux, bouches d'égoûts, ...). Ils ont été renforcés par les arrêtés signés en 2008 relatifs à l'affichage obligatoire des dispositions de l'arrêté dans tous les lieux de vente²⁶.

■ Actions incitatives

La préfecture de région²⁷ souligne que les actions incitatives bretonnes reflètent la mise en place d'une politique régionale de sensibilisation de l'ensemble des acteurs. Parmi les actions engagées, on peut citer notamment :

La mise en œuvre de Chartes phytosanitaires. Elles visent à améliorer les pratiques d'utilisation de l'ensemble des acteurs :

- Au niveau des collectivités, ont été initiés les plans communaux de désherbage.
- A destination des particuliers, la maison de la consommation et de l'environnement a mis en place en 2005 la Charte « Jardiner au naturel, ça coule de source ». Elle engage les revendeurs à promouvoir auprès des utilisateurs des solutions alternatives à l'utilisation de pesticides. Initiée au niveau du bassin rennais, elle poursuit son extension sur les bassins versants de la région.

²⁴ Préfecture de Bretagne, « qualité de l'eau, résidus phytosanitaires dans les eaux » : http://www.bretagne.pref.gouv.fr/sections/environnement/qualite_de_l_eau/la_mission_regionale/ consulté le 26/10/09.

²⁵ Préfecture de l'Ille-et-Vilaine « Arrêté du 4 avril 2005 relatif à l'interdiction d'utilisation des produits phytosanitaires à proximité de l'eau ».

²⁶ Préfecture de l'Ille-et-Vilaine : « Arrêté du 1^{er} février 2008 Relatif à l'interdiction dans le département de l'Ille-et-Vilaine de l'utilisation des produits phytosanitaires à proximité de l'eau ».

²⁷ Préfecture de Bretagne, qualité de l'eau, résidus phytosanitaires dans les eaux : http://www.bretagne.pref.gouv.fr/sections/environnement/qualite_de_l_eau/la_mission_regionale/ consulté le 26/10/09.

La charte des prescripteurs agricoles : signée le 15 janvier 2001 par la chambre de l'agriculture, les coopératives et le Négoce (Négoce Ouest), elle a été reconduite pour la période de 2005 à 2006. Son objectif était de faire progresser les pratiques agricoles notamment :

- Par la mise en place d'une communication concertée des prescripteurs à destination des agriculteurs notamment en matière de conseils techniques et de formation sur l'utilisation et la manipulation de produits phytosanitaires.
- Par la mise en place d'un observatoire des ventes d'azote et de phytosanitaires par enquête au sein des structures signataires (coopératives et négociants).
- Par la collecte d'emballages vides et des produits non utilisés, régulièrement organisée au niveau régional. En 2007²⁸, 60 tonnes de produits périmés et 202 tonnes d'emballages vides ont été récupérés.

«Bonne attitude phyto» : ce projet porté par Coop de France Ouest, en partenariat avec les Caisses de MSA de Bretagne, la Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (DIRECCTE) et l'Agence régionale de santé (ARS) a pour objectif d'améliorer la prise en compte de aspects santé-sécurité et prévention dans les pratiques d'utilisation des produits phytosanitaires par les agriculteurs en Bretagne. En pratique les objectifs opérationnels sont les suivants :

- Sensibilisation des responsables et décideurs des entreprises de distribution et de conseil sur les relations entre choix techniques et commerciaux et aspects prévention en Santé Sécurité Travail (objectif 100 personnes).
- Développement d'actions de formation des magasiniers-vendeurs en matière de Santé Sécurité au Travail, afin qu'ils soient les relais des messages de prévention auprès des agriculteurs (objectif : 400 magasiniers formés).
- Mise en place d'espaces d'information Santé et Sécurité dans les points de vente professionnels de produits phytosanitaires (objectif : 400 magasins équipés).

Malgré ces actions, des efforts de sensibilisation et d'information restent nécessaires. L'enquête réalisée en février 2003 par la Drass/Urcam²⁹ porte sur la perception des risques sanitaires encourus par les utilisateurs de pesticides. 400 agriculteurs des 4 départements, 450 particuliers et 14 agents d'entretiens des collectivités locales ont été interrogés. L'étude a mis en évidence un problème de banalisation sur la dangerosité des produits, de non respect des mesures de protection et de manque d'information des différentes voies d'exposition.

²⁸ Service régional de la protection des végétaux.

²⁹ Préfecture de la région Bretagne, comité technique de l'eau, Commission d'orientation pour la réduction de la pollution des eaux par les pesticides (CORPEP), compte-rendu de la réunion du 11 juin 2003.

La population bretonne est néanmoins sensible aux problématiques des pesticides en particulier dans le domaine de l'eau comme l'illustrent les résultats d'enquête du baromètre santé environnement³⁰ et les débats bretons dans le cadre du Grenelle de l'environnement :

Baromètre santé environnement : Il constitue la première enquête d'opinion nationale et régionale visant à estimer la perception des Français sur les questions sanitaires en lien avec l'environnement. Il a été mis en œuvre en 2007 grâce à un partenariat associant au niveau national l'Inpes (Institut national de la prévention et de l'éducation pour la santé) et la Fnors (Fédération nationale des observatoires de santé) et au niveau régional la Drass (Direction régionale des affaires sanitaires et sociales) et l'ORS Bretagne (Observatoire régional de santé de Bretagne). En Bretagne, 47% des personnes interrogées (contre 40,8% des français) considèrent les pesticides comme « un élément majeur dans l'eau pouvant constituer un inconvénient pour leur santé » (cité en première ou deuxième position parmi les éléments identifiés).

Débats publics régionaux dans le cadre du Grenelle de l'environnement³¹ : les débats publics régionaux en santé environnement se sont déroulés à Brest, l'atelier relatif au sujet « instauration d'un environnement respectueux de la santé » a réuni environ une cinquantaine de participants. L'atelier était constitué de 15% d'élus, 33% de responsables professionnels, 11% de syndicats, 13% d'associations, 11% de personnes qualifiées, 17% d'agents de l'Etat. Parmi les propositions phares qui se sont dégagées des débats, la problématique des pesticides est apparue clairement comme une préoccupation majeure :

- Réduire l'exposition aux pesticides et former les utilisateurs et vendeurs des produits.
- Développer des outils d'acquisition des connaissances et d'évaluation des risques.
- Renforcer la surveillance des milieux dont l'alimentation et la surveillance épidémiologique.

³⁰ Campillo B., Pennognon L., Vidy A., Marchand D. : « Baromètre santé environnement 2007 : Résultats en Bretagne », 2008.

³¹ Diren Bretagne : « Synthèse du débat à Brest, le 16 octobre 2007 » <http://www.bretagne.ecologie.gouv.fr/> consulté le 26/10/09.

Les produits

Données générales

En fonction de leur usage, on peut distinguer deux grandes catégories de pesticides :

- Les phytosanitaires : utilisés pour protéger les végétaux ou exercer une action sur leurs processus vitaux
- Les biocides qui incluent notamment les produits de protection du bois, les anti-moisissures, les antiparasitaires (raticides, insecticides, acaricides...) et existent sous de multiples formes (aérosols, plaquettes anti-moustiques, colliers anti-puces...).

L'expertise collective Inra-Cemagref publiée en 2005³², relative aux problématiques environnementales dues aux usages agricoles de pesticide, rappelle qu'avant la mise en œuvre de la directive de 91/414/CE les pesticides regroupaient en Europe plus de 800 substances actives d'origine végétale, minérale ou de synthèse. Le document précise qu'en 2005, la mise à jour progressive des substances autorisées en Europe a réduit ce nombre à 489 substances actives appartenant à 150 familles chimiques différentes. Elles se répartissent en fonction de leurs usages :

- 65 fongicides.
- 139 herbicides.
- 95 insecticides.
- 11 nématicides.
- 79 produits divers.

Ces substances actives entrent dans la composition de 6000 préparations ou produits commerciaux homologués dont 2500 sont réellement distribués³³.

³² Aubertot J.N., Barbier J.M., Carpentier A., Gril J.J., Guichard L., Lucas P., Savary S., Savini I., Voltz M. : « Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux », rapport d'expertise scientifique collective, Inra et Cemagref, 2005.

³³ L'ensemble de ces substances est répertorié dans le catalogue du Ministère chargé de l'Agriculture e-phy : <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/> consulté le 26/10/09.

L'expertise collective de l'Inra-Cemagref rappelle que les données issues des principales firmes phytopharmaceutiques fournissent une estimation des consommations de pesticides et de leurs évolutions en France. Les quantités totales de substances actives phytosanitaires vendues, diminuent nettement depuis 2001 avec une baisse d'environ 24% entre 2001 et 2004. Cette baisse concerne principalement les fongicides (-31%) et les herbicides (-19%). Toutefois, les auteurs précisent que cette tendance ne reflète pas forcément l'évolution des pressions environnementales et sanitaires. En effet, elle est principalement due à l'apparition de nouvelles substances qui s'utilisent à faibles doses et par la diminution de produits cuivrés et soufrés qui représentent à eux seuls près de 30% de la baisse totale.

Pour mesurer de manière plus fiable les usages de pesticides, le plan Ecophyto 2018 destiné à réduire de 50% l'usage des pesticides d'ici 10 ans, retient comme indicateur de pression le nombre de doses unitaires (NODU) qui correspond aux quantités de substances actives vendues rapportées à la dose unitaire spécifique de la substance active. De même un indicateur de fréquence de traitement (IFT) permettra de suivre l'évolution des pratiques agricoles selon le type de culture traitée.

La France reste un fort consommateur de produits phytopharmaceutique³⁴ : Premier consommateur européen, elle occupe le 3^e rang européen par sa consommation rapportée au nombre d'hectares cultivés avec 5,4Kg/ha/an. La répartition³⁵ française en tonnage de matière active est la suivante :

- Fongicides : 48,1%.
- Herbicides : 39,1%.
- Insecticides : 3,3 %.
- Autres : 3,9%.

Les auteurs de l'expertise collective de l'Inra-Cemagref rappellent que 90% des produits sont utilisés en agriculture. Les productions les plus consommatrices (céréales à paille, maïs, colza et les vignes) utilisent à elles seules près de 80% des pesticides vendus en France alors qu'elles occupent 40% de la SAU (surface agricole utile). Les auteurs soulignent le manque d'information sur l'utilisation des pesticides par les agriculteurs. Les données disponibles sont parcellaires, et concernent essentiellement les cultures de blé et de maïs. D'après les auteurs de l'expertise, cette situation devrait évoluer « par la mise en œuvre de la stratégie thématique européenne qui prévoit notamment l'instauration d'un règlement relatif à la collecte des données »

Les 10% de produits utilisés restants sont répartis équitablement entre les usages amateurs (jardinage, utilisation d'insecticides...) et les usages collectifs (communes, SNCF...). Les herbicides sont massivement utilisés dans l'entretien des jardins et des espaces verts.

³⁴ Site de l'observatoire des résidus des pesticides : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php> consulté le 26/10/09.

³⁵ Ifen: « les pesticides dans les eaux - données 2005 », les dossiers de l'Ifen, décembre 2007.

Spécificité régionale

En Bretagne, la problématique liée aux pesticides s'appuie sur deux facteurs principaux spécifiques à la région : la place prépondérante de l'agriculture sur le territoire et les caractéristiques géologiques particulières à la région.

- L'agriculture occupe une place importante sur le territoire³⁶ : première région agricole française, la Bretagne fournit 11 % de la production nationale alors qu'elle couvre 5 % de la surface totale du territoire. Les productions végétales occupent les deux tiers du territoire régional et sont fortement orientées vers les fourrages (maïs de fourrage, prairies temporaires...) et les cultures maraîchères.
- Les caractéristiques géologiques spécifiques du territoire conduisent à ce que 80 % des eaux distribuées par les réseaux d'adduction proviennent de prises d'eau superficielles.

Dans ce contexte, les pressions environnementales relatives à la problématique des pesticides sont principalement exercées par le secteur de l'agriculture. Elles entraînent des répercussions sur les milieux aquatiques et confèrent une vulnérabilité accrue aux eaux superficielles d'autant plus préoccupante, qu'elles représentent la principale source d'eau destinée à la consommation humaine.

Valeurs guides toxicologiques

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des indices caractérisant le lien entre l'exposition à une substance toxique et les effets nuisibles sur la santé³⁷. Les VTR sont spécifiques d'une substance, d'un mode d'exposition (voie orale ou respiratoire), d'un effet sanitaire et d'une durée d'exposition (exposition aiguë ou chronique). Elles sont principalement basées sur des études expérimentales, réalisées sur les animaux ou in vitro, et dans une moindre mesure sur des études épidémiologiques.

Les VTR chroniques sont associées à une exposition sur la vie entière. Leur construction diffère selon l'hypothèse que les substances considérées sont associées à des :

- **Effets sanitaires avec seuil** : Dans ce cas, les VTR « à seuil de toxicité » s'expriment généralement en doses journalières admissibles (DJA). Elles sont estimées en fonction du poids corporel et peuvent être adaptées à un groupe d'individus présentant une sensibilité particulière (femme, enfant, nourrisson).
- **Effets sanitaires sans seuil** dont les effets sanitaires sont principalement des cancers : la valeur toxicologique correspond généralement à un excès de risque unitaire de cancer (ERU) compris entre 10^{-4} et 10^{-6} . Ce risque additionnel correspond à un cas de cancer supplémentaire pour 10 000 à 100 000 personnes dans une population exposée sur la vie entière à une dose égale à la VTR.

³⁶ Diren : « L'environnement en Bretagne, cartes et chiffres clés », GIP Bretagne environnement, 2008.

³⁷ Bonvallot N., Dor F. : « Valeur toxicologique de référence : méthodes d'élaboration », Invs, janvier 2002.

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont proposées par différents organismes internationaux (OMS) ou nationaux (US-EPA : U.S environmental Protection Agency, Health Canada...). Elles servent de base dans la construction de recommandations ou de normes. Cependant, toutes les substances ne font pas forcément l'objet de Valeurs toxicologiques de référence (VTR). De plus, les valeurs relatives aux pesticides se concentrent principalement sur un mode d'exposition par ingestion et ne prennent donc pas en compte toutes les voies d'exposition.

Pour l'alimentation, à chaque couple de substance/aliment est associé une limite maximale de résidus de pesticide (LMR). Les valeurs guides existantes sont listées dans le « codex alimentarius ». L'estimation de l'exposition totale des populations par la voie alimentaire pour une substance donnée, est déterminée en combinant les LMR aux scénarii des régimes alimentaires des populations. Si l'exposition ainsi obtenue est inférieure à la dose journalière admissible (DJA), alors l'exposition correspondante ne conduit pas à priori à des effets néfastes pour la santé. Les LMR retenues sont évaluées pour des consommations sur la vie entière ; ainsi le dépassement ponctuel de LMR dans un aliment ne correspond pas forcément à un risque sanitaire.

Pour l'eau, les VTR sont spécifiques à chaque substance. Au niveau de l'OMS, le calcul de la valeur guide se base sur un rapport de l'eau dans l'alimentation estimé par défaut à 10% et sur une consommation d'eau estimée à 2 L pour un adulte, 1L pour un enfant et 0,75L pour un nourrisson.

Valeurs réglementaires

Seules l'eau et l'alimentation font l'objet de réglementation et de contrôle officiel.

■ Pour l'eau

Actuellement, la limite réglementaire des eaux brutes utilisées pour l'eau potable est de 2µg/L pour la plupart des substances, et de 5µg/L pour la somme des produits. Au-delà de ces concentrations, la qualité globale des eaux superficielles ne satisfait pas au bon équilibre écologique et ne doit pas être utilisée pour la production d'eau potable.

La limite réglementaire de distribution de l'eau de consommation est de :

- 0,1 µg/l pour tous les pesticides à l'exception de l'aldrine, de la dieldrine, de l'heptachlore et de l'heptachloroepoxyde pour lesquels la limite réglementaire est de 0,03 µg/l
- et de 0,5 µg/l pour la somme des substances mesurées.

L'AFSSA³⁸ (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) rappelle dans son rapport de 2007 relatif à « l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine » que les valeurs réglementaires de la teneur en pesticides pour les eaux de consommation ne reposent pas sur des critères sanitaires. Elles correspondent au seuil historique de détection de 0,1 µg/L utilisé dans les années 1970.

Comme le souligne l'AFSSA, l'eau de distribution ne semble pas être une contribution majeure de l'exposition alimentaire des populations aux pesticides :

- Les limites réglementaires de la qualité des eaux de consommations sont 1000 fois inférieures aux ordres de grandeurs des limites maximales en résidus de pesticides (LMR).
- De plus, la contribution calculée de l'apport de pesticides par l'eau de boissons est inférieure à 2% de l'apport maximal journalier théorique (AMJT).

■ Pour l'alimentation

Les LMR s'appliquent à toutes les denrées alimentaires commercialisées, destinées à la consommation humaine et animale. Depuis le 1er septembre 2008, en application du règlement CE n°396/2005, l'Union européenne a mis en place des limites de référence homogénéisées pour l'ensemble de la communauté européenne. L'évaluation commune de l'ensemble des LMR retenues est en cours de révision au sein de l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA).

³⁸ Afssa : « évaluation de risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine », juin 2004 à avril 2007, tome 1.

Vertical line

Contamination des milieux et exposition de la population

Les usages agricoles, domestiques ou collectifs conduisent à une contamination de tous les milieux environnementaux. Les auteurs de l'expertise collective de l'Inra-Cemagref soulignent que l'agriculture contribue majoritairement à cette contamination : lors de l'épandage, les pertes en produits phytosanitaires peuvent varier de 10 à 70% pour se disperser dans l'ensemble des compartiments environnementaux (air, eau et sol)³⁹. L'observatoire des résidus de pesticides⁴⁰ rappelle que bien que les données disponibles sur les pratiques domestiques ou collectives soient limitées, les usages non agricoles ne sont pas négligeables dans leur participation à l'exposition de la population (les précautions d'emploi et les doses recommandées ne sont pas toujours connues ni respectées). Les niveaux d'exposition des populations dépendent, selon l'observatoire, essentiellement de la contamination de l'environnement et de l'alimentation.

Les eaux

Les données d'observations et de mesures relatives à la contamination des eaux françaises par les pesticides proviennent de réseaux divers dont les objectifs diffèrent selon leur vocation⁴¹ :

- Réseaux de connaissance générale (réseau national de bassin, réseau national des eaux souterraines...) : information sur la qualité patrimoniale de l'eau.
- Réseaux phytosanitaires (réseaux régionaux phytosanitaires...) : évaluations locales en lien avec des actions de lutte contre la pollution.
- Réseaux d'usage eau potable (DDASS, réseaux producteurs d'eau) : surveillance sanitaire de l'eau distribuée et des ressources utilisées pour la production d'eau potable.

³⁹ Aubertot J.N., Barbier J.M., Carpentier A., Gril J.J., Guichard L., Lucas P., Savary S., Savini I., Voltz M. : « Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux », rapport d'expertise scientifique collective, INRA et Cemagref, 2005.

⁴⁰ Site de l'observatoire des résidus des pesticides : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php> consulté le 26/10/09.

⁴¹ Ifen : « les pesticides dans les eaux - données 2005 », les dossiers de l'Ifen, décembre 2007.

L'institut français de l'environnement (Ifen)⁴², dans sa publication de 2007, précise qu'en 2005, l'ensemble des réseaux ont permis l'analyse des eaux continentales sur 13 794 points, 75% d'entre eux concernent des zones de captage destinées à la consommation humaine. L'Ifen souligne que les points de mesures ne constituent pas un échantillon représentatif de l'ensemble des cours d'eau et des nappes souterraines, ils permettent néanmoins d'en appréhender leur état général. L'institut précise également que le dispositif d'observation ne permet pas de dégager les tendances d'évolution de la qualité des eaux vis-à-vis des pesticides. Des progrès sont attendus notamment dans l'homogénéisation des stratégies de mesures et de la qualité des données.

■ Les eaux souterraines

L'Ifen souligne que la présence de pesticides dans les cours d'eau et dans les eaux souterraines est quasi généralisée⁴² :

- Les substances actives recherchées ont été détectées au moins une fois dans 91% des points de mesures des cours d'eau et dans 55% des points de mesures des nappes souterraines ;
- 36% des points de mesures des eaux de surface ont une qualité moyenne à mauvaise. 25% des points de mesures des nappes souterraines ont une qualité médiocre à mauvaise⁴³.

Bien que le nombre de prélèvements et de produits recherchés soit de plus en plus important, le rapport d'expertise de l'Inra-Cemagref souligne que les données collectées sont insuffisantes et inadaptées pour quantifier avec précision les niveaux de contamination et d'exposition pour les organismes vivants :

- Données hétérogènes et difficilement comparables.
- Données incomplètes et non représentatives.
- Données peu adaptées pour des études ecotoxicologiques.

■ Les eaux superficielles

En Bretagne⁴⁴ les mesures relevées en 2008 par les réseaux CORPEP (cellule d'orientation régionale pour la protection des eaux contre les pesticides) et RCS (réseau contrôle de surveillance de bassin) montrent que plus de 80% des stations ont détecté la présence de pesticides à des concentrations supérieures à 0,1 µg/L. Les substances décelées sont le plus souvent des herbicides. Certaines d'entre elles sont classées prioritaires au sens de la directive cadre sur l'eau (isoproturon, alachlore, atrazine, trifluraline, diuron, endosulfan, chlorpyrifos). La Diren souligne la persistance de la contamination des eaux par les pesticides (le Glyphosate et son dérivé AMPA demeurent les molécules les plus fréquemment observées) et insiste sur la grande diversité des molécules détectées (généralement plusieurs molécules sont présentes simultanément dans le même échantillon).

⁴² Ifen : « les pesticides dans les eaux - données 2005 », les dossiers de l'Ifen, décembre 2007.

⁴³ L'appréciation de la qualité des eaux est évaluée à partir de la grille SEQ-Eau selon deux principaux critères : l'usage en eau potable et les besoins de la vie aquatique.

⁴⁴ Diren : « l'eau en Bretagne bilan 2008 », 2009.

La DIREN note par ailleurs :

- la persistance dans les analyses de substances interdites comme l'atrazine, ses produits de dégradation et la simazine,
- la présence à des teneurs parfois très élevées de métolachlore ou de manière chronique d'oxadixyl,
- un usage de diuron stable mais traduisant des usages en dehors des périodes autorisées,
- le caractère préoccupant de la présence de carbofuran et l'augmentation de la fréquence d'apparition du métaldéhyde.

■ Les eaux de consommation

La Direction générale de la santé (DGS) dresse depuis 2003 des bilans annuels de la qualité de l'eau de consommation vis-à-vis des pesticides⁴⁵. Globalement entre 2003 et 2007, les eaux distribuées ont été de bonne qualité selon la réglementation en vigueur. Entre 91 et 95% de la population a été alimentée par une eau dont la qualité respectait en permanence les limites réglementaires. Les situations de non-respects n'ont concerné que des périodes ponctuelles pour lesquelles la durée et l'amplitude des teneurs en pesticides n'ont pas entraîné de restriction d'usage.

En 2007 pour le territoire Breton⁴⁶, 17 unités de distribution sur 773 ont fait l'objet d'un dépassement réglementaire de 0,1µg/L de pesticides correspondant à 2% de la population bretonne (en 1997, la population concernée par de tels dépassements représentait 39% de la population bretonne). Cette exposition est, pour 92% des habitants concernés, une exposition ponctuelle principalement associée à des produits de dégradation de l'atrazine. Globalement les Ddass et la Drass concluent à une amélioration de la qualité de l'eau distribuée vis-à-vis des dépassements réglementaires en concentration de pesticides depuis une dizaine d'année. Ce constat est justifié d'une part par la baisse régulière des teneurs maximales observées dans les eaux brutes et, d'autre part par la mise en œuvre de traitements par charbon actif.

Les données disponibles font part des situations de dépassement par rapport aux limites réglementaires et ne précisent pas la fréquence ni la nature des pesticides détectés en deçà de ce seuil.

■ Les eaux du littoral

Le programme de surveillance des milieux marins et côtiers est assuré par le RNO (réseau national d'observation mis en œuvre par l'Ifremer). Il utilise les sédiments et les mollusques comme indicateur quantitatif des contaminations chimiques. Globalement, les données font part d'une contamination diffuse des zones côtières essentiellement par les herbicides appartenant pour la plupart aux familles chimiques des triazines, amides et acétanilides. Bien qu'une diminution du niveau des pesticides interdits (DDT et lindane) soit observée la présence de ces substances persiste dans les chaînes alimentaires⁴⁷.

⁴⁵ Bilans annuels de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides de 2003 à 2007 disponibles sur le site du Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports : <http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/eau/accueil.htm> consulté le 26/10/09.

⁴⁶ Diren : « l'eau en Bretagne bilan 2007 », 2008.

⁴⁷ Arzul G., Bocqueré G., Claisse D., Grosse H., Marchand M., Munsch C., Tissier C. : « Stratégie pour la surveillance des produits phytosanitaires en milieu côtier », Ifremer, décembre 2004.

Comme le souligne le rapport d'expertise Inra-Cemagref, la connaissance de la contamination reste partielle : les analyses sont insuffisantes et peu de produits phytosanitaires sont recherchés dans les études actuelles. La stratégie proposée par l'Ifremer en 2004 devrait améliorer le dispositif de surveillance de la contamination par les pesticides. Il préconise notamment d'élargir les substances phytosanitaires à rechercher en fonction du contexte local et des substances prioritaires retenues par la Directive cadre sur l'eau (DCE).

Les sols

Il n'existe pas à l'heure actuelle de limites réglementaires relatives à la concentration de pesticides dans le sol.

Les processus de rétention et de transfert des pesticides dans les sols dépendent de facteurs variés et complexes⁴⁸. L'Ifen précise que le caractère polluant d'un pesticide est fonction⁴⁹.

- De sa toxicité propre (selon sa nature et sa toxicité).
- De sa rétention par le sol et de sa persistance dans celui-ci

Il précise que les sols sont des sources potentielles de contamination pour les autres compartiments environnementaux (air et eau) par le biais de phénomènes comme l'érosion ou le ruissellement. La pollution chronique des sols par certains produits phytosanitaires et leurs produits dérivés (comme l'atrazine ou le chlordecone) peuvent conduire à des risques environnementaux et sanitaires sur le long terme. Actuellement, il n'existe pas en France de dispositifs de surveillance pour la caractérisation de la contamination des sols par les pesticides. Toutefois, depuis 2001, l'union européenne a engagé une réflexion sur une stratégie de protection des sols qui devrait aboutir à une directive sur la surveillance des sols⁵⁰.

L'air

La teneur en pesticide dans l'air ne fait l'objet d'aucune réglementation.

⁴⁸ Aubertot, J.M. Barbier, A. Carpentier, J.J. Gril, L. Guichard, P. Lucas, S. Savary, I. Savini, M. Voltz : « Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux ». Rapport d'expertise scientifique collective, INRA et Cemagref, 2005.

⁴⁹ Ifen : « environnement en France, Edition 2006 », les synthèses, octobre 2006.

⁵⁰ Site ORP : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/> consulté le 26/10/09.

■ Air extérieur

Les données disponibles sur la contamination de l'air par les pesticides proviennent d'études initiées dans les années 90 par l'EHESP, puis depuis les années 2000 par les Associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air (AASQA)⁵¹. Les premiers résultats montrent que les molécules observées, au niveau des sites de mesures, sont liées aux pratiques agricoles à proximité. Ainsi pour les zones agricoles dominées par les cultures de céréales, maïs ou tournesol, les mesures réalisées sur les sites révèlent la forte présence de molécules utilisées pour ces cultures : alachlore, trifluraline, Les observations effectuées en milieu urbain montrent la présence des pesticides dans les villes et mettent ainsi en évidence le transport de ces molécules des zones rurales vers les zones urbaines.

Ces résultats sont confirmés par les travaux réalisés par l'Invs (Institut de veille sanitaire) dans le cadre d'un programme régional Intercire⁵² relatif à « l'exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité des zones agricoles ». L'Invs conclut à une contamination phytosanitaire liée aux activités agricoles des régions étudiées et met en évidence « un bruit de fond » tout au long de l'année de la contamination par certaines substances. Des molécules interdites depuis plusieurs années ont également été détectées (ce constat serait dû à l'érosion éolienne des sols). Parallèlement, les auteurs de l'expertise collective de l'Inra-Cemagref soulignent que le nombre de mesures reste cependant insuffisant dans le temps et l'espace et que les molécules recherchées sont limitées. Il insiste néanmoins sur le fait que les premiers résultats permettent de constater une contamination de l'atmosphère par les pesticides, en concentrations variables dans le temps et l'espace (selon les saisons ou les périodes d'application).

L'Invs souligne le fait que les connaissances sur le comportement des substances dans l'air restent insuffisantes au niveau :

- de la dégradation des molécules,
- des transferts vers le sol, les poussières,
- des effets synergiques des substances en mélange.

Il rappelle également que l'interprétation des résultats, relatifs aux mesures de pesticides dans l'air, est délicate de part :

- L'insuffisance des données (molécules recherchées limitées, analyses insuffisantes dans le temps et l'espace...).
- Le manque de connaissances précises, d'une part sur les liens entre concentration dans l'air et exposition réelle et d'autre part sur les données toxicologiques de référence pour les voies respiratoires.

⁵¹ Fédération Atmo : « Contamination de l'air par les pesticides : nouvelle composante de la pollution de l'air. Bilan des mesures réalisées par les AASQA », 2006, sites de l'ORP <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=470&ongletstid=143> consulté le 26/10/09.

⁵² Coignard F., Lorente C. : « exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles : bilan et perspectives du programme régional intercire », Invs, 2006.

Depuis 2002, Air Breizh⁵³ a engagé une série de mesures annuelles sur quelques sites bretons essentiellement concentrés sur l'agglomération rennaise. Les analyses, bien que limitées, confirment la présence de pesticides dans l'air notamment en milieu urbain. Parmi les substances mesurées dans l'air breton, on retrouve certaines molécules interdites comme le lindane.

■ L'air intérieur

Les données relatives aux expositions de pesticides dans l'air intérieur sont quasi inexistantes. Le programme EXPOPE⁵⁴ (évaluation de l'exposition de la population aux pesticides organophosphorés de l'environnement) engagé par l'Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) en 2006, aborde les expositions globales de l'environnement intérieur. Dans ce but, des prélèvements d'air mais aussi de poussières, des prélèvements cutanés et des recueils d'urines ont été effectués. Bien qu'isolée, cette étude donne une première indication du type et du niveau de concentration des pesticides dans les foyers. Alors que 87% des familles ont déclaré avoir utilisé au moins un pesticide durant l'année précédant l'enquête, au moins un pesticide a été détecté dans 94% des logements (insecticide dans 93% des cas). Le lindane a été détecté dans l'air dans 88% des logements. Ainsi l'étude a mis en évidence une contamination dans la grande majorité des foyers alors que les parents ne sont pas professionnellement exposés. 70% des enfants inclus dans l'étude ont excrété au moins un métabolite urinaire de pesticides organophosphorés.

En conclusion de cette étude, l'Ineris recommande une évaluation scientifique plus approfondie et plus appropriée de ces substances notamment par le développement d'études faisant appel conjointement à :

- La biosurveillance des populations.
- L'expiologie : cette discipline, apparue il y a une vingtaine d'année aux Etats unis, évalue l'exposition humaine aux polluants environnementaux, elle est basée sur le principe de mesurer « là où sont les personnes ». cette approche permet de mettre en évidence les différentes sources de pollution, proches des personnes et échappant à la réglementation.

L'alimentation

Les principales données de la contamination alimentaire sont issues des programmes français de surveillance et de contrôle des pesticides dans les aliments mis en place par la DGCCRF (direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des fraudes) pour les produits d'origine végétale et par la DGAL(Direction Générale de l'alimentation) pour les produits d'origine animale.

⁵³ Mesures des pesticides dans l'air ambiant, site de l'ORP : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=470&ongletstid=142> consulté le 26/10/09.

⁵⁴ Communiqué de presse Ineris 7 mai 2008 : « Exposition aux pesticides dans l'environnement intérieur » http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=3239 consulté le 26/10/09.

En 2004, les résultats⁵⁵ obtenus dans le cadre du plan de surveillance des aliments de la DGCCRF, ont mis en évidence qu'un quart des produits testés contenait plus de deux résidus de pesticides le plus souvent à des teneurs inférieures aux valeurs réglementaires. Pour les aliments d'origine française pour lesquels un dépassement a été observé, 50% d'entre eux ont révélé la présence de pesticides interdits. En 2007, la DGCCRF⁵⁶ a procédé à l'analyse de 5412 échantillons de fruits, légumes, céréales et produits transformés dont 61% étaient d'origine française. Sur les 266 matières actives recherchées, les molécules les plus souvent retrouvées sont les insecticides et les fongicides. Les résultats d'analyses relatives au plan de surveillance des aliments indiquaient des traces de pesticides détectées dans plus de 52% des échantillons, dont 7,6% étaient associées à des concentrations supérieures aux limites réglementaires.

Les analyses effectuées par la DGAL⁵⁷ en 2007, ne révèlent pas de dépassement réglementaire des LMR dans les denrées d'origine animale. Cependant les données ne précisent pas la fréquence de détection des produits recherchés en deçà des limites réglementaires.

La grande majorité des échantillons analysés répondent aux exigences réglementaires. Cependant, les résultats observés en 2007 et pendant les années précédentes, mettent en évidence, une exposition chronique des populations à ces substances par le biais de la consommation des fruits et des légumes.

L'estimation de l'exposition alimentaire de la population correspond à l'une des missions confiée à l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Dans ce cadre, l'Afssa a lancé le deuxième programme d'études de l'alimentation totale française⁵⁸ (EAT) pour la période 2006-2009. Ce programme vise à caractériser les expositions alimentaires de manière la plus réaliste possible. Il inclut notamment le mesurage de résidus de pesticides dans ses échantillons. Ces analyses reposent sur une méthodologie standardisée, recommandée par l'OMS, elle est basée sur une analyse des aliments « tels que consommés » (lavés, épluchés, cuits...). L'exposition alimentaire de la population est estimée en combinant les données de consommations alimentaires nationales⁵⁹ et les données issues des analyses précédentes. Les travaux sont en cours d'analyse.

⁵⁵ Surveillance et contrôle réalisés par la DGCCRF, données 2004, disponibles sur le site de l'ORP : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=444> consulté le 26/10/09.

⁵⁶ DGCCRF « Surveillance et contrôle des résidus de pesticides dans les produits d'origine végétale en 2007 » site de la DGCCRF : http://www.dgccrf.bercy.gouv.fr/actualites/breves/2009/brv0109_pesticides.htm, consulté le 26/10/09.

⁵⁷ Ministère de l'agriculture et de la pêche, Direction générale de l'alimentation, sous direction du pilotage et des politiques sanitaires transversales, bureau des laboratoires et de la coordination des contrôles officiels, « Bilan des plans de surveillance et de contrôle mis en œuvre par la DGAL en 2007 dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments », octobre 2008.

⁵⁸ Afssa « 2006-2009 : la deuxième EAT française ». Données issues des études INCA : étude individuelle de la consommation individuelle, <http://www.afssa.fr/index.htm> consulté le 26/10/09

⁵⁹ Afssa « L'Afssa partenaire d'action de l'ORP », www.afssa.fr/PN9701.htm consulté le 26/10/09.

Depuis 2005, l'Afssa met au point le développement de nouveaux indicateurs de l'exposition chronique alimentaire de la population française aux résidus de pesticides⁶⁰ :

- Le calcul de l'indicateur de l'exposition alimentaire chronique : correspond à un apport journalier maximal théorique (AJMT) calculé sur la base des valeurs réglementaires (LMR) combiné à la quantité d'aliments consommés. Cet indicateur permet de fixer les priorités de recherches et de surveillance
- Le calcul de l'indicateur de l'exposition alimentaire chronique affiné (AJMT corrigé) tient compte des pratiques agricoles françaises et retient uniquement les denrées alimentaires pour lesquelles le pesticide considéré est réellement employé sur le territoire.
- Le calcul de l'apport journalier estimé (AJE) vise une estimation plus réaliste de l'exposition, il associe les données issues des plans de surveillance nationaux et du programme EAT.

Parallèlement, l'Invs a lancé en 2006 l'étude nationale nutrition-santé (ENNS)⁶¹ qui dresse un bilan de la situation nutritionnelle de la population française entre 2006 et 2007. L'ENNS comprend également un volet sur la surveillance de polluants environnementaux, susceptibles de contaminer l'alimentation notamment par la mesure de biomarqueurs spécifiques aux pesticides. Bien que cette étude se concentre essentiellement sur l'alimentation de la population, l'Invs⁶² précise qu'elle devrait permettre de mettre en place les premiers éléments d'une biosurveillance du risque environnemental en France et donner des indications sur le taux d'imprégnation de la population.

⁶⁰ Afssa « L'Afssa partenaire d'action de l'ORP », www.afssa.fr/PN9701.htm consulté le 26/10/09.

⁶¹ Invs, Université Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers : « Etude nationale nutrition santé ENNS, 2006 : situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectifs et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS), premiers résultats », Colloque du programme national nutrition santé (PNNS), 12 décembre 2007.

⁶² Invs « Surveillance environnementale » disponible sur le site Invs : http://www.invs.sante.fr/surveillance/nutrition/surveillance_environnementale.htm consulté le 26/10/09.

Partie 2 : état actuel des connaissances épidémiologiques sur les effets chroniques des pesticides sur la santé

Cette seconde partie aborde les effets chroniques des pesticides sur la santé, elle se situe dans le prolongement de l'approche envisagée dans l'étude réalisée par l'ORS Bretagne en 2001⁶³. Elle a pour objectif d'analyser de manière synthétique et transversale les résultats des études épidémiologiques en relation avec les principaux effets identifiés :

- Cancers.
- Troubles de la reproduction.
- Troubles neurologiques.

⁶³ Tron I., Piquet O., Cohuet S. : « Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances » ORS Bretagne, janvier 2001.

Vertical line

Préambule

Problématique générale

Les pesticides regroupent un grand nombre de spécialités de toxicité variable pour l'homme. Parallèlement, ces produits sont transformés en différents métabolites susceptibles d'engendrer d'autres répercussions sur l'organisme humain.

D'une manière générale, les principaux facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme sont :

- La dose,
- Les modalités d'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 sont eux-mêmes liés à l'état de santé de l'individu exposé.

Selon MULTIGNER⁶⁴, les effets retardés des pesticides sur la santé humaine peuvent être la conséquence d'une exposition passée, généralement intense (exposition aiguë), ou bien d'expositions de plus faible intensité mais répétées dans le temps (expositions chroniques). Ces dernières concernent potentiellement l'ensemble de la population, qu'elle soit exposée professionnellement ou par l'environnement (air, eau, alimentation). Les effets observés peuvent résulter de l'accumulation de molécules qui s'éliminent lentement jusqu'à un seuil critique de concentration, ou, dans le cas des molécules rapidement éliminées, découler de l'addition d'effets biologiques et irréversibles.

⁶⁴ Multigner L. : « Effets retardés des pesticides sur la santé humaine », *Environnement, risque et santé*, 2005.

MULTIGNER rappelle que la recherche toxicologique permet l'identification de certains dangers et mécanismes liés à la toxicité des pesticides. Cependant, il souligne que les modèles et protocoles employés dans ces travaux comportent leurs limites :

- Les résultats issus des études in vivo ne sont pas toujours transposables à l'homme (caractéristiques physiologiques et métaboliques différentes). De plus les animaux de laboratoire utilisés sont généralement de courte durée de vie et ne permettent pas de rendre compte des effets pouvant se développer à long terme chez l'homme.
- Les modèles toxicologiques in vitro ne peuvent intégrer la complexité des mécanismes de régulation homéostatique des organismes pluricellulaires.

De ce fait, MULTIGNER note que les connaissances disponibles sur les effets retardés des pesticides sont en grande partie issues des études épidémiologiques.

Dans l'analyse réalisée par l'ORS Bretagne en 2001⁶⁵, les principaux effets sanitaires identifiés en lien avec les expositions chroniques aux pesticides étaient les suivants : cancers, troubles de la reproduction et troubles neurologiques. MULTIGNER confirme qu'ils demeurent les principales atteintes faisant l'objet du plus grand nombre de travaux mais souligne néanmoins que d'autres effets ont été ponctuellement évoqués dans la littérature (atteintes du système immunitaire, cardiovasculaire ou respiratoire).

Méthodologie de l'analyse

L'analyse s'appuie sur une recherche bibliographique des études épidémiologiques récentes (entre 2003 et 2009) à partir :

- d'une requête sur pub-med et BDSP avec le mot clés « pesticides » combiné à chacun des 3 effets mentionnés ci dessus (cancer, troubles de la reproduction, atteintes neurologiques). Les bibliographies de chaque article ont servi de base pour identifier d'autres études.
- des auteurs déjà identifiés en 2001

Les articles sélectionnés illustrent la diversité des travaux menés depuis presque 10 ans sur ces thématiques. L'analyse transversale des études est conduite selon un certain nombre de critères :

- type d'étude,
- lieu géographique,
- population étudiée,
- durée de l'étude,
- nombre de cas,
- effets étudiés ou recherchés,

⁶⁵ Tron I., Piquet O., Cohuet S. : « Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances » ORS Bretagne, janvier 2001.

- produits ciblés et estimations d'exposition retenus,
- calcul de risque (ODDS RATIO, Risque relatif, ...),
- conclusion,
- biais repérés par l'auteur.

Pour chaque catégorie d'effets pour lesquels les données disponibles sont suffisantes, sont envisagées successivement les études concernant les populations professionnellement exposées, dont celles réalisées auprès des enfants pour lesquels les parents sont exposés puis les études en population générale.

Toutefois, avant d'aborder l'analyse des articles retenus, le paragraphe suivant rappelle les quelques définitions épidémiologiques auxquelles se réfèrent la plupart des auteurs dans leurs travaux.

Rappel de quelques définitions épidémiologiques⁶⁶

■ La démarche méthodologique

Les études sélectionnées se situent dans une démarche d'épidémiologie analytique (ou explicative ou étiologique) qui a pour objectif d'analyser le rôle de l'exposition à des facteurs susceptibles d'influencer la survenue de problèmes de santé. D'une façon générale, les méthodes procèdent à une comparaison des 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 ou à un intervalle de temps. Le risque peut varier en fonction de certaines caractéristiques individuelles comme le sexe, l'âge, certains facteurs socio-économiques ou certains paramètres biologiques. Ces caractéristiques définissent les facteurs de risque et 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 des effets observés dans des groupes de sujets diversement exposés aux facteurs de risque.

⁶⁶ Goldberg M. « L'épidémiologie sans peine », Editions Frison-Roche, deuxième édition - revue, corrigée et augmentée, 2005.

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 l'effet sanitaire. Les risques relatifs calculés en fonction du niveau d'exposition mettent en évidence une relation dose-effet et traduisent la force de l'association entre l'exposition et l'effet observé.

Pour établir les risques relatifs différents types d'enquête épidémiologiques sont mis en œuvre :

- Les études de cohorte : dans l'idéal, elles permettent de suivre une population et de mesurer l'exposition et les événements au fur et à mesure de leur survenue. Cette méthode ne permet pas d'obtenir des résultats avant plusieurs années en particulier pour les pathologies de survenue tardive par rapport à l'exposition aux facteurs de risque. L'étude prospective peut cependant situer la période d'observations très antérieures à la réalisation de l'enquête. Ce travail prospectif dans le passé correspond aux études de cohortes historiques.
- Les études cas témoins : le principe de ce type d'enquête consiste à sélectionner un groupe atteint de la maladie étudiée (les cas) et un groupe de sujets indemnes de cette maladie (les témoins). Une recherche, généralement rétrospective, des expositions aux facteurs de risque est effectuée pour chacun des sujets. Ces expositions sont ensuite comparées chez les cas et chez 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 et est appelé Odds-ratio (OR).

■ Les biais

En épidémiologie, le biais se définit comme une erreur systématique qui modifie les résultats des enquêtes. Deux catégories de biais sont identifiées :

- Les biais de sélection : ce terme regroupe tous les biais pouvant conduire à ce que les sujets observés ne constituent pas un groupe représentatif des populations étudiées.
- Les biais de mesure : ils regroupent les erreurs systématiques qui peuvent intervenir dans la mesure des phénomènes observés.

Pesticides et cancers

Constats généraux

Le cancer constitue le risque sanitaire en lien avec les expositions aux pesticides le plus étudié. Parmi les nombreux travaux réalisés sur cette thématique, la revue de la littérature de LEBAILLY en 2007⁶⁷ fait le point sur l'état des connaissances épidémiologiques en milieu professionnel. L'auteur rappelle qu'à l'heure actuelle, le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) a réalisé plusieurs monographies portant spécifiquement sur des pesticides dont celles relatives à :

- L'Arsenic : classé cancérigène certain (groupe 1A)
- Aux applications professionnelles d'insecticides non-arsenicaux, le captafol et dibromure d'éthylène classés cancérigène probables (groupe 2A)
- Dix-huit molécules dont le DDT classées cancérigène possibles (groupe 2B)
- Une quarantaine de pesticides regroupés dans les substances non classifiables du point de vue de leur cancérogénicité (groupe 3)

LEBAILLY souligne cependant que seuls 10% des pesticides commercialisés ont été évalués par le CIRC. Parallèlement, l'expertise collective menée par l'INSERM⁶⁸ en 2008 conclut à une implication potentielle des pesticides dans la quasi-totalité des cancers identifiés en lien avec l'environnement.

En juillet 2009, l'Institut national du cancer (INCA)⁶⁹ dresse un bilan des connaissances sur les risques de cancers et les pesticides.

L'INCA précise que les études épidémiologiques pour la plupart de type cas-témoins, sont principalement menées en milieu agricole et sont majoritairement issues d'Amérique du Nord. Les études européennes, moins nombreuses, proviennent surtout d'Italie et des pays scandinaves.

⁶⁷ Lebailly P., Niez E., Baldi I. : « Données épidémiologiques sur le lien entre cancers et pesticides », *Oncologie*, 2007.

⁶⁸ Afssset : « cancers et environnement », *Avis*, 2 juillet 2009.

⁶⁹ Institut national du cancer : « Risques de cancers et pesticides », *Collection fiches repère, Etat des connaissances en date de Juillet 2009*.

D'après l'INCA, les principaux cancers étudiés en lien avec les expositions de pesticides sont :

- Les cancers hématopoïétiques comprenant les lymphomes malins (Lymphomes non hodgkiniens et lymphomes hodgkiniens), les leucémies et les myélomes multiples : Ils font l'objet du plus grand nombre de travaux chez l'adulte et chez les enfants.
- Les tumeurs cérébrales.
- Les cancers hormonaux dépendant tels que : prostate, sein, ovaires, testicule ...
- Et dans une moindre mesure les cancers du rein, du poumon ou de la thyroïde.

Par ailleurs, les expositions aux pesticides et les cancers de l'enfant font l'objet d'une attention particulière dans de nombreux travaux. La revue de NASTERLAK⁷⁰, en 2007, présente 36 études épidémiologiques spécifiques aux enfants, réalisées entre 1997 et 2006. L'auteur note que de nombreuses analyses suggèrent une augmentation du risque de cancers associé à des expositions aux pesticides : leucémies, lymphomes, neuroblastomes ou cancers du rein.

D'une façon générale, il ressort que l'évaluation des risques de cancers associés à l'exposition de pesticides manque de données toxicologiques et épidémiologiques. Les molécules impliquées dans l'apparition des cancers ne sont pas clairement identifiées et à l'exception des lymphomes non hodgkiniens pour lesquels le lien avec les pesticides a été rapporté dans de nombreux travaux, les études actuelles présentent des résultats contradictoires. Selon LEBAILLY, les principales limites des études épidémiologiques pouvant expliquer ces divergences sont :

- La multiplicité des produits et des sources d'exposition : qualification et quantification incomplète des expositions en population générale mais aussi en milieu agricole (expositions diverses au sein même des exploitations). LEBAILLY souligne la nécessité de prendre en compte dans les études épidémiologiques les différentes taches réalisées et les conditions d'utilisation des produits.
- La diversité des populations exposées : groupes professionnels hétérogènes, saisonniers agricoles...
- Les problèmes de mémorisation des expositions (pour les études de type cas témoins) dont les effets peuvent survenir après plusieurs dizaines d'années.
- Les autres expositions pouvant être impliquées dans l'apparition des cancers notamment chez les agriculteurs : habitudes de vie (déséquilibre alimentaire), expositions à des nuisances chimiques (solvants, hydrocarbures) ou naturelles (virus animaux, mycotoxines)
- Le nombre de cas exposés souvent faibles surtout en population générale

Pour illustrer cette thématique, nous avons réalisé une synthèse bibliographique en retenant 18 études parmi les plus récentes.

⁷⁰ Nasterlack M. : « Pesticides and childhood cancer : an update », *International journal of hygiene and environmental*, 2007.

Études auprès des populations professionnellement exposées

■ Description des études

Parmi les nombreux travaux relatifs à la survenue de cancers associée aux expositions professionnelles aux pesticides, nous avons retenu les études suivantes :

- 4 revues de la littérature dont 1 revue spécifique aux études de type cas-témoins et 1 spécifique aux études de type cohorte.
- 5 études cas-témoins
- 1 étude de cohorte

Les articles sélectionnés ont été publiés entre 2004 et 2009. Huit d'entre eux concernent des populations professionnelles adultes, les deux autres études s'intéressent aux risques de cancers chez les enfants dont les parents sont professionnellement exposés.

■ Effets étudiés

Globalement les travaux portent sur des localisations tumorales spécifiques :

Les cancers hématopoïétiques

Étudiés dans 4 articles (étude cas témoins de ORSI en 2009 en France, revue des études cas témoins de MERHI en 2008, revue des études de cohortes de VAN MAELE-FABRY en 2008 et étude cas témoins de VAN BALEN en 2008 en Espagne).

La plupart des travaux (MERHI, ORSI et VAN BALEN) distinguent dans leurs analyses les différents types et sous types de cancers hématopoïétiques : leucémies (leucémies chroniques, aiguës, lymphoïdes ou myéloïdes), myélomes multiples et lymphomes malins (lymphomes hodgkiniens, lymphomes non hodgkiniens « Tcell » ou « Bcell »)...

La revue de VAN MAELE-FABRY se concentre plus particulièrement sur les leucémies.

Les cancers de la prostate

Pris en compte dans deux revues de la littérature (NDONG en 2009 et MINK en 2008)

Les tumeurs cérébrales

Analysées dans deux études cas témoins (SAMANIC en 2007 aux USA et PROVOST en 2007 en France). L'étude américaine identifie les cas de gliomes et méningiomes alors que l'étude française précise dans son analyse les sous catégories de gliomes et méningiomes (glioblastomes, astrocytomes, neurinomes...).

Les cancers de l'enfant

Traités dans une étude de cohorte (FLOWER en 2004 aux USA) et une étude cas témoins (CHEN 2005 aux USA). Dans la première étude, l'analyse distingue les différentes localisations de tumeurs de l'enfant déclarées au sein de la cohorte (leucémies, lymphomes, tumeurs cérébrales, tumeurs des cellules germinales, néphroblastomes...). La seconde se focalise sur les tumeurs des cellules germinales.

Dans l'ensemble des études cas-témoins retenues, ainsi que dans l'étude de la cohorte relative aux cancers de l'enfant (FLOWER 2004), les analyses reposent uniquement sur les cas incidents de cancers. L'identification des sujets s'effectue principalement à partir des registres de cancers ou des dossiers de suivi hospitaliers.

Les études de cohorte répertoriées dans les revues de la littérature (MINK, NDONG et VAN MAELE-FABRY) traitent à la fois des travaux basés sur la prévalence ou l'incidence et sur la mortalité.

■ Expositions et produits

Les travaux portent sur des populations issues de secteurs professionnels diversifiés (ouvriers agricoles, ouvriers de l'industrie chimique, paysagistes, menuisiers...) mais la majorité d'entre eux se concentre plus particulièrement voir exclusivement sur les populations agricoles (FLOWER, MINK et VAN BALEN). Seule la revue de VAN MAELE-FABRY est spécifique au secteur industriel.

L'estimation des expositions professionnelles aux pesticides est envisagée différemment selon les enquêtes :

Dans les études cas-témoins

Globalement, les données d'exposition dans les études cas-témoins sont issues de questionnaires rétrospectifs sur l'ensemble des parcours professionnels des sujets recrutés. Les estimations les plus sommaires reposent sur le simple intitulé de l'emploi exercé et limitent les niveaux d'exposition aux critères exposés/non exposés (VAN BALEN). La durée d'exposition est néanmoins prise en compte dans la totalité des études retenues et la plupart des enquêtes (CHEN, ORSI, PROVOST et SAMANIC) utilisent un gradient d'exposition incluant la fréquence et/ou l'intensité de l'utilisation des pesticides. L'élaboration d'index d'exposition retenue dans les études de CHEN, PROVOST et de SAMANIC se base sur l'utilisation de matrices emploi-exposition.

Notons également que très peu d'études ciblent leur analyse sur des produits spécifiques (seuls les articles sélectionnés dans la revue de NDONG), ou sur les grandes familles de produits (CHEN et SAMANIC).

Tableau 1 : Etudes en population professionnellement exposée et cancers

AUTEURS ET ANNEE	TITRE	TYPE D'ETUDE	LIEU	POPULATION	DUREE DE L'ETUDE	EFFECTIFS
Orsi 2009	Occupation and lymphoid malignancies: results from a french case contrôle study	Cas-témoins	France	Population professionnelle agricole et non agricole	2000-2004	824 cas de lymphomes malins 752 témoins (Recrutement : dossiers hospitaliers)
Merhi 2008	Occupational exposure to pesticides and risk of hématopoietic cancers: meta-analysis of case control studies	Revue des études de cas-témoins		Population professionnelle agricole et non agricole	Articles entre 1990 et 2005	
Van Maele-Fabry 2008	Risk of leuкеarmia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analys of cohort studies	Revue des études de cohorte		Population professionnelle du secteur industriel	Articles entre 1984 et 2004	
Van Balen 2006	Exposure to non arsenic pesticides in associated with lymphoma among farmers in spain	Cas-témoins	Espagne	Population agricole	1998-2002	587 cas de lymphomes / 628 témoins (Recrutement : dossiers hospitaliers)
Ndong 2009	Pesticides et cancer de la prostate: données épidémiologiques	Revue		Population professionnelle agricole et non agricole	Articles entre 1992 à 2008	
Mink 2008	Pesticides and prostate cancer : a review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information	Revue		Population agricole	Articles entre 1987 à 2006	
Provost 2007	Brain tumors and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France	Cas-témoins	France	Population professionnelle (essentiellement agricole)	1999-2001	221 cas / 442 témoins (identification à partir des cas diagnostiqués et recrutés dans l'étude CEREPHY en Gironde)
Samanic 2007	Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors	Cas-témoins	USA	Population professionnelle	1994-1998	462 gliomes et 195 méningiomes/ 765 témoins (identification des sujets à partir des registres hospitaliers de trois sites américains différents)
Chen 2005	Parental occupational exposure to pesticides and childhood germ-cell tumors	Cas-témoins	USA	Population professionnelle	1993-2001	253 cas/394 témoins (Recrutement à partir d'une base de donnée statistique issue du COG : Cooperative pediatric clinical trials group qui traite plus de 93% des cancers de l'enfant aux Etats-Unis)
Flower 2004	Cancer risk and parental pesticide application in children of HAS participants	Cohorte (HAS)	USA	Population agricole	1993-1997	17357 enfants (Recrutement : Recoupement entre le suivi de la cohorte et les registres américains du cancer)

Source : ORS Bretagne

Tableau 1 : Etudes en population professionnellement exposée et cancers (suite)

AUTEURS ET ANNEE	AGE/SEXE	EFFETS ETUDIÉS	PRODUITS
Orsi 2009	Hommes et femmes de 18 à 75 ans	Cancers lymphoïdes malins : Lymphomes non hodgkiniens (LNH) et hodgkiniens (LH) myélomes multiples et autres syndromes lymphoprolifératifs (dont les leucémies lymphoïdes)	Pesticides non spécifiques (Source: questionnaires)
Merhi 2008	Hommes et femmes	Cancers hématopoiétiques: Leucémies Myélomes multiples Lymphomes	Pesticides non spécifiques
Van Maele- Fabry 2008		Leucémies	Pesticides non spécifiques pesticides spécifiques (organochlorine, chloroacetanilides, triazine, phenoxy herbicide)
Van Balen 2006	Hommes et femmes de plus de 18 ans	LNH LH myélomes multiples	Pesticides non spécifiques (non arsenicaux) (Source: Interviews)
Ndong 2009	Hommes	Cancer de la prostate	Pesticides non spécifiques et pesticides spécifiques
Mink 2008	Hommes	Cancer de la prostate	Pesticides non spécifiques et pesticides spécifiques
Provost 2007	Hommes et femmes de + de 16 ans	Tumeurs du cerveau : gliomes méningiomes neurinomes lymphomes	Pesticides non spécifiques (Source: interview + matrice emploi-exposition)
Samanic 2007	Hommes et femmes de + de 18 ans	Tumeurs du cerveau : gliomes méningiomes	Herbicides insecticides (Sources: questionnaires + matrice emploi-exposition)
Chen 2005	Enfants de parents professionnellement exposés de moins de 15 ans	Cancers de l'enfant tumeurs des cellules germinales	Insecticides herbicides fongicides (Sources: questionnaires + matrices emploi-exposition. Périodes d'exposition : avant conception, pendant la grossesse et postnatale)
Flower 2004	Enfants de parents professionnellement exposés	Cancers de l'enfant jusqu'à l'âge de 19 ans.	Pesticides spécifiques (Source: questionnaires; Période d'exposition: exposition paternelle avant conception)

Source : ORS Bretagne

Tableau 1 : Etudes en population professionnellement exposée et cancers (suite)

AUTEURS ET ANNEE	CONCLUSIONS
Orsi 2009	<p>Le statut d'agriculteur est significativement associé à la survenue de LNH OR=1,4 (CI=1,0-2,0). Les expositions agricoles aux pesticides sont significativement associées aux cas de lymphomes malins: OR=1,6 (CI=1,1-2,2) dont les cas de LNH: OR=1,8 (CI=1,2-2,7) et ceux de LH: OR=2,2 (CI=1,0-4,7)</p> <p>Les associations sont renforcées pour des expositions fréquentes (au moins une fois par semaine)</p>
Merhi 2008	<p>Augmentation du risque de cancer hématopoïétique associé aux expositions professionnelles de pesticide: OR=1,3 (CI=1,2-1,5). Par type de cancer: LNH OR=1,35 (CI=1,2-1,5), leucémie OR=1,35 (CI=0,9-2), myélomes multiples OR=1,16 (CI=0,99-1,36)</p> <p>Risque plus prononcé : en Europe par rapport aux autres pays occidentaux (augmentation du risque par un facteur de 1,55 (CI=1,21-1,99); pour les expositions supérieures à 10 ans et la survenue de cancers Hémato (facteur de 2,18; CI=1,43-3,35) ou de LNH (facteur de 1,65 ; CI=1,08-2,51) pour les sous types de syndromes myéloplasiques (facteur de 2,97 ; CI=1,67-5,31)</p>
Van maele Fabry 2008	<p>A partir des études retenues, les auteurs concluent à une augmentation du risque de leucémies associé aux expositions professionnelles aux pesticides : OR=1,43 (CI=1,05-1,94). Pour les leucémies myéloïdes : OR=6,99 (CI=1,96-24,90)</p> <p>Augmentation de risque pour tous les groupes de pesticides mais le seul résultat significatif concerne le phenoxy herbicide contaminés par dioxine et furane</p>
Van Balen 2006	<p>Le métier d'agriculteur ne présente pas de risque supplémentaire de lymphome par rapport à d'autres professions. Cependant au sein des agriculteurs, les expositions aux pesticides non arsenicaux (carbamates, organophosphates, triazines, phenoxy herbicides, chlorophenols...) conduiraient à un risque accru de lymphomes : OR=1,8 (CI=1,1-2,9). Ce risque est particulièrement prononcé pour ceux travaillant exclusivement dans un type d'exploitation : cultures ou élevages (OR=2,8) CI=1,3-5,8) et pour les expositions supérieures à 9 ans (OR=2,4) CI=1,2-2,8).</p>
Ndong 2009	<p>Les populations agricoles présenteraient un excès de risque de cancer de la prostate par rapport à la population générale. Cependant le lien avec les pesticides n'est pas encore formellement démontré.</p> <p>Très peu de produits impliqués dans la survenue de cancer de la prostate ont pu être identifiés.</p>
Mink 2008	<p>L'existence d'un lien entre pesticide et cancer n'est pas prouvé mais ne peut être exclu.</p> <p>Aucun pesticide spécifique n'est identifié.</p>
Provost 2007	<p>Augmentation significative du risque de tumeurs cérébrales pour les plus fortes expositions: OR= 2,16 (CI=1,10-4,23). Ce risque est accru pour les cas de gliomes OR =3,21 (CI=1,13-9,11).</p> <p>Aucune association entre le lieu de résidence et la survenue de tumeurs cérébrales ne ressort de l'analyse</p> <p>Augmentation de risque de tumeurs cérébrales chez les personnes ayant mentionné des expositions domestiques par le traitement des plantes d'intérieur : OR=2,24 (CI=1,16-4,3)</p>
Samanic 2007	<p>Aucune corrélation significative entre les expositions aux herbicides et/ou insecticides et la survenue de gliomes chez les hommes et chez les femmes.</p> <p>De même pas d'association avec les méningiomes sauf pour les femmes professionnellement exposées aux herbicides</p>
Chen 2005	<p>Pas de relation significative entre les expositions professionnelles parentales (paternelles et/ou maternelles) et la survenue de cancer des cellules germinales dans leur descendance féminine et masculine ceci quelle que soit la période d'exposition prise en compte (avant la conception, pendant la grossesse ou post natale).</p> <p>L'analyse des tumeurs par type histologique et par âge ne révèle aucune association significative avec les expositions parentales aux pesticides.</p>
Flower 2004	<p>Expositions parentales aux pesticides agricoles augmentent le risque de cancer des enfants par rapport à la population générale SIR= 1,36 (CI=1,03-1,79). Associations les plus prononcées pour les lymphomes en particulier les LH : SIR=2,56 (CI=1,06-6,14).</p> <p>Pas d'association significative avec la survenue de cancer des enfants et les expositions maternelles. Expositions paternelles semblent être les plus influentes en particulier avant la conception.</p> <p>Le non usage de gants de protection par les pères augmente le risque de cancer chez leurs enfants : SIR=1,98 (CI=1,05-3,76)</p>

Source : ORS Bretagne

Tableau 1 : Etudes en population professionnellement exposée et cancers (suite)

AUTEURS ET ANNEE	BIAIS EVOQUES PAR L'AUTEUR
Orsi 2009	Biais de mémoire
Merhi 2008	La principale limite de la méta-analyse concerne le manque données relatives à : - la caractérisation des expositions, - les facteurs de confusion (prédispositions génétiques, habitudes de vie, immunodépression...)
Van maele Fabry 2008	Caractérisation des expositions (précisions sur les ingrédients actifs et autres expositions) et des facteurs de confusion insuffisante Effectifs limités
Van Balen 2006	Caractérisation des expositions insuffisante
Ndong 2009	Evaluation des expositions approximatives : - manque de données quantitatives et qualitatives, - susceptibilité génétique non prise en compte
Mink 2008	Possibilité d'erreurs de classification des expositions (biais de mémoire inhérent aux études de cas témoins) Facteurs de confusion : - peu d'études prennent en compte les facteurs de confusion autres que celui de l'âge, - d'autres facteurs sont également susceptibles de jouer un rôle dans le développement de cancer de la prostate (alimentation riche en calcium, insuffisance en vitamine D)
Provost 2007	Caractérisation des expositions insuffisante : pas d'information sur des pesticides spécifiques (nombreux produits), biais de mémoire des participants, autres expositions possible
Samanic 2007	Biais de mémoire Effectifs limités dans certaines analyses Facteurs de confusion : dans certains métiers dont celui d'agriculteurs (virus, solvants...) Expositions domestiques non prises en compte
Chen 2005	Biais de sélection Biais de mémoire Effectifs limités pour certaines analyses : types histologiques
Flower 2004	Effectifs limités pour certaines analyses Facteurs de confusion non identifiés Caractérisation des expositions incomplète: les périodes critiques d'exposition, en particulier maternelle, sont approximatives

Source : ORS Bretagne

Dans les études de cohorte

La revue de VAN MAELE-FABRY, spécifique aux études de cohorte, présente des travaux pour lesquels les méthodes d'évaluation des expositions professionnelles se basent sur l'intitulé de l'emploi et/ou sur l'autoévaluation des sujets à partir de questionnaires. La plupart des données se limite à des aspects qualitatifs approximatifs sans prise en compte de la durée ou de l'intensité des expositions éventuelles. L'auteur note toutefois que les études récentes tendent vers une évaluation plus précise des expositions notamment par l'utilisation de matrices emplois-expositions ou par le recours à des biomarqueurs.

La cohorte prospective américaine HAS (Agricultural Health Study) mise en place en 1993, regroupe près de 90000 personnes (exploitants agricoles, applicateurs de pesticides et conjoints)⁷¹. Elle permet le recueil d'informations détaillées sur les pesticides employés par chaque participant à l'aide de questionnaires. Une cinquantaine de pesticides spécifiques différents ont ainsi été étudiés intégrant dans leur analyse les notions d'intensité, de fréquence et de durée d'utilisation. Depuis 2002, de nombreuses publications issues de la cohorte HAS dont celle de FLOWER en 2004, alimentent les données épidémiologiques disponibles et constituent ainsi une source majeure de référence dans les revues de la littérature sélectionnées dans notre analyse (MINK, NDONG, VAN MAELE-FABRY).

Dans le cas particulier de l'étude des cancers de l'enfant, CHEN et FLOWER prennent en compte les expositions parentales et identifient des périodes d'expositions spécifiques : avant la conception (CHEN, FLOWER), pendant la grossesse et/ou pendant l'enfance (CHEN).

■ Mécanismes physiopathologiques évoqués

L'ensemble des auteurs s'accorde sur le fait que l'étiologie des cancers et l'influence des facteurs environnementaux, dont les expositions aux pesticides, sont très peu connus.

VAN MAELE-FABRY rappelle que les études épidémiologiques et expérimentales suggèrent la possibilité que des effets génotoxiques (alachlore, heptachlore) ou immunotoxiques (atrazine) de certains pesticides soient impliqués dans le développement de leucémies. Les organophosphates provoqueraient un dysfonctionnement immunitaire pouvant altérer l'activité lymphocytaire (inhibition de l'activité enzymatique de l'acétylcholine esterase).

Dans le cas particulier du cancer de la prostate, NDONG note que peu d'études expérimentales confirment la plausibilité biologique d'une association entre l'exposition aux pesticides et la survenue de cancer de la prostate. Outre les mécanismes cancérigènes évoqués dans ces études, l'auteur souligne le rôle potentiel des pesticides en tant que perturbateur endocrinien en particulier sur le système hormonal stéroïdien, oestrogène ou androgène. Il précise que l'hypothèse d'une perturbation hormonale induisant le développement de cancer de la prostate peut interférer à différentes étapes de la vie (vie foetale, périnatale, puberté ou adulte).

⁷¹ Institut national du cancer : « Risques de cancers et pesticides », Collection fiches repère, Etat des connaissances en date de Juillet 2009.

■ Résultats et problèmes méthodologiques

■ Résultats

À l'exception des cancers de type hématologiques, les associations entre l'exposition professionnelle aux pesticides et cancers apparaissent souvent contradictoires pour une même pathologie :

Cancers hématopoïétiques

D'après la méta-analyse réalisée par MERHI, les expositions professionnelles aux pesticides semblent être un facteur de risque dans la survenue de cancers hématopoïétiques. À partir des études réalisées sur ce sujet, l'auteur conclut à une augmentation de l'ordre de 30%. Les estimations se révèlent plus prononcées en Europe par rapport aux autres pays occidentaux. Selon l'auteur, cet écart serait dû aux différentes pratiques d'utilisation entre les régions notamment en termes de produits, de modalités d'application ou d'équipement de protection.

Les analyses par localisations indiquent des associations en particulier avec :

- Les lymphomes malins : les expositions aux pesticides seraient associées à une augmentation de risque de survenue de lymphomes malins variant de 60% (ORSI) à 80% (VAN BALEN). Les travaux réalisés par ORSI et MERHI mettent en évidence un risque accru statistiquement significatif uniquement pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH).
- Les leucémies : l'étude réalisée par VAN MAELE-FARBY conclut à une augmentation de 43%. Ce risque serait particulièrement prononcé pour les leucémies de type myéloïde (MERHI et VAN MAELE-FABRY)

De plus, les analyses réalisées par ORSI, MERHI et VAN BALEN indiquent que les augmentations de risques observées seraient plus importantes pour des expositions fréquentes (au moins une fois par semaine) ou de longue durée (supérieures à 9/10 ans)

Bien que les résultats établissent un lien entre les expositions professionnelles aux pesticides et la survenue des cancers hématopoïétiques, la majorité des études n'identifie pas de produits ou de famille de pesticides précis. Cependant, dans les revues de la littérature réalisée par MERHI et VAN MAELE-FABRY, les auteurs rappellent que les travaux issus de la cohorte HAS ont mis en évidence certaines associations telles que :

- L'alachlore et le diazinon avec les leucémies
- Le lindane et le chlordane/heptachlore avec les LNH et leucémies
- Le phénoxy herbicide et LNH...

Les auteurs soulignent néanmoins que certaines études antérieures vont à l'encontre de ces résultats et que les données actuelles demeurent insuffisantes pour conclure avec certitude du lien entre les cancers hématopoïétiques et les expositions professionnelles aux pesticides.

Cancers de la prostate

Les revues de la littérature réalisées par MINK et NDONG, rappellent que de nombreuses études épidémiologiques mentionnent un excès de risque de cancer de la prostate dans les populations professionnelles utilisatrices de pesticides (agricoles et non agricoles) par rapport à la population générale. Cependant le lien avec les pesticides n'est pas encore formellement démontré, les études présentent des résultats contradictoires et peu de produits impliqués dans la survenue de cancer de la prostate ont pu être identifiés. Dans le cadre de la cohorte HAS, plusieurs produits ont été mis en cause dont l'alachlore, les pesticides chlorés ou encore le bromure de méthyle. Certaines de ces associations n'apparaissent que chez les sujets présentant des antécédents familiaux de cancers de la prostate. Selon NDONG, ces données témoigneraient d'une susceptibilité génétique individuelle impliquée dans le métabolisme de certains xénobiotiques.

Tumeurs cérébrales

L'étude menée par SAMANIC n'indique aucun lien significatif entre les expositions aux pesticides (herbicides et/ou insecticides) et la survenue de gliomes chez les hommes ou chez les femmes. En revanche, les femmes professionnellement exposées aux herbicides présentent un risque accru de survenue de méningiomes : OR=2,4 (1,4-4,3). Ce risque est renforcé pour les niveaux d'expositions les plus élevés et pour les expositions de longue durée. À l'inverse les résultats issus de l'étude française (PROVOST) montrent une augmentation significative du risque de tumeurs cérébrales, hommes et femmes confondus, pour les plus fortes expositions: OR= 2,16 (CI=1,10-4,23) et en particulier pour les cas de gliomes OR =3,21 (CI=1,13-9,11).

Cancers de l'enfant

Selon l'étude de FLOWER menée au sein de la cohorte HAS, les expositions agricoles parentales aux pesticides augmenteraient le risque de cancers des enfants (tous types confondus) par rapport à la population générale SIR= 1,36 (CI=1,03-1,79). Bien que l'analyse par localisation révèle un risque accru pour la quasi-totalité des tumeurs considérées, les seules associations significatives concernent les lymphomes et plus particulièrement les lymphomes hodgkinien : respectivement SIR (standardized incidence ratio)= 2,18 (CI=1,13-4,19) et SIR=2,56 (CI=1,06-6,14). L'étude suggère que les expositions paternelles semblent être les plus influentes en particulier lors des périodes de préconception alors que les résultats relatifs aux expositions maternelles n'indiquent pas d'association significative avec la survenue de cancers des enfants. L'étude montre également que le non-usage de gants de protection des pères augmente le risque de cancer de leurs enfants : SIR=1,98 (CI=1,05-3,76)

Dans l'étude réalisée par CHEN, les résultats n'indiquent pas de relation significative entre les expositions professionnelles parentales et la survenue de cancer des cellules germinales dans leur descendance (féminine et masculine) ceci quelle que soit la période d'exposition prise en compte (avant la conception, pendant la grossesse ou post natale). L'analyse détaillée des tumeurs par type histologique (cancers des ovaires, tumeurs du sac vitellin, tératomes immatures) et par âge des enfants ne révèle aucune association significative avec les expositions parentales aux pesticides.

■ **Problèmes méthodologiques**

Les études retenues sont confrontées à des difficultés méthodologiques communes :

Au niveau de la caractérisation des expositions

Pour l'ensemble des études retenues, la caractérisation des expositions constitue une difficulté méthodologique majeure et demeure incomplète notamment en termes :

- De données qualitatives et quantitatives des produits utilisés,
- De modalités d'application,
- De périodes et de durées d'exposition,
- D'éventuelles expositions autres que professionnelles...

Ces imprécisions persistent quelle que soit la stratégie d'estimation envisagée :

- L'autoévaluation des expositions, rencontrée à la fois dans les études cas-témoins et de cohorte, est principalement limitée par les biais de mémoire.
- Le recours à l'élaboration d'index d'exposition ou de matrice emploi-exposition comporte également ses propres limites. Dans l'étude de PROVOST, l'auteur précise que l'index utilisé ne prend pas en compte les différentes classes de pesticides, dont les caractéristiques sont variables (en termes de formule, de volatilité, d'imprégnation...), ainsi que les conditions de traitement (équipements utilisés, protections mises en œuvre...).

Au niveau des biais de sélection

Les biais de sélection évoqués par les auteurs sont principalement en lien avec :

- La taille des échantillons. Bien que l'ensemble des études se base sur des effectifs conséquents, les analyses détaillées par type de produit ou par type histologique de cancers peuvent considérablement réduire le nombre de sujets et ainsi limiter la puissance statistique des tests réalisés.
- La diversité histologique des cancers en particulier dans les cas de leucémies. Dans la revue de la littérature menée par VAN MAELE-FABRY, l'auteur souligne la nécessité d'effectuer des analyses précisant le type de leucémies impliqué.
- Les modalités de diagnostic : L'intensité des campagnes de dépistage et/ou la sensibilité du diagnostic entre les populations peuvent influencer le nombre de cas recensés (MINK et NDONG)
- Le manque de contrôle des facteurs de confusion : les auteurs rappellent l'existence de certains facteurs pouvant influencer la survenue des cancers : âge, habitude de vie, antécédents familiaux, susceptibilité génétique, immunodépression, ou encore expositions professionnelles autres que les pesticides (chimiques, agents biologiques...). Pour la plupart d'entre eux leur identification est insuffisante pour pouvoir être évalués.

Études auprès de la population générale

■ Description des études

Pour illustrer ce thème, nous avons sélectionné 8 études cas témoins (publiées entre 2005 et 2009) dont trois études relatives à la population générale adulte et 5 études spécifiques aux enfants.

■ Effets étudiés

Cancers de l'adulte

Les études retenues se concentrent sur les cancers de types hématopoïétiques et hormonaux dépendants :

Les lymphomes non hodgkiniens : étudiés dans deux travaux américains en milieu urbain (COLT en 2006 et HARTGE en 2005). Ces études correspondent à la même enquête réalisée sur un échantillon de populations (cas-témoins) réparti dans quatre grandes villes des Etats-Unis. Ces études se différencient uniquement au niveau de la famille de pesticide prise en compte dans leur analyse.

Le Cancer du sein est traité dans une étude américaine au niveau de la ville de New York (TEITELBAUM en 2007)

Cancers de l'enfant

Deux études portent sur l'ensemble des cancers de l'enfant. Elles étudient à la fois tous les cancers confondus et les cancers par type histologique : leucémies, LNH, tumeurs du système nerveux central, cancers des cellules germinales...(CARROZA en 2009 et REYNOLDS en 2005 aux Etats-Unis)

Les autres études se concentrent uniquement sur des cancers spécifiques ou des groupes de cancers spécifiques : les cancers hématopoïétiques tels que leucémies ou LNH (RUDANT en 2008 en France) et les leucémies aiguës (MENÉGAUX en 2006 en France), ainsi que les néphroblastomes (COONEY en 2007 aux Etats-Unis).

■ Expositions et produits

La totalité des études sélectionnées est de type cas-témoins cependant, les méthodologies envisagées pour évaluer les expositions varient selon les travaux :

- L'autoévaluation par questionnaire (ou interview) constitue la principale approche retenue (RUDANT en 2008, TEITELBAUM en 2007, COONEY en 2007, MENEGAUX en 2006, COLT en 2006 et, HARTGE en 2005). Dans les travaux de HARTGE et COLT, ces estimations sont complétées par des prélèvements environnementaux dans les habitations (analyses de poussières dans les habitations pour lesquelles les revêtements des sols sont identiques depuis plus de 5 ans). À l'exception des études de RUDANT et MENEGAUX, les enquêtes, intègrent dans leur analyse des paramètres d'intensité d'exposition tels que : le nombre cumulé de traitements effectués sur plusieurs dizaines d'années (COLT, COONEY et HARTGE) ou la diversité des produits utilisés (TEITELBAUM).
- L'évaluation en fonction de la proximité du lieu de résidence à des zones agricoles est utilisée dans deux études américaines (CARROZA en 2009 et REYNOLDS en 2005). Cette approche correspond à un recoupement entre l'adresse des habitations au moment de la grossesse et les caractéristiques agricoles avoisinantes. Dans l'étude menée par REYNOLDS, ces caractéristiques reposent sur les quantités de produits appliqués pour lesquels un potentiel toxicologique (génomotoxique, carcinogène...) a été retenu. Pour chaque adresse est attribué un index d'exposition prenant en compte ces estimations dans un périmètre de 0,5 miles. Dans l'étude de CARROZA au Texas, les niveaux d'exposition (Faible, moyen, élevé) se basent sur un index d'exposition estimé uniquement en fonction de la distance et de la superficie des cultures avoisinantes.

A noter que dans les études spécifiques aux cancers de l'enfant, les expositions sont évaluées selon :

- La période d'exposition : 1 mois avant conception (COONEY), pendant la grossesse (CARROZA, COONEY, MENEGAUX et REYNOLDS), pendant l'enfance jusqu'au diagnostic (COONEY, MENEGAUX).
- Le parent considéré : exposition maternelle et paternelle (RUDANT) ou maternelle exclusivement (MENEGAUX)

À l'exception de l'étude de CARROZA, l'ensemble des travaux cible leur analyse sur des familles de pesticides ou dans une moindre mesure sur des produits spécifiques. Les produits sont principalement répertoriés en fonction de leurs usages (insecticides d'intérieur, produits de jardinage, traitement anti-poux...)

Tableau 2 : Etudes en population générale et cancers

AUTEURS ET ANNEE	TITRE	TYPE D'ETUDE	LIEU	POPULATION	DUREE DE L'ETUDE	EFFECTIFS
Colt 2006	Residential insecticide use and risk of Non-Hodgkin's Lymphoma	Cas-témoins	USA (4 villes de 4 états différents)	Population urbaine	1998-2000	1321 cas / 1057 témoins (Recrutement: registres de surveillance épidémiologique)
Hartge 2005	Residential herbicide use and risk of Non-Hodgkin Lymphoma	Cas-témoins	USA (4 villes de 4 états différents)	Population urbaine	1998-2000	1321 cas / 1057 témoins (Recrutement: registres de surveillance épidémiologique)
Teitelbaum 2007	Reported residential pesticide use and breast cancer risk on long island, New York	Cas-témoins	USA (New York)	Population urbaine	1996 -1997	1508 cas / 1556 témoins (Recrutement: registre des cancers du sein de l'étude LIBCSP -Long Island Breast Cancer Study Project-)
Rudant 2008	Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE)	Cas-témoins	France	Population générale	2003-2004	764 leucémies, 130 LH et 166 LNH / 1681 témoins (Recrutement: registre de l'étude ESCALE sur les cancers de l'enfant)
Ménégaux 2006	Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukemia	Cas-témoins	France (Lyon, Nancy, Paris et Lille)	Population générale	1995-1997	280 cas / 288 témoins (Recrutement: dossiers hospitaliers issus de quatre établissements différents)
Reynolds 2005	Agricultural pesticide use and childhood cancer in california	Cas-témoins	USA (Californie)	Population rurale (Résident à proximité d'exploitation agricole)	1990 - 1997	2189 cas / 4335 témoins (Recrutement: registre des cancers)
Carroza 2009	Agricultural pesticides and childhood cancers	Cas-témoins	USA (Texas)	Population rurale (Résident à proximité d'exploitation agricole)	1990-1998	1778 cas / 1802 témoins (Recrutement: registre TCR -Texas Cancer Registry-)
Cooney 2007	Household pesticides and risk of Wilms tumor	Cas-témoins	USA	Population générale	1999-2002	523cas/517 témoins (Recrutement: registre de l'étude NWTS - National Wilms Tumore study)

Source : ORS Bretagne

Tableau 2 : Etudes en population générale et cancers (suite)

AUTEURS ET ANNEE	AGE/SEXE	EFFETS ETUDIES	PRODUITS
Colt 2006	Hommes et femmes de 20 à 74 ans	LNH	Insecticides spécifiques (Source: questionnaires, prélèvements environnementaux)
Hartge 2005	Hommes et femmes de 20 à 74 ans	LNH	Herbicides non spécifiques (Source: questionnaires) et herbicides spécifiques (Source: prélèvements environnementaux)
Teitelbaum 2007	Femmes adultes	Cancer du sein	Pesticides non spécifiques (Source: questionnaires)
Rudant 2008	Enfants de moins de 15 ans	Cancers hématopoiétiques: leucémies aigues LH, LNH	Insecticides herbicides fongicides (Source : questionnaires ; Période d'exposition: estimation des expositions maternelles et paternelles durant la grossesse et estimation des expositions paternelles avant conception)
Ménégaux 2006	Enfants de moins de 15 ans	Leucémies aigues	Pesticides spécifiques (Source : questionnaires, Période d'exposition : de la grossesse jusqu'au diagnostic)
Reynolds 2005	Enfants de moins de 5 ans	Tous cancers, leucémies et tumeurs du système nerveux central	Pesticides spécifiques et pesticides toxiques probable/possible (cancérogène, génotoxique...) (Source: suivi annuel des applications agricoles de pesticides du département californien; Période d'exposition: grossesse)
Carroza 2009	Enfants de moins de 8 ans	Tous cancers, tumeurs des cellules germinales, LNH (lymphome de Burkitt)	Pesticides non spécifiques (Source: index d'exposition en fonction de la superficie et de la distance des cultures avoisinantes; Période d'exposition : grossesse)
Cooney 2007	Enfants de moins de 16 ans	Néphroblastome (Tumeur de Wilms)	Pesticides non spécifiques et familles de pesticides (Source: questionnaires, Période d'exposition : avant conception, grossesse, naissance)

Source : ORS Bretagne

Tableau 2 : Etudes en population générale et cancers (suite)

AUTEURS ET ANNEE	CONCLUSIONS
Colt 2006	<p>Élévation de risque de LNH chez les personnes ayant déclaré avoir réalisé à leur domicile des traitements anti termites : OR=1,3 (CI=1,0-1,6).</p> <p>Dans les domiciles pour lesquels 5 traitements (ou plus) contre les termites ont été réalisés, l'élévation du risque de LNH est plus importante mais non significative : OR=1,5 (CI=0,9-2,6)</p> <p>Analyses environnementales mettent en évidence une corrélation entre les niveaux de résidus de chlordane mesurés et la survenue de LNH.</p> <p>Les analyses ne montrent pas d'association pour les autres types d'insecticides quelles que soient les intensités d'expositions estimées (résultat contradictoire avec des études antérieures en milieu agricole)</p>
Hartge 2005	<p>Les expositions domestiques aux herbicides (moins importantes que celles observées en milieu agricole) ne semblent pas jouer un rôle dans la survenue de LNH en population générale</p>
Teitelbaum 2007	<p>Élévation du risque de cancer du sein de 30% chez femmes ayant déclaré les plus fortes expositions en particulier celles liées à des activités de jardinage.</p> <p>Pas d'association avec les traitements insecticides déclarés (anti-poux, anti-moustiques, anti-tiques...)</p>
Rudant 2008	<p>Association positive entre les expositions maternelles aux pesticides durant la grossesse et dans une moindre mesure les expositions paternelles et la survenue de leucémies aiguës et LNH.</p> <p>L'analyse détaillée par sous type de lymphome précise que l'exposition maternelle aux insecticides durant la grossesse augmenterait le risque de leucémie entre 2,2 et 2,3 selon le type de leucémies, de 2,7 pour les lymphomes non hodgkinien de type lymphomes de burkitt et de 4,1 certains lymphomes hodgkinien (de type "mixed-cell").</p>
Ménégaux 2006	<p>Associations entre la survenue de leucémie aiguë et l'exposition aux insecticides utilisés dans la maison, dans le jardin ou dans les traitements anti-poux.</p> <p>Risque accru pour des expositions aux insecticides ménagers pendant la grossesse ou l'enfance : respectivement OR=1,8 (CI=1,2-2,8) et OR=1,7 (CI=1,1-2,4)</p>
Reynolds 2005	<p>Pas de risque accru significatif de cancer des enfants pour les mères résidant à proximité de zones d'application de pesticides.</p> <p>Seules les zones de fortes expositions en metam sodium et en Dicofol sont associées à un risque accru de leucémie: Respectivement OR=2,05 (CI=1,01-4,17) et OR=1,83 (CI=1,05-3,22)</p>
Carroza 2009	<p>Pas d'association entre la proximité de zones agricoles et la survenue chez les enfants de cancers: tous types confondus et par sous types. Aucune association significative même pour les zones considérées les plus exposées.</p> <p>Augmentation de risque non significative pour LNH, Lymphome de Burkitt, ou tumeurs des cellules germinales : respectivement : OR=1,5 (CI=0,4-5,5) et OR=1,6 (CI=0,7-3,2)</p>
Cooney 2007	<p>Association entre l'utilisation d'insecticides domestiques et la survenue de tumeurs de Wilms. Une utilisation régulière d'insecticide dans le logement doublerait le risque de cancer de Wilms chez les enfants: 1 fois par mois OR=2,2 (CI=1,1-4,4); 1 fois tous les 7/12 mois OR=2,1 (CI=1,1-3,8).</p> <p>Aucune association ne ressort pour les autres types de pesticides.</p>

Source : ORS Bretagne

Tableau 2 : Etudes en population générale et cancers (suite)

AUTEURS ET ANNEE	BIAIS EVOQUES PAR L'AUTEUR
Colt 2006	Biais de mémoire Erreurs de classification des expositions (non prise en compte des expositions alimentaires et autres) Effectif des prélèvements biologiques limité (100 cas/100 témoins) Les cas de décès ne sont pas pris en compte Biais de sélection
Hartge 2005	Les cas de décès ne sont pas pris en compte Biais de sélection Erreurs de classification des expositions : biais de mémoire ou erreurs des mesures environnementales
Teitelbaum 2007	Estimation des expositions approximatives: absence de mesures biologiques d'exposition pas de pesticide spécifique identifié pas d'info sur les expositions par rapport à des périodes critiques pour les femmes biais de mémoire
Rudant 2008	Biais de mémoire Estimation des expositions incomplète: Pas d'information relative à des produits spécifiques, aux modes d'utilisation, les fréquences d'utilisation; autres sources d'expositions possibles non répertoriées.
Ménégaux 2006	Biais de mémoire Biais de sélection
Reynolds 2005	Effectifs des sujets en zones exposées limités. Expositions approximatives: Hypothèse que le lieu de naissance permet d'estimer à lui seul les expositions environnementales pour toute la grossesse Autres expositions possibles (domestiques et autres que dans la zone du lieu de résidence) Les estimations ne prennent pas en compte les modes d'application, les conditions météorologiques (les vents).... Les distances retenues par rapport aux cultures avoisinantes sont arbitraires Pas de mesures biologiques ou écologiques
Carroza 2009	Effectifs limités dans les analyses de certains sous types de cancers (cellules germinales) Caractérisation des expositions limitée Pas de précision sur le type de culture, pas de pesticides spécifiques Hypothèse que le lieu de naissance permet d'estimer à lui seul les expositions environnementales pour toute la grossesse Non prise en compte des autres expositions Exclusions des autres périodes d'exposition: avant la conception ou pendant l'enfance. Facteurs de confusion peu développés
Cooney 2007	Biais de mémoire Expositions incomplètes : pas d'information sur les modes d'application des produits et de mesures de protection lors de leur utilisation pas d'information sur les expositions paternelles ou sur les autres expositions éventuelles

Source : ORS Bretagne

■ Résultats et problèmes méthodologiques

■ Résultats

Pour les cancers de l'adulte

Les analyses effectuées par HARTGE en 2005 ne montrent pas d'augmentation de risque de lymphomes non hodgkiniens (LNH) chez les personnes exposées aux herbicides même pour les expositions les plus élevées (estimées à la fois à partir des questionnaires ou des prélèvements environnementaux). À l'inverse, les données spécifiques aux insecticides, issues de l'étude de COLT en 2006, indiquent une élévation de risque de LNH de 30% (OR=1,3 ; CI=1,0-1,6) à 50% (OR=1,5 ; CI=0,9-2,6) chez les personnes ayant déclaré avoir réalisé à leur domicile des traitements contre les termites, l'élévation de risque la plus élevée correspondant au plus grand nombre de traitements déclarés (supérieur ou égal à 5). Les analyses environnementales confirment ces résultats et mettent en évidence une corrélation entre les niveaux de résidus de chlordane (termiticide) et la survenue de LNH. Pour chacun de ces résultats, les auteurs précisent que les études antérieures font part de résultats contradictoires.

L'enquête réalisée en 2007 par TEITELBAUM conclut à une élévation du risque de cancer du sein de 30% chez les femmes ayant déclaré les plus fortes expositions à des pesticides à usage domestique en particulier ceux liés à des activités de jardinage. Par ailleurs, aucune association avec les traitements insecticides (anti-poux, anti-moustiques, tiques...) n'est mise en évidence.

Pour les cancers de l'enfant

Les études françaises (MENEGAUX et RUDANT) suggèrent une plus grande susceptibilité des enfants aux expositions de pesticides à usage domestique en particulier pour des expositions maternelles pendant la grossesse :

L'étude menée par MENEGAUX en 2006 montre une association positive entre la survenue de leucémie aigue et l'exposition maternelle aux insecticides utilisés à l'intérieur des maisons pendant la grossesse et pendant l'enfance : respectivement OR=1,8 (CI=1,2-2,8) et OR=1,7 (CI=1,1-2,4). Le recours à des shampooings anti-poux apparaît également associé aux cas de leucémie aigue OR= 1,9 (CI=1,1-3,2). Une augmentation de risque est également observée avec des utilisations pendant l'enfance d'insecticides et de fongicides employés pour l'entretien des jardins. En revanche, aucun lien n'est mis en évidence pour les expositions aux herbicides.

En 2008, les résultats de l'enquête présentés par RUDANT vont dans le même sens. Ils suggèrent un lien entre la survenue de leucémies aiguës et lymphomes non hodgkinien et les expositions parentales aux pesticides durant la grossesse. Cette augmentation de risque est particulièrement marquée pour les expositions maternelles et pour les lymphomes non hodgkinien de type lymphomes de Burkitt et certains lymphomes hodgkinien de type mixed-cell, respectivement, OR=2,7 (CI=1,6-4,5), OR=4,1 (CI=1,4-11,8). Toutefois, l'auteur rappelle que certaines infections virales peuvent être impliquées dans la genèse des lymphomes (Epstein-Barr par exemple), et qu'une susceptibilité individuelle à ces virus peut influencer les résultats observés.

MENEGAUX et RUDANT précisent que leurs conclusions demeurent néanmoins incertaines et qu'aucun produit spécifique ne peut être incriminé.

Dans les travaux de REYNOLDS et de CARROZA, les analyses de l'incidence globale de cancers de l'enfant, tous types confondus, n'indiquent pas d'associations significatives avec la proximité de zones agricoles. Cependant, une analyse plus fine suggère une association entre l'exposition maternelle lors de la grossesse et la survenue de certains cancers. Les résultats présentés par Reynolds, montrent un risque accru de leucémie chez les enfants des mères résidant dans les zones les plus exposées en metam-sodium (carbamate dérivé de l'acide dithiocarbamique) et en Dicofol, respectivement $OR=2,05$ ($CI=1,01-4,17$) et $OR=1,83$ ($CI=1,05-3,22$). De même, l'étude de cas menée par CARROZA, suggère une augmentation de risque entre 50% et 60% de LNH, de lymphome de Burkitt, ou de tumeurs des cellules germinales cependant ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs : respectivement $OR=1,5$ ($CI = 0,6-3,7$), $OR = 1,5$ ($CI = 0,4 - 5,5$) et $OR = 1,6$ ($CI = 0,7 - 3,2$).

Dans l'étude menée par COONEY en 2007, les résultats mettent en évidence un lien entre les insecticides domestiques et la survenue de cancers du rein quelle que soit la période d'exposition (du mois précédant la grossesse jusqu'à l'enfance). Une utilisation régulière d'insecticide dans le logement doublerait le risque de tumeur de Wilms chez les enfants: 1 fois par mois $OR=2,2$ ($CI=1,1-4,4$); 1 fois tous les 7/12 mois $OR=2,1$ ($CI=1,1-3,8$). Aucune association statistiquement significative ne ressort pour les autres types de pesticides.

■ **Problèmes méthodologiques**

De même que précédemment, les principales difficultés concernent la caractérisation des expositions et les biais inhérents aux études cas-témoins dont les biais de mémoire et les biais de sélection.

Estimation approximative des expositions

L'identification des produits se limite généralement aux catégories d'usage ou aux grandes familles de produits (herbicides, insecticides, fongicides...). Très peu d'études ciblent leur analyse sur des pesticides spécifiques.

La caractérisation des expositions intégrant des notions d'intensité, est peu développée et incomplète. Aucune donnée relative aux modalités d'application n'est précisée (mesures de protection, aération, conditions météorologiques ...).

Toutes les voies d'exposition ne sont pas prises en compte (alimentaire notamment). Dans les études menées par CARROZA et REYNOLDS, l'estimation des expositions se restreint au critère géographique pendant la grossesse (estimée à partir du lieu de naissance) et exclut les expositions domestiques ou les expositions en dehors du domicile.

REYNOLDS précise également que dans ses travaux utilisant le géocodage, les distances retenues sont arbitraires et peuvent être trop restrictives ou trop larges selon les agents considérés.

CARROZA et TEITELBAUM considèrent que les expositions doivent être affinées notamment par des dosages biologiques ou environnementaux.

De plus, les périodes d'exposition considérées ne sont pas clairement mentionnées dans les études auprès des populations adultes. Les travaux de HARTGE et COLT mentionnent un recueil de données de plusieurs dizaines d'années alors que dans l'étude de TEITELBAUM, aucune précision n'est disponible.

Or, la sélection des périodes peut s'avérer déterminante sur les résultats obtenus. Selon CARROZA, les périodes les plus pertinentes ne sont pas clairement identifiées et peuvent différer selon les types ou sous types de cancers. Certaines études relatives aux populations infantiles se restreignent à la grossesse et excluent dans leurs analyses les périodes d'exposition avant la conception ou pendant l'enfance. À l'inverse, dans l'étude de TEITELBAUM, l'auteur indique que les périodes critiques dans la vie de la femme n'ont pas été prises en compte (expositions entre les premières règles et le premier enfant pouvant influencer l'apparition de cancer du sein).

Biais de mémoire

Il est commun à toutes les enquêtes basées sur l'autoévaluation.

Biais de sélection

Ils correspondent notamment aux effectifs parfois limités en particulier dans les analyses par catégories de produits ou par types ou sous type de cancers.

De plus, HARTGE et COLT notent que la sélection des cas de cancers n'est pas exhaustive, en effet, leur analyse, de même que l'ensemble des autres études retenues, se base sur les cas incidents et ne prend pas en compte les cas de décès.

Analyse

Globalement, les résultats indiquent une augmentation du risque de certains cancers en lien avec les expositions aux pesticides : cancers hématopoïétiques, tumeurs du système nerveux central, cancers de la prostate, néphroblastomes, cancers des cellules germinales... Cependant, les molécules impliquées ne sont pas clairement identifiées et les auteurs insistent sur le fait que leurs données doivent être interprétés avec prudence notamment du fait :

- Du manque de données expérimentales et de connaissances sur l'étiologie des cancers. De plus, peu d'études prennent en compte les facteurs de confusion dont ceux de type individuel (antécédents familiaux par exemple)
- Des résultats contradictoires entre les études.
- Des difficultés méthodologiques des enquêtes principalement en lien avec la caractérisation des expositions.

De notre analyse, nous retiendrons les éléments suivants :

■ En milieu professionnel

Les enquêtes auprès des populations agricoles sont les plus nombreuses. Comme en 2001, les études indiquent une augmentation de risque pour certains cancers associés à l'utilisation de pesticides, tels que leucémies, lymphomes malins, cancers de la prostate... Toutefois, le lien causal demeure incertain, d'autres facteurs présents dans l'environnement professionnel peuvent interférer sur les résultats (facteurs biologiques, UV, solvants, hydrocarbures...).

Cependant, on note, d'après les articles sélectionnés, que les travaux récents tendent à affiner leurs analyses vis-à-vis :

- Des histologies tumorales en particulier pour les cancers hématopoïétiques ou les tumeurs cérébrales. Les études se retrouvent néanmoins confrontées à la difficulté de préciser les types et sous types de cancers tout en conservant des effectifs suffisants pour la puissance statistique.
- Des produits notamment via les nombreux travaux issus de la cohorte prospective américaine HAS (Agricultural Health study).
- De l'intensité des expositions (durée, fréquence...). Néanmoins les données demeurent souvent approximatives et n'intègrent que rarement les éléments relatifs aux conditions d'utilisation telles que les mesures de protection ou les modalités d'application.

■ En population générale

De même qu'en 2001, les études disponibles sont moins nombreuses que celles réalisées auprès des populations professionnelles et les mesures de l'exposition domestique aux pesticides demeurent imprécises : les produits impliqués sont abordés principalement en fonction de leur usage et très peu de molécules spécifiques sont ainsi évaluées.

■ *Chez les enfants*

Globalement l'ensemble des études relatives aux cancers de l'enfant présentent des résultats discordants et aucune conclusion ne peut être formellement établie quelle que soit l'histologie cancéreuse considérée. On note cependant que les différentes études en milieu professionnel et domestique tendent à établir un lien entre la survenue de certains cancers chez les enfants et les expositions aux pesticides des parents avant et pendant la grossesse mais aussi pendant l'enfance.

Les travaux portent une attention particulière sur l'influence des expositions parentales lors de la grossesse dans la survenue de certains cancers en particulier des cancers hématopoïétiques. En plus des expositions paternelles déjà observées en 2001, les études récentes en population générale soulignent le rôle potentiel des expositions maternelles.

Ces enquêtes indiquent également une augmentation de risque de certains cancers de l'enfant (leucémie, LNH, tumeurs de Wilms...) associée à un usage courant de pesticides domestiques tel que les shampooings anti-poux ou certains produits de jardinage (insecticides et fongicides). Ainsi, MENEGAUX et RUDANT soutiennent que malgré les incertitudes, les tendances de résultats, observées dans de nombreuses études, suffisent à recommander des mesures de prévention sur l'utilisation de pesticides dans l'environnement des femmes enceintes.

Vertical line

Pesticides et troubles de la reproduction

Constats généraux

Dans son document « effets retardés des pesticides sur la santé humaine », MULTIGNER⁷² note que l'étude des impacts potentiels des pesticides sur la reproduction porte sur la fertilité et le développement embryonnaire et fœtal.

Les premières observations relatives à la dangerosité de certains pesticides sur la fonction de la reproduction datent des années 1960-1970 suite aux conséquences néfastes du DBCP (nématocide), puis dans une moindre mesure de la chlordecone, sur la fertilité masculine. MULTIGNER précise que les travaux concernant les expositions de pesticides actuellement employés présentent des résultats plus contradictoires et ne permettent pas d'établir des conclusions formelles de l'impact des pesticides sur la reproduction, ni d'identifier précisément des familles de produits ou des molécules éventuellement impliquées.

L'auteur souligne cependant que plusieurs pesticides, anciens ou d'usages actuels, sont considérés comme des perturbateurs endocriniens tels que : le DDT, la chlordecone, la dieldrine ou l'endosulfan. Ces substances seraient susceptibles d'induire des perturbations à l'origine, entre autre, d'atteintes de la fonction de la reproduction, de malformations de l'appareil génital masculin ou de la modification du comportement sexuel. Ces effets pourraient s'exercer au cours du développement de l'appareil génital pendant la vie fœtale en interférant dans les processus de différenciation des gonades et dans les mécanismes de régulation endocrinienne gonadique. Toutefois, MULTIGNER rappelle qu'à l'exception du chlordecone, les données épidémiologiques actuelles demeurent insuffisantes pour confirmer les mécanismes de perturbations endocriniennes des pesticides dans la survenue d'atteintes de la reproduction.

⁷² Multigner L. : « Effets retardés des pesticides sur la santé humaine », *Environnement, risque et santé*, 2005.

Pour aborder cette thématique, nous avons effectué une recherche bibliographique relative aux troubles de la reproduction à partir des catégories d'effets identifiés dans la première analyse de l'ORS Bretagne en 2001 :

- Infertilité
- Mort fœtale et avortement spontané
- Prématurité et hypotrophie
- Malformation congénitale

Ce chapitre rend compte de la variété des effets relatifs à la reproduction ayant fait l'objet d'études récentes en population professionnellement exposée puis en population générale. Ils sont envisagés au niveau de la fertilité (masculine et féminine) et du développement embryonnaire et foetal.

Études auprès des populations professionnellement exposées

■ Description des études

Pour illustrer ce thème, 8 études ont été prises en compte :

- 4 études de cohortes
- 2 études cas-témoins
- 2 revues de la littérature

Les articles sélectionnés ont été publiés entre 2004 et 2008. Ils s'intéressent majoritairement aux effets des pesticides sur l'embryon ou le nouveau-né (6 travaux sur 8).

■ Effets étudiés

Deux grandes catégories d'effets sont explorées dans les études :

La fertilité masculine et/ou féminine

Étudiée dans 4 travaux (ROELVELD 2008 et TESTUD 2007 dans deux revues de la littérature, BRETVELD 2008 au Pays-Bas, FARR 2004 aux États-Unis)

Tableau 3 : Etudes en population professionnellement exposée et troubles de la reproduction

AUTEURS ET ANNEE	TITRE	TYPE D'ETUDE	LIEU	POPULATION	DUREE DE L'ETUDE	EFFECTIFS
Roeleveld 2008	The impact of pesticides on male fertility	Revue		Population agricole et générale	Publications depuis 2000	
Testud 2007	Effets à long terme des produits phytosanitaires: le point sur les données épidémiologiques récentes	Revue		Population agricole		
Farr 2004	Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the AHS	Cohorte (HAS)	USA (Caroline du Nord et Iowa)	Population agricole	1993-1997	3103 (dont 43% classées non exposées) (Informations relatives aux effets : questionnaires)
Bretveld 2008	Reproductive disorders among male and female greenhouse workers	Cas-témoins	Pays bas	Population professionnelle (travailleurs en serre -fleurs)	2002	957 couples dont l'homme travaille en serre 101 couples dont la femme travaille en serre 1408 référents (Recrutement: base de données de la chambre du commerce; Informations relatives aux effets : questionnaires)
Weselak 2008	Pre and post conception pesticide exposure and the risk of birth defects in an ontario farm population	Cohorte (OFFHS: Ontario Farm Family Health Study)	Canada (ontario)	Population agricole	1990-1994	3412 grossesses dont 118 naissances avec anomalies congénitales (Identification : questionnaires)
Lacasana 2006	Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly	Cas témoins	Mexique	Population professionnelle (principalement agricole)	2000-2002	151 cas de mort foetale/151 contrôles (Identification: registre national des NTD)
Ronda 2005	Association between congenital anomalies and paternal exposure to agricultural pesticides depending on mother's employment status	Cas témoins	Espagne	Population agricole	1995-1999	Total de 587 360 naissances (Identification: registre national des naissances et de la mortalité)
Norby 2005	Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmer's families	Cohorte	Norvège	Population agricole	1973-1991	102 703 naissances dont 131 avec malformations du développement du tube neural (Identification: registre national des naissances)

Source : ORS Bretagne

Tableau 3 : Etudes en population professionnellement exposée et troubles de la reproduction (suite)

AUTEURS ET ANNEE	AGE/SEXE	PERIODES D'EXPOSITION	EFFETS ETUDIÉS	PRODUITS
Roeleveld 2008			Qualité spermatique TTP Ratio de fertilité (FR)	Pesticides spécifiques et non spécifiques
Testud 2007			Fertilité: qualité spermatique, délais à concevoir Développement: retards de croissance, malformations congénitales, cardiaques, issues défavorables de la grossesse.	Pesticides spécifiques et non spécifiques
Farr 2004	Femmes âgées de 21 à 40 ans		Perturbations du cycle menstruel : allongement des cycles, saignements inter menstruels, aménorrhées.	Pesticides non spécifiques et pesticides à activité hormonale ou ovotoxique possible ou probable tels que: le lindane, le datrazine le mancozèbe. (Source: questionnaires)
Bretveld 2008	Hommes et femmes âgés de 23 à 46 ans + Nouveaux-nés		TTP (conception supérieure à 12 mois) avortement spontané (avant 20 semaines) + mort fœtale (après 20 semaines) prématurité (avant 37 semaines) petit poids de naissance (inférieur à 2,5Kg)	Pesticides non spécifique. (Source: questionnaires)
Weselak 2008	Nouveaux-nés	A partir des 3 mois avant la grossesse jusqu'à la fin du premier trimestre	Malformations congénitales	17 produits spécifiques (Source: questionnaires+ interviews)
Lacasana 2006	Nouveaux-nés	Conception (3 mois avant et 1 mois après les dernières menstruations)	Mort fœtale issue de malformation du tube neural	Pesticides non spécifiques. (Source: questionnaires)
Ronda 2005	Descendance des femmes mariées à des agriculteurs	Période de conception	Mort fœtale issue de malformation congénitale	Pesticides non spécifique (Source: estimation des expositions des mères en fonction du statut agricole des maris)
Norby 2005	Nouveaux-nés		Malformations cogénitales du tube neural	Mancozeb (Source: estimation indirecte en fonction des types de cultures et estimations théoriques à partir des données de recensements agricoles)

Source : ORS Bretagne

Tableau 3 : Etudes en population professionnellement exposée et troubles de la reproduction (suite)

AUTEURS ET ANNEE	CONCLUSIONS
Roeleveld 2008	<p>Depuis 2000 les études sont limitées et se concentrent essentiellement sur la qualité spermatique ou le TTP</p> <p>Les résultats sont contradictoires, cependant : plusieurs études (cohorte, cas témoins, biomarqueurs) mettent en évidence les effets des pesticides sur la spermatogénèse. De même, les études récentes en milieu professionnel (agricole) tendent vers une augmentation du TTP associée aux expositions aux pesticides pour les premières grossesses et indiquent une baisse du ratio de fertilité.</p>
Testud 2007	<p>Etudes épidémiologiques limitées et portant surtout sur la fertilité masculine. Les études disponibles présentent des résultats contradictoires et ne permettent pas de conclure.</p>
Farr 2004	<p>Exposition générale aux pesticides associée à un allongement des cycles menstruels et à une augmentation d'épisodes d'aménorrhées.</p> <p>Associations renforcées pour des expositions aux pesticides à activité hormonale ou ovotoxique: Risque d'allongement des cycles (OR=1,6 CI=1-2,5), aménorrhées (OR=1,7; CI=1,3-2,2) et saignements intermenstruels (OR=1,3 CI=1-1,6) mais moins de dysménorrhées (OR=0,53; CI=0,37-0,78).</p> <p>L'utilisation conjointe de lindane et d'atrazine renforcent les tendances : cycle long (OR=2,7, CI=1,4-5,2), aménorrhées (OR=2,1; CI=1,4-3,2), saignements intermenstruels (OR=1,6; CI=1,1-2,4)</p>
Bretveld 2008	<p>Les associations ressortent particulièrement pour les couples primigestes : Mise en évidence d'une augmentation du risque chez les femmes travaillant en serre : d'avortements spontanés (OR=4 CI=1,1 à 14) d'allongement du TTP (OR=1,9 CI=0,8-4,4)</p>
Weselak 2008	<p>Toute descendance confondue : pas d'association significative entre une exposition pré ou post conception et la survenue d'anomalies à la naissance</p> <p>Descendance masculine : association significative pour une exposition en préconception au dicamba (herbicide) et cyanazine (famille des triazines) respectivement OR= 2,42 et 4,99 et CI=1,06-5,53 / 1,63-15,27. Les augmentations de risques en post conception ne sont pas significatives</p> <p>Descendance féminine : Association significative négative concernant l'exposition préconceptionnelle à l'herbicide (OR=0,36 ci=0,14-0,93). Les augmentations de risques en post conception ne sont pas significatifs</p> <p>La différence entre les sexes des descendants conduit à émettre l'hypothèse d'une susceptibilité du fœtus masculin aux phytosanitaires</p>
Lacasana 2006	<p>Augmentation du risque d'anencéphalie pour des expositions maternelles aux pesticides chez les femmes travaillant dans l'agriculture durant la période de la conception. Risque lié aux expositions maternelles durant la période OR=4,57 (CI= 1,05 à 19,96)</p> <p>Les résultats suggèrent un risque accru pour les pères exposés pendant et avant cette même période (risque accru pour les applicateurs qui au Mexique ne portent pas de protection). Risque lié aux expositions paternelles durant la période à risque et hors de la période à risque, respectivement: OR=2,5 (CI= 0,73-8,64) et OR=2,3 (CI=0,58-7,08)</p>
Ronda 2005	<p>Association significative entre les femmes d'agriculteurs "au foyer" et la mort fœtale par malformation congénitale pour la période d'avril à septembre (période de forte utilisation en phytosanitaires). Résultats non significatifs pour les femmes d'agriculteurs "actives".</p> <p>Les femmes d'agriculteurs sans activité professionnelle, seraient plus exposées que les femmes d'agriculteurs travaillant à l'extérieur (expositions aux pesticides plus importantes)</p>
Norby 2005	<p>Association entre la survenue d'anomalies du tube neural et: les producteurs de pommes de terre (PR=1,6 CI=1,1-2,3) les pères travaillant + de 500 heures (PR=1,6 CI=1,1-2,5)</p>

Source : ORS Bretagne

Tableau 3 : Etudes en population professionnellement exposée et troubles de la reproduction (suite)

AUTEURS ET ANNEE	BIAIS EVOQUES PAR L'AUTEUR
Roeleveld 2008	<p>Incohérences des résultats peuvent s'expliquer par :</p> <p>L'hétérogénéité des populations, des expositions aux pesticides (les études épidémiologiques se rapportent rarement à des pesticides spécifiques et manquent souvent d'informations sur les niveaux d'expositions), typologie des études...</p> <p>Contrairement aux années 70, les pesticides modernes ont des effets discrets plus difficiles à mettre en évidence et pour lesquels les variations inter et intra individuelles peuvent obscurcir les résultats.</p> <p>Biais de sélection et d'information (méconnaissance temporelle des relations de causes-effets)</p>
Testud 2007	<p>Caractérisation des expositions imprécise (grande diversité de substances employées), difficultés liées à la caractérisation des expositions majorées par les imprécisions vis-à-vis des différentes phases de la grossesse.</p> <p>Facteurs de confusion non maîtrisés (conditions de travail).</p>
Farr 2004	<p>Biais de mémoire: relatifs aux effets sanitaires et/ou aux expositions</p> <p>Caractérisation des expositions incomplète : Toutes les expositions ne sont pas prises en compte</p> <p>Effectifs limités pour les analyses par produits.</p>
Bretveld 2008	<p>Biais de sélection : Taux global de réponse bas Effectifs limités (échantillon des couples primigestes compris entre 43 et 100)</p> <p>Biais de mémoire : Erreurs de classification des effets, des expositions</p> <p>Caractérisation des expositions imprécise</p> <p>Recensement des effets non exhaustif (avortements spontanés sous estimés)</p>
Weselak 2008	<p>Caractérisation des expositions incomplètes</p> <p>Biais de mémoire : sur les expositions, sur la signalisation et l'identification des anomalies congénitales</p> <p>Biais de sélection : participation élevée mais basée sur le volontariat</p> <p>Taille des échantillons limitée</p> <p>Impossibilité de séparer les effets dus à une exposition paternelle ou maternelle : même s'il semble que des expositions préconceptionnelles agissent sur la spermatogénèse, et inversement, il n'est pas exclu que la persistance dans l'organisme puisse contredire ces hypothèses (persistance des composés dans le sperme ou l'organisme féminin)</p>
Lacasana 2006	<p>Biais de mémoire</p> <p>Estimation des expositions approximative</p> <p>Possibilité d'autres facteurs néfastes présents dans le milieu agricole (agents infectieux, stress, expositions à d'autres produits chimiques comme les fertilisants)</p> <p>Biais de sélection : Effectifs limités Les effets avant 20 semaines ne sont pas inclus dans l'étude (données non incluses dans le registre)</p>
Ronda 2005	<p>Caractérisation des expositions limitée</p> <p>Facteurs de confusion incontrôlables (possibilité d'autres expositions durant cette période pouvant induire des malformations congénitales) ou non prises en compte (statut tabagique)</p>
Norby 2005	<p>Caractérisation des expositions approximative et théorique</p>

Source : ORS Bretagne

Les indicateurs utilisés sont :

- **La qualité spermatique** : elle se décline en un ensemble de paramètres spermatiques tels que : la concentration, la mobilité ou la morphologie. (ROELVELD, TESTUD).
- **Le délai nécessaire à la conception** : la mesure du délai à concevoir pour un couple s'exprime par le TTP (time-to-pregnancy). L'étude de la fertilité par sexe via le TTP est spécifiquement analysée à partir de l'exposition professionnelle de l'un des deux conjoints (l'hypofertilité masculine est étudiée par ROELVELD et TESTUD, l'hypofertilité féminine par BRETVELD et TESTUD).
- **Le ratio de fertilité (FR)** : il correspond au rapport de fécondité d'une population d'hommes professionnellement exposés versus une population de référence non exposée (ROELVELD)
- **Les indicateurs relatifs aux cycles menstruels des femmes** : l'étude de FARR est la première étude épidémiologique décrivant les perturbations des cycles menstruels (allongement des cycles, métrorragies, aménorrhées) comme indicateurs de réduction de la fertilité féminine.

Le développement embryonnaire et foetal

Pris en compte dans 5 études (BRETVELD 2008 aux Pays-Bas, WESELAK 2008 au Canada, RONDA 2005 en Espagne, LACASANA 2005 au Mexique et NORBY 2005 en Norvège), les effets étudiés concernent la prématurité/retard de la croissance intra-utérine (ou hypotrophie), les malformations congénitales et la mort foetale :

- **Prématurité/Retard de la croissance intra-utérin (RCIU)** : La prématurité correspond à la naissance avant 37 semaines (BRETVELD 2008). Le RCIU est étudié par BRETVELD et correspond à un poids de naissance inférieur à 2,5Kg.
- **Morts foetales et anomalies congénitales** : Les études retenues distinguent :
 - Les malformations congénitales principalement représentées par les anomalies musculosquelettiques (WESELAK) ;
 - Les morts foetales issues d'avortements dont les causes ne sont pas précisées et comprenant à la fois les morts foetales survenues après 20 semaines et les avortements spontanés survenus à moins de 20 semaines de grossesse (BRETVELD) ;
 - Les morts foetales spécifiquement dues à une malformation congénitale. Les cas inclus dans les analyses diffèrent selon les études : morts-nés survenus entre 26 semaines de grossesse et les premières 24H (RONDA 2005) ou décès survenus après 20 semaines de grossesse (LACASANA) ;
 - Les malformations congénitales (viabiles et non viabiles confondues), qui correspondent à un défaut de la fermeture du tube neural (NTD : neural tube defect) survenant dans les quatre premières semaines de grossesse. Les principales anomalies retenues sont l'anencéphalie, le spina bifida, l'hydrocéphalie (NORBY 2005).

■ **Expositions et produits**

La quasi-totalité des études s'intéresse aux expositions de populations travaillant en milieu agricole (WESELAK 2008, LACASANA 2005, NORBY 2005, et FARR 2004,) ou sous serre (BRETVELD 2008). L'une des études retenues se concentre plus spécifiquement sur les femmes d'agriculteurs (RONDA 2005).

Les expositions concernent les hommes (1 revue) les femmes (2 enquêtes) ou les deux à la fois (6 enquêtes et une revue).

Elles sont estimées à partir de questionnaires rétrospectifs (FARR, WESELAK), ou à partir de critères indirects d'exposition comme le simple caractère professionnel (agricole ou non) des participants (BRETVELD, LACASANA, RONDA), ou le type de culture considéré ou encore les modèles théoriques d'application des phytosanitaires (NORBY).

3 études ciblent leur analyse sur des pesticides spécifiques notamment pour leur caractère reconnu ou suspecté de perturbateur hormonal ou toxique parmi lesquels : le lindane, l'atrazine, le mancozeb ou le carbaryl (FARR, NORBY, WESELAK).

■ **Mécanismes physiopathologiques évoqués**

Les études font référence à différents mécanismes d'action potentiels des pesticides sur la reproduction : actions mutagènes, toxiques ou perturbations hormonales qui peuvent interférer à la fois sur la fertilité ou le développement intra-utérin.

Mécanismes relatifs à la fertilité

Selon ROELVELD, les pesticides peuvent affecter la fertilité masculine : directement au niveau de la spermatogenèse (changement de structure ou de mobilité des spermatozoïdes, altération de la spermatogonie, ou destruction des cellules de Sertolli) ou indirectement par perturbation hormonale. Ils peuvent notamment interagir avec les hormones stéroïdiennes et interférer dans leur synthèse, leur transport, leur métabolisme, leur mécanisme d'action, de régulation.

BRETVELD indique que l'hypofertilité peut avoir pour origine une perturbation à différents niveaux chez l'homme et/ou la femme : gamétogenèse, transport des gamètes, migration du zygote dans l'utérus et/ou lors de son implantation.

Mécanismes relatifs au développement intra utérin

Les expositions les plus déterminantes au cours de la grossesse sont à priori celles de la mère. TESTUD souligne que les conséquences potentielles des expositions maternelles diffèrent selon le stade de la grossesse. Les expositions peuvent aboutir à un effet abortif en période péri-implantatoire (avortement précoce), à un effet tératogène en période d'organogenèse (malformations de l'embryon) et/ou à un effet foetotoxique (retard de croissance, pathologie foétale ou néonatale).

LACASANA confirme que la susceptibilité du fœtus aux effets tératogènes serait plus importante durant la période d'organogenèse (dans les deux premiers mois) et insiste sur la nécessité de définir et de prendre en compte dans les analyses épidémiologiques, les périodes d'exposition les plus critiques.

L'auteur souligne que la survenue d'anomalies congénitales pourrait également être la conséquence d'une exposition antérieure à la conception : par altération des gamètes mâles ou femelles ou par libération pendant la grossesse de toxines accumulées dans l'organisme des parents via la circulation sanguine pour la mère ou le liquide séminal pour le père (passage sanguin de toxines présentes dans le sperme et transmise à la mère puis au fœtus lors de rapports sexuels).

WASELAK suggère également la possibilité d'une susceptibilité plus prononcée du fœtus masculin aux phytosanitaires.

■ Résultats et problèmes méthodologiques

■ *Résultats*

Fertilité

La qualité spermatique est l'indicateur de fertilité le plus étudié. Cependant, TESTUD souligne dans son analyse que les résultats associés aux expositions professionnelles sont contradictoires. ROELVELD indique que la plupart des travaux signalés depuis 2000 en milieu professionnel (essentiellement des études de cohorte) observent certains effets négatifs (mobilité, morphologie, concentration) qui tendent à suggérer que les pesticides puissent altérer la spermatogenèse et affecter en particulier la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes mais les mécanismes d'action physiopathologiques et le rôle de la perturbation hormonale demeurent inconnus.

Dans leur revue de la littérature, ROELVELD et TESTUD concluent que les travaux sur les délais à concevoir sont peu développés et que les résultats ne sont pas concluants. Toutefois, ils notent que les récentes études en milieu professionnel (travailleurs en serre), suggèrent une incidence des expositions professionnelles sur la conception du premier enfant en particulier pour ceux n'utilisant pas d'équipement de protection. Ainsi, les travaux menés par BRETVELD illustrent ces observations et suggèrent une augmentation du risque d'un délai à concevoir supérieur à 12 mois chez les femmes primigestes travaillant en serre : OR=1,9 (CI=0,81-4,44).

Dans le même sens, pour la population masculine, ROELVELD souligne une baisse du ratio de fécondité pour la conception du premier enfant chez les hommes professionnellement exposés (travaillant en serre ou préposés à l'entretien des espaces verts).

L'enquête réalisée par FARR indique également une sensibilité de la fertilité féminine aux expositions professionnelles. Les résultats suggèrent une association entre les expositions aux pesticides et un allongement des cycles et la survenue d'aménorrhées. Les associations sont d'autant plus renforcées que les pesticides utilisés sont à activité (probable ou possible) hormonale ou ovotoxique. Les utilisatrices de lindane, atrazine et mancozeb/maneb présentent un risque accru d'allongement des cycles : OR= 2,7 (CI= 1,4-5,2), d'aménorrhées : OR= 2,1 (CI= 1,4-3,2) ou de saignements intermenstruels : OR = 1,6 (CI=1,1-2,4) par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de pesticides.

Développement embryonnaire et foetal

Selon l'étude de BRETVELD, l'analyse des critères de prématurité ou d'hypotrophie liés à des expositions aux pesticides est non concluante, et aucun résultat n'est statistiquement significatif. Cependant, TESTUD précise que les travaux récents suggèrent, pour des expositions professionnelles aux pesticides, une augmentation de l'incidence de certaines malformations : malformations cardiaques, anomalies réductionnelles des membres, des fentes labiopalatines, ainsi que des anomalies génitales chez les garçons. Néanmoins, aucun produit n'est spécifiquement identifié

L'étude réalisée par WASELAK met en évidence une augmentation de risque statistiquement significative de malformations congénitales de la descendance masculine, pour des expositions parentales à certains pesticides durant les trois mois avant la conception. Les expositions avant conception au dicamba (herbicide) et au cyanazine (famille des atrazines) sont associées à une augmentation de risque (respectivement OR= 2,42 et 4,99 ; CI= 1,06-5,53 et 1,63-15,27).

D'après les travaux de NORBY, la survenue d'anomalie de fermeture tube neural semble être associée à certains critères indirects d'exposition aux pesticides : production de pommes de terre (culture reconnue fortement consommatrices de dicamba en Norvège) et le travail paternel agricole supérieur à 500 heures par an.

BRETVELD observe une augmentation de risque d'avortements (avortements spontanés et morts foetales confondues) chez les femmes primigestes travaillant dans les serres (OR= 4 ; CI=1,1-14).

RONDA met en évidence un risque accru de survenue de mort foetale chez les femmes au foyer d'agriculteurs en relation avec les périodes de fortes utilisations de pesticides au moment de la conception (OR= 1,68 ; CI=1,03-2,73).

Les résultats de l'étude de LACASANA concluent à une augmentation du risque d'anencéphalie quand les parents travaillent dans l'agriculture mais seules les expositions maternelles durant la période de conception présentent un risque statistiquement significatif : OR= 4,57 (CI=1,05-19,96).

■ **Problèmes méthodologiques**

Les études se heurtent à des problèmes méthodologiques communs pouvant interférer avec les résultats :

- La caractérisation incomplète des expositions demeure la principale limite évoquée par les auteurs de ces études. La difficulté d'estimation est majorée par les imprécisions relatives aux impacts des expositions sur différentes phases de développement de l'embryon.
- Recueil des effets sanitaires non exhaustif
- Les biais de sélection : la participation est souvent basée sur le volontariat, la taille des échantillons est limitée dans la plupart des études.
- Les biais de mémoire : la plupart des études reposent sur une autoévaluation rétrospective des expositions et/ou des effets, ce qui implique de possibles erreurs de classification ou d'identification des effets étudiés, de caractérisation d'exposition.
- Les facteurs de confusion incontrôlables : possibilités d'autres expositions non professionnelles ou d'autres facteurs néfastes présents dans le milieu agricole (agents infectieux, stress, expositions à d'autres produits chimiques comme les fertilisants), les conditions de travail.

De plus, ROELVELD souligne que contrairement aux années 70, les pesticides modernes ont des effets plus difficiles à mettre en évidence et pour lesquels les variations inter et intra individuelles peuvent obscurcir les résultats.

Études auprès de la population générale

■ **Description des études**

9 études de typologie diverses ont été retenues :

- 3 études de cohortes.
- 3 études cas-témoins.
- 3 études de corrélation.

Ces travaux, publiés entre 2004 et 2008, concernent principalement l'étude de l'impact des expositions aux pesticides sur les nouveaux-nés.

■ Effets étudiés

De même que précédemment, deux grande catégories d'effets sont étudiées :

La fertilité, masculine et féminine

Les études retenues, au nombre de deux (CLEMENTI en 2008 en Italie et SWAN en 2006 aux Etats unis). prennent en compte deux types d'indicateurs relatifs à la fertilité :

- **La fécondité** : Etudiée dans les travaux de CLEMENTI, elle se mesure en Ratio de fécondité (FR) à partir des taux de fécondité des populations analysées.
- **La qualité spermatique** : L'étude de SWAN s'intéresse aux paramètres spermatiques, aux dommages de l'ADN et aux aberrations chromosomiques.

Le développement embryonnaire et foetal

Les effets néfastes sur le développement sont étudiés dans 8 études (CLEMENTI en 2007 en Italie, ESKENAZI en 2006 aux Etats unis, KRISTY en 2006 aux Etats unis, RULL en 2005 aux Etats unis, VILLANUEVA en 2005 en France dans le Finistère, BERKOWITZ en 2004 aux Etats unis et WHYATT en 2004 aux Etats unis). Ils comprennent :

- **Le retard de croissance intra-utérin** : Il est étudié dans quatre études dont une spécifique à la population bretonne (VILLANUEVA) et prend en compte :
 - le poids de naissance (WHYATT et ESKENAZI), les cas d'hypotrophie dont le poids de naissance est inférieur à 2,5 kg ou inférieur au 1/10 percentile par rapport à l'age gestationnel (VILLANUEVA),
 - la taille du nouveau-né (WHYATT),
 - la circonférence de la tête (BERKOWITZ, ESKENAZI) ;
 - la durée de gestation (BERKOWITZ, ESKENAZI), la prématurité inférieure à 37 semaines (VILLANUEVA).
- **Les morts fœtales et anomalies congénitales** : Les études de RULL et CLEMENTI s'intéressent aux anomalies congénitales en regroupant à la fois les naissances viables et les naissances non viables. L'étude populationnelle de CLEMENTI en 2007 analyse l'ensemble des malformations congénitales recensées dans les registres italiens (Malformations cardiaques, anomalies de fermeture du tube neural-, Hypospadias, , trisomie 21...) alors que les effets retenus dans l'étude de RULL se concentrent sur les anomalies de fermeture du tube neural (dont l'anencéphalie et le spina bifida). L'analyse de MEYER s'intéresse plus spécifiquement aux anomalies de la descendance masculine via la prise en compte des cas de cryptorchidie (descente incomplète des testicules).

**Tableau 4 : Etudes en population générale
et troubles de la reproduction**

AUTEURS ET ANNEE	TITRE	TYPE D'ETUDE	LIEU	POPULATION	DUREE DE L'ETUDE	EFFECTIFS
Clementi 2008	Pesticides and fertility: an epidemiological study in northeast italy and review of the literature	Correlation	Italie (Région du nord est)	Population générale (région rurale)	1998 -2005	Etude populationnelle (2,4 millions d'habitants) 195997 naissances (Identification: registre des naissances)
Swan 2006	Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure	Cas-témoins	USA (Missouri)	Population générale (région agricole intensive)	1999-2001	23 cas/25 contrôle (Recrutement: A partir de l'étude SFF Study for future family- relative à la qualité spermatique des conjoints de femmes enceintes.
Villanueva 2005	Atrazine in municipal drinking water and risk of low birth weight, preterm delivery, and small-for-gestational-age status	Correlation	France (Finistère)	Population générale (région rurale)	1997-1998	3510 naissances (Identification: à partir des certificats du 8eme jour envoyés aux PMI)
Berkovitz 2004	In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference	Cohorte (The Children's Environmental Cohort Study)	USA (New York)	Population urbaine	1998-2002	404 naissances
Eskenzazi 2004	Association of in utero organophosphate pesticide exposure and foetal growth and length of gestation in agricultural population	Cohorte (CHAMACOS: Center for health assessment of mothers and children of Sallinas)	USA (Californie)	Population générale (région agricole)	1999-2000	488 mères/nouveaux-nés
whyatt 2004	Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort	Cohorte (CCCEH cohort: Columbia center for children's environmental health)	USA (New York)	Population urbaine (communautés afro-américaines et dominicaines)	1998-2002	312 mères / nouveaux nés
Clementi 2007	A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast italy	Corrélation	Italie (Région du nord est)	Population générale (région rurale)	1999 - 2004	Etude populationnelle (2,4 millions d'habitants): 3473 cas de malformations (Identification: registres hospitaliers des naissances et des malformations congénitales)
Meyer 2006	Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern arkansas	Cas-témoins	USA (Arkansas)	Population rurale (Résidant à proximité de zones d'application de pesticides <500m)	1998-2002	354 cas 727 témoins (Recrutement: registre d'anomalies congénitales)
Rull 2005	Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications	Cas témoins	USA	Population rurale (Résidant à proximité de zones d'application de pesticides (<1Km)	1987-1988 et 1989-1991	731 NTD/940 contrôles (Recrutement: programme de surveillance californien des NTD)

Source : ORS Bretagne

Tableau 4 : Etudes en population générale et troubles de la reproduction (suite)

AUTEURS ET ANNEE	AGE/SEXE	PERIODES D'EXPOSITION	EFFETS ETUDIES	PRODUITS
Clementi 2008	Femmes de 15 à 50 ans		Calcul des taux de fécondité par année et par municipalité	Pesticides reconnus ou suspectés de perturbation endocrinienne (Source: estimation en fonction des lieux de résidence et des cultures avoisinantes)
Swan 2006	Hommes âgés de 21 à 40 ans		Qualité spermatique: mobilité, concentration spermatique	Pesticides non persistants: atrazine alachlor diazinon (Sources: Dosages urinaires des métabolites)
Villanueva 2005	Nouveaux-nés	Premier trimestre (1,2 et 3 mois) Deuxième trimestre (mois 4 à 6) Troisième trimestre (mois 7 à 9)	Prématurité (avant 37 semaines) LBW (Low birth weight) : petit poids de naissance (inférieur à 2,5Kg) SGA (small gestational age status): statut par rapport à l'âge gestationnel (poids inférieur au 1/10 percentile pour l'âge gestationnel en France de 1984 à 1988)	Atrazine (Sources: 2661 échantillons d'eau de consommation au niveau de 112 unités de distribution . Calcul de la teneur moyenne par UDI pour la période de mai à septembre)
Berkovitz 2004	Nouveaux-nés	Grossesse	Poids, taille, circonférence de la tête, durée de la grossesse	Pesticides spécifiques (organophosphorés) (Sources: Questionnaires + dosages urinaires) + Mesure de l'activité enzymatique maternelle de la paraoxonase impliquée dans la detoxification des organophosphorés (Sources: dosage sanguin sur prélèvements maternels et cordons ombilicaux)
Eskenazi 2004	Nouveaux-nés	Grossesse	Poids de naissance, circonférence de la tête, durée de grossesse, prématurité	Pesticides spécifiques (organophosphorés) Sources: Dosages urinaires de pesticides organophosphorés non spécifiques et de métabolites spécifiques du malathion, du chlorpyrifos et du parathion)
Whyatt 2004	Nouveaux-nés	Grossesse	Taille, poids de naissance	Pesticides spécifiques: diazinon et chlorpyrifos (insecticides interdits aux EtatsUnis depuis 2001 pour les usages domestiques, mais autorisé en agriculture) (Sources: questionnaires + prélèvement dans l'air et prélèvement sanguin du cordon ombilical et de la mère 2 jours post partum)
Clementi 2007	Nouveaux-nés		Malformations congénitales	Pesticides reconnus ou suspectés de perturbation endocrinienne (Source: estimation en fonction des lieux de résidence et des cultures avoisinantes)
Meyer 2006	Nouveaux-nés	Période critique dans le développement des organes génitaux externes: entre 6 et 16 semaines gestationnelles	Malformations congénitales : hypospadias	38 pesticides suspectés d'effets sur la reproduction, le développement, ou de perturbations endocriniennes (Source: estimation en fonction des lieux de résidence et des cultures avoisinantes)
Rull 2005	Nouveaux-nés	Périconceptionnelle (1 mois avant et après la conception)	NTD (neural tube defect): anomalies du tube neural dont anencéphalie et spina bifida	Pesticides spécifiques (Source: estimation en fonction des lieux de résidence et des cultures avoisinantes)

Source : ORS Bretagne

**Tableau 4 : Etudes en population générale
et troubles de la reproduction (suite)**

AUTEURS ET ANNEE	CONCLUSIONS
Clementi 2008	Exposition globale aux pesticides: baisse significative du taux de fécondité en zones plus exposées; Exposition aux pesticides suspectés ou reconnus de perturbations endocriniennes: pas de différence entre les zones.
Swan 2006	Les niveaux de l'atrazine, l'alachlore et l'IMPY (métabolite du diazinon) sont significativement plus élevés chez les sujets présentant une qualité spermatique appauvrie. Association forte entre la qualité spermatique appauvrie et les niveaux élevés en alachlore (OR=30 CI=4,3-210), et en IMPY (OR=16,7 CI=2,8-98)
Villanueva 2005	Les niveaux d'atrazine ne sont pas associés à un risque accru de SGA et de LBW. Seule une légère association ressort avec le risque de prématurité. Risque accru de SGA pour des expositions au cours du troisième trimestre de grossesse : OR=1,54 (CI=1,1-2,13)
Berkovitz 2004	Pas de relation entre les dosages de pesticides organophosphorés et des effets indésirables sur la croissance du fœtus in utero. Une faible activité de la paraoxonase associée à une détection de chlopyrifos est associée à une baisse de la circonférence de la tête: Résultat non significatif mais biologiquement plausible.
Eskenasi 2004	Pas de relation entre les dosages de pesticides organophosphorés et des effets indésirables sur la croissance du fœtus in utero. Diminution de la durée de gestation surtout pour des expositions dans la dernière partie de la grossesse (le taux de prématurité de la cohorte reste cependant inférieur au taux de référence américain)
whyatt 2004	Corrélation entre les niveaux de pesticides mesurés chez la mère et ceux dans le cordon. Chlorpyrifos: avant 2001 association significative entre chlorpyrifos et une baisse de la taille et du poids de naissance. après 2001 : les niveaux mesurés sont plus bas, association moins forte. Ces résultats soulignent l'effet positif de la réglementation américaine au chlorpyrifos. Diazinon: Association non significative pour les seules expositions au diazinon mais l'analyse d'une exposition conjointe avec le chlorpyrifos (effets combinés des organophosphates) indique une association significative (supérieure au chlopyrifos seul) avec une baisse de la taille et du poids de naissance.
Clementi 2007	Pas de différence significative de la prévalence ou de l'incidence des malformations observées entre les différentes zones.
Meyer 2006	Exposition des mères vivant à proximité des zones agricoles (utilisatrices de pesticides suspectés d'avoir des effets néfastes sur le développement ou de perturbations endocriniennes) ne présente aucun lien significatif avec la survenue d'hypospadias. Seules les expositions au Diclofop-méthyl (herbicide appliqué au blé) sont significativement associées à la survenue d'hypospadias. Les femmes les plus exposées au diclofop-méthyl présentent un risque accru d'avoir un fils atteint d'hypospadias (OR = 2.33; CI, 1.02-5.31)
Rull 2005	Les NTD sont associés à de nombreux pesticides : augmentation du risque chez les mères résidant à moins de 1Km d'application de pesticides tels que le : benomyl, carbamate ou pesticides organophosphorés ou les pesticides listés comme perturbateurs endocriniens ou toxique au développement Association de l'anencéphalie et du spina bifida avec les pesticides de type : amide, benzimidazole, methyl carbamate ou organophosphorés

Source : ORS Bretagne

**Tableau 4 : Etudes en population générale
et troubles de la reproduction (suite)**

AUTEURS ET ANNEE	BIAIS EVOQUES PAR L'AUTEUR
Clementi 2008	<p>Exposition réelle non connue : pas de dosage des expositions à l'aide de biomarqueurs, les expositions des conjoints ne sont pas prises en compte, expositions possibles des habitants en zone estimée faiblement exposée, les expositions antérieures de la population retenue ne sont pas estimées...</p> <p>Données sanitaires incomplètes : pas d'information sur les effets survenus pendant la grossesse ou les délais nécessaires à la conception les effets survenus dans les petits effectifs peuvent être masqués par la population générale.</p>
Swan 2006	
Villanueva 2005	<p>Facteurs de confusion non pris en compte: pas d'information sur le statut tabagique ou alcoolique, les autres expositions environnementales (pollution atmosphérique, plomb, PCB)</p> <p>Caractérisation des expositions incomplète: aucunes données individuelles sur les sources et les quantités d'eau potable consommées pas d'informations relatives aux autres sources d'expositions (domestiques ou professionnelles)</p>
Berkovitz 2004	Biais de sélection
Eskenasi 2004	<p>Caractérisation des expositions incomplète : estimation limitée à une classe de pesticides au cours de la grossesse. Les autres biomarqueurs plus spécifiques ne recouvrent pas l'ensemble des organophosphates. limites des biomarqueurs: expositions transitoires et variables au cours de la grossesse, erreurs de mesures.</p>
whyatt 2004	<p>Limites des biomarqueurs: un seul échantillonnage lors de la naissance, ne reflète pas forcément l'exposition critique au cours de la grossesse</p>
Clementi 2007	<p>Recueil des effets sanitaires incomplet : Sous estimation possible des effets étudiés: tous les effets n'ont pas été intégrés dans l'analyse (avortement spontané, retards de croissance) et l'étude ne prend pas en compte d'éventuels effets fonctionnels (comportementaux) tardifs qui nécessitent un suivi de cohorte.</p> <p>Caractérisation des expositions: estimation réelle incomplète (pas de mesures par des biomarqueurs).</p>
Meyer 2006	<p>Biais de sélection</p> <p>Facteurs de confusion non identifiés ou non inclus: susceptibilité génétique, qualité spermatique paternelle, expositions à d'autres produits chimiques ...</p> <p>Estimation des expositions approximatives: autres expositions aux pesticides possibles (domestiques) hypothèse que le lieu de résidence à la naissance correspond à celui lors de la grossesse et est représentatif des expositions pendant les périodes critiques du développement du fœtus)</p>
Rull 2005	Caractérisation des expositions approximative et incomplète

Source : ORS Bretagne

■ **Expositions et produits**

La plupart des travaux distinguent dans leurs analyses les expositions maternelles des expositions paternelles. Cinq études se focalisent sur l'incidence des expositions des femmes sur la reproduction (BERKOWITZ, MEYER, RULL, VILLANUEVA et WHYATT) et une étude est spécifique aux expositions des hommes (SWAN).

La quasi-totalité des études concentrent leur analyse sur des populations de régions rurales (8 sur 10), 5 études identifient et intègrent spécifiquement les expositions agricoles avoisinantes (CLEMENTI 2007 et 2008, ESKENAZI, GREENLEE, MEYER et RULL).

Les expositions sont directement estimées à l'aide de biomarqueurs dans 4 des études retenues (BERKOWITZ, ESKENAZI, SWAN et WHYATT).

Les mesures indirectes de l'exposition employées dans les études de CLEMENTI, MEYER et RULL, prennent en compte le lieu de résidence et utilisent des estimations théoriques d'exposition aux pesticides en fonction des cultures avoisinantes. Ces estimations intègrent de manière plus ou moins approfondie les données relatives à la surface, aux types de culture, aux pratiques agricoles, et/ou aux conditions climatiques (pouvant influencer les quantités de produits épandues).

L'étude de corrélation réalisée sur la population finistérienne (VILLANUEVA), repose également sur une évaluation indirecte des expositions. Les niveaux de pesticides retenus dans l'analyse correspondent aux teneurs estivales moyennes en atrazine mesurées au niveau de 112 unités de distribution d'eau de consommation.

L'ensemble des travaux étudient les expositions spécifiques à des produits ou des familles de produits. Globalement, les substances ciblées, par grande famille (CLEMENTI) ou par substances spécifiques (MEYER et RULL), sont sélectionnées en fonction de leur toxicité, ou de leur rôle de perturbateur endocrinien reconnu ou suspectés.

■ **Mécanismes physiopathologiques évoqués**

Mécanismes relatifs à la fertilité

L'ensemble des auteurs font principalement référence aux rôles potentiellement toxiques des pesticides ou de perturbateurs endocriniens.

CLEMENTI précise que les pesticides pourraient être générateurs de stress oxydatif au niveau des spermatozoïdes induisant une perte de leur mobilité et de leur pouvoir fécondant.

Mécanismes relatifs au développement intra-utérin

La plupart des auteurs mettent l'accent sur le rôle toxique des pesticides dans la survenue des anomalies congénitales. Dans l'étude de RULL relative à la survenue d'anomalies du tube neural, l'auteur suggère le rôle tératogène des pesticides intervenant dans la phase de différenciation neuronale de l'embryon.

Ainsi, l'ensemble de ces travaux se concentre sur les expositions lors de la conception ou lors de la grossesse. Deux d'entre eux s'intéressent plus particulièrement aux périodes critiques du développement :

- Pour les travaux de RULL sur les anomalies de fermeture du tube neural, les phases critiques d'exposition se concentrent sur la période de l'embryogenèse et plus particulièrement lors de la phase de fermeture du tube neural (quatrième semaine après conception).
- L'étude de KRISTY sur l'hypospadias, étend cette période d'exposition entre 6 et 16 semaines gestationnelles qui englobent la phase critique du développement des organes génitaux externe masculins.

■ Résultats et problèmes méthodologiques

■ Résultats

Fertilité

Les résultats présentés par CLEMENTI ne sont pas concluants et ne confirment pas le fait que les zones rurales (à priori plus exposées) présentent un facteur de risque pour la fertilité : l'analyse prenant en compte les pesticides globaux montre une baisse de la fertilité pour les zones les plus exposées alors que l'analyse centrée sur les expositions aux pesticides perturbateurs endocriniens (reconnus ou suspectés) n'indique aucune différence entre les zones.

L'étude de SWAN semble montrer une association entre la concentration urinaire en métabolites de l'atrazine, de l'alachlore et du diazinon et une qualité spermatique appauvrie. La catégorie de sujets présentant les dosages les plus élevés en atrazine, alachlore et en métabolite du diazinon (IMPY : 2-isopropyl-4-méthyl-6-hydroxypyrimidine) développe un risque accru de réduction de la qualité spermatique, respectivement OR=11,3 (CI= 1,3-98,9); OR=30 (CI=4,3-210) et OR=16,7 (CI=2,8-98).

Développement embryonnaire et foetal

Les études de BERKOWITZ et d'ESKENAZI ne montrent pas de relation entre les dosages urinaires de pesticides organophosphorés et des effets indésirables sur la croissance foetale. Cependant, les auteurs mettent en avant le rôle de la susceptibilité génétique des individus (ethnique ou individuelle) face aux expositions aux pesticides. Les résultats présentés par BERKOWITZ suggèrent qu'une faible activité de la paraoxonase, (enzyme impliquée dans la détoxification des organophosphorés) couplée à une exposition au chlopyrifos peut induire une diminution de la circonférence de la tête des nouveaux-nés.

L'étude réalisée par VILLANUEVA suggère un lien entre les niveaux d'atrazine dans l'eau de distribution et le risque de prématurité. Les expositions aux pesticides au cours du dernier trimestre de la grossesse augmenteraient également le risque de nouveau-nés de faible poids (inférieur au 1/10 percentile par rapport à l'âge gestationnel) : OR=1,54 (CI=1,1-2,13).

De même, l'étude d'ESKENAZI indique une association positive entre les niveaux de métabolites sanguins d'organophosphates (de type malathion) et une diminution de la durée de gestation surtout pour des expositions dans la dernière partie de la grossesse. Les organophosphates joueraient un rôle inhibiteur sur la cholinestérase provoquant la stimulation de la contraction utérine.

Les travaux menés par WHYATT mettent en évidence une corrélation entre les teneurs en chlorpyrifos (organophosphoré) au niveau du cordon ombilical et une diminution de la taille et du poids de naissance des nouveaux-nés. L'étude suggère également un effet combiné des organophosphates ainsi, l'exposition conjointe de chlorpyrifos et de diazinon renforcerait les associations observées.

Les résultats de l'enquête populationnelle de grande envergure présentée par CLEMENTI en 2007 n'indiquent pas de différence significative dans la survenue de malformations congénitales observées entre les trois catégories de zone rurale. L'auteur considère que bien que les études antérieures présentent des résultats contradictoires, aucun effet majeur sur ce sujet n'a été démontré dans les pays occidentaux. Néanmoins, il souligne que ces résultats peuvent masquer certains effets pour des sous-groupes de population présentant des facteurs individuels de susceptibilité aux pesticides (génotype et/ou régime alimentaire).

À l'inverse, l'analyse réalisée par RULL établit un lien entre les parents résidant à proximité de zones d'applications agricoles de pesticides et la survenue d'anomalie congénitale. Elle conclut que de nombreux pesticides (pesticides organophosphates, méthyl carbamate, benzimidazole...) sont associés à une augmentation de la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural pour les enfants des mères résidant à moins de 1 Km des zones d'application. L'augmentation de risque de survenue de spina bifida a été mesurée entre autres pour les expositions aux amibes dont l'alachlore fait partie (OR= 3,3 ; CI=1,2-9,3).

Dans l'étude de KRISTY, les résultats ne permettent pas de conclure sur les liaisons entre les lieux de résidence des mères et l'hypospadias. Cependant, l'analyse détaillée par produit montre que les femmes classées dans la catégorie la plus exposée au diclofop-méthyl (herbicide du blé) présentent un risque accru d'avoir un fils atteint d'hypospadias (OR=2,33 ; CI=1,02-5,31)

■ **Problèmes méthodologiques**

Ils sont identiques à ceux rencontrés dans les études en population professionnellement exposée avec pour principale limite la caractérisation des expositions. L'utilisation de biomarqueurs répond en partie à cette difficulté.

WHYATT et ESKENAZI rappellent que les marqueurs biologiques urinaires ou sanguins des pesticides permettent non seulement une étude ciblée sur un produit donné ou une famille de produits mais également de refléter l'exposition à des sources et des voies de contamination multiples. Cependant, les auteurs soulignent les limites de ces indicateurs : les expositions étant variables dans le temps, les prélèvements à un instant donné ne sont pas obligatoirement le reflet de l'exposition tout au long de la grossesse en particulier lors des phases critiques du développement du fœtus. L'exposition à des produits non persistants est ainsi plus difficile à appréhender d'autant plus que les connaissances sur la durée de vie dans le fœtus des pesticides ou de leurs métabolites sont lacunaires, elle serait à priori supérieure à celle observée chez un adulte.

Analyse

De même qu'en 2001, les différentes études épidémiologiques présentent des résultats discordants. Les relations probables entre les expositions aux pesticides et les impacts sanitaires sont difficiles à mettre en évidence notamment du fait de :

■ La diversité des effets

Les troubles de la reproduction en lien avec des expositions aux pesticides sont multiples. On retrouve les anomalies de la fertilité (masculine et féminine), le retard de croissance intra-utérin, la prématurité, les malformations congénitales et les morts fœtales. Bien que les indicateurs utilisés restent identiques dans la plupart des études, on note l'émergence de certains effets probables en lien avec la fertilité (cycles menstruels).

Les effets observés dépendent principalement de la période à laquelle a lieu l'exposition, du sexe de la personne exposée, et des produits incriminés. Les connaissances relatives aux mécanismes physiopathologiques impliqués demeurent toutefois incomplètes :

- Pour les expositions ayant lieu avant la conception, les actions potentielles de mutation ou de perturbations endocriniennes des pesticides sur la maturation des cellules germinales (altération des gamètes, perturbations dans les mécanismes de régulation...) sont le plus souvent mises en cause et seraient responsables d'une altération de la fertilité des hommes et des femmes ou de la survenue de malformations congénitales.
- Après la conception, l'exposition maternelle semble à priori la plus déterminante. Les effets potentiellement toxiques des pesticides sur le développement de l'embryon en particulier pendant la phase critique de l'organogenèse (15 à 60 jours après conception) peuvent provoquer avortements spontanés et effets tératogènes (malformations congénitales).

Bien que les études prennent souvent en compte les périodes les plus critiques d'exposition en fonction des effets étudiés, il n'est pas exclu, que des expositions antérieures ou postérieures à ces périodes puissent impacter sur les effets observés :

- Effets néfastes sur l'embryon dûs à une altération des gamètes,
- Possibilité de stockage et de libération des pesticides dans l'organisme maternel et paternel,
- Contamination via le liquide séminal lors des rapports sexuels....

■ La diversité des populations

Les impacts sanitaires des expositions aux pesticides sur les populations peuvent varier d'un individu à l'autre selon son origine ethnique ou selon sa propre susceptibilité individuelle. Plusieurs travaux récents intègrent cette notion et tentent d'associer dans leur analyse l'exposition à des facteurs individuels (exemple une faible activité paraoxanase couplée à une exposition au chlopyrifos serait associée à la diminution de la circonférence de la tête).

■ La diversité des produits et des expositions

Contrairement aux travaux étudiés en 2001, la plupart des études retenues concentrent leurs analyses sur des produits ciblés ou des groupes de produits reconnus ou suspectés pour leurs effets néfastes. Cependant, la caractérisation des expositions demeure problématique et incertaine. Le développement ces dernières années des biomarqueurs dans les études épidémiologiques (en particulier pour les études en milieu populationnel) permet de réduire les incertitudes, mais ils possèdent également leurs propres limites (nombre restreint de biomarqueurs disponibles, teneurs variables et transitoires dans l'organisme, impératifs organisationnels, éthiques et juridiques liés aux campagnes de prélèvements biologiques...).

Vertical line

Pesticides et troubles neurologiques

Constats généraux

Dans sa publication de 2005⁷⁴ intitulée « effets retardés des pesticides sur la santé humaine », MULTIGNER identifie deux principales atteintes neurologiques en lien avec les expositions chroniques aux pesticides :

- **Les maladies neurodégénératives**

MULTIGNER précise que parmi les pathologies neurodégénératives associées aux expositions aux pesticides, la maladie de Parkinson est la plus étudiée. Plusieurs travaux épidémiologiques et expérimentaux relatifs à cette pathologie tendent à confirmer l'existence d'un lien avec les expositions aux pesticides. Néanmoins, l'auteur note que les relations doses-effets ne sont pas clairement mises en évidence et qu'aucune matière active n'a pu être identifiée.

- **Les troubles comportementaux et psychiques**

Selon MULTIGNER, les études épidémiologiques suggèrent que les expositions professionnelles aux pesticides et plus particulièrement celles aux organochlorés et aux organophosphorés, seraient associées à une diminution des capacités neurocomportementales (difficultés cognitives, sensibles, motrices) et à l'apparition de troubles psychiques (anxiétés, symptômes dépressifs...). Certains travaux évoquent également l'impact potentiel des expositions sur le développement neurologique des enfants se traduisant par des difficultés psychomotrices ou des retards mentaux.

Les enquêtes relatives aux atteintes neurologiques étant moins nombreuses que pour les autres catégories d'effets, il n'a pas été possible d'identifier suffisamment d'articles récents pour réaliser une analyse détaillée par type de population. Ainsi, les articles sélectionnés illustrent les principales atteintes neurologiques associées aux expositions aux pesticides professionnelles et environnementales confondues.

⁷⁴ Multigner L. : « Effets retardés des pesticides sur la santé humaine », *Environnement, risque et santé*, 2005.

Etude auprès des populations professionnelles et générales

■ Description des études

Les articles retenus ont été publiés entre 2003 et 2009 et se répartissent de la façon suivante :

- 5 études de cohortes,
- 3 études cas témoins,
- 3 revues de la littérature

Sur les 11 travaux sélectionnés, 5 d'entre eux se focalisent spécifiquement sur les maladies neurodégénératives. Les 6 études restantes s'intéressent aux troubles comportementaux et psychiques auprès des populations adultes et infantiles.

■ Effets étudiés

Les maladies neurodégénératives

La totalité des études traite de la maladie de Parkinson (ELBAZ 2009 et sa revue de 2007, ASHERIO 2006 aux Etats-Unis, KAMEL 2007 aux Etats-Unis). Seule l'étude menée par BALDI en 2003 élargit ses observations au-delà maladie de Parkinson par l'étude de la maladie d'Alzheimer.

Les données sanitaires sont issues soit des déclarations faites par les participants (BALDI et KAMEL), soit d'observations médicales réalisées par un neurologue (ASHERIO, BALDI, ELBAZ). Dans les travaux français réalisés par BALDI et ELBAZ, l'évaluation des atteintes neurologiques est complétée par un examen de « l'état mental » des sujets à partir de test MMSE (mini mental state examination) mesurant notamment leur orientation spatiale et temporelle.

Les troubles comportementaux et psychiques

Les troubles neuronaux observés auprès des populations adultes font l'objet de trois articles américains (KAMEL en 2007, BESELER en 2006 aux Etats-Unis et ROTHLEIN en 2006 aux Etats-Unis) :

Dans l'étude réalisée par ROTHLEIN, les troubles neurologiques sont évalués à partir de tests neurocomportementaux mesurant les performances cognitives et psychomotrices des sujets (concentration, mémoire, traitement de l'information, coordination motrice...). Les travaux menée par KAMEL, élargissent le champ d'étude à de multiples symptômes neurologiques comprenant notamment les troubles de type cognitifs (concentration, mémoire), sensitifs (visuel, olfactif), moteurs (tremblements, difficultés du langage) mais également psychiques (anxiété, dépression, irritabilité). Les sujets de la cohorte sélectionnent, à l'aide de questionnaire, les manifestations neurologiques, survenues dans l'année précédant l'enquête, à partir d'une liste de 18 symptômes prédéfinis.

Tableau 5 : Etudes en population générale et en population professionnellement exposée et troubles neurologiques

AUTEURS ET ANNEE	TITRE	TYPE D'ETUDE	LIEU	POPULATION	DUREE DE L'ETUDE	EFFECTIFS
Elbaz 2009	Professional exposure to pesticides and Parkinson disease	Cas-témoins	France	Population agricole	1998-2000	224 cas / 557 contrôles (Recrutement des cas au sein des personnes atteintes de Parkinson et affiliées à la MSA : mutualité sociale agricole, + test MMSE)
Elbaz 2007	Maladie de Parkinson et environnement rural	Revue		Population rurale	Articles de 2000 à 2006	
Kamel 2007	Pesticide exposure and self-reported parkinson's disease in the Agricultural Health Study	Cohorte (HAS)	USA	Population agricole : applicateurs de pesticides et leurs conjoints	inscription entre 1993 et 1997 suivi entre 1999 et 2003	83 cas sur 79757 participants (à l'inscription: prévalence) 78 cas sur 55931 participants (survenus lors du suivi: incidence) (Identification des cas par questionnaire)
Ascherio 2006	Pesticide exposure and risk for parkinson's disease	Cohorte (Cancer Prevention Study II Nutrition cohort)	USA	population générale et agricole	1992-2001	413 cas sur 140 000 participants (questionnaire + confirmation à partir des dossiers médicaux)
Baldi 2003	Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly	Cohorte (PAQUID:personnes âgées Quid)	France (Gironde, Dordogne)	Population rurale et professionnelle	1992-1998	24 cas de Parkinson 96 cas d'alzheimer Effectif total de 1507 (Identification par examens médicaux et test MMSE + questionnaire)
Jurewicz 2008	Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies	Revue		Population générale, rurale et agricole	Articles de 1991 à 2007	
Rosas 2008	Pesticides and child neurodevelopment	Revue		Population générale, rurale et agricole	Articles de 1986 à 2007	
Roberts 2007	Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the california central valley	Cas témoins	USA (Californie)	Population rurale (Résidant à proximité de zones d'application de pesticides)	1996-1998	465 cas de TSA / 6975 contrôles (Identification des cas au sein des Services californiens d'aide aux personnes nées avec une atteinte neurologique)
Kamel 2007	Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the agricultural health study	Cohorte (HAS)	USA	Population agricole: applicateurs de pesticides	1993-1997	18782 applicateurs de pesticides
Beseler 2006	Depression and pesticide exposures in female spouses of licenced pesticide applicators in the agricultural health study cohort	Cohorte (HAS)	USA	Population agricole: épouses d'applicateurs de pesticides	1993-1997	29074 épouses d'applicateurs de pesticides
Rothlein 2006	Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and nonagricultural hispanic worker	Cas-témoins	USA (Oregon)	Population agricole	1999	96 ouvriers agricoles / 45 contrôles

Source : ORS Bretagne

Tableau 5 : Etudes en population générale et en population professionnellement exposée et troubles neurologiques (suite)

AUTEURS ET ANNEE	AGE/SEXE	EFFETS ETUDIES	PRODUITS
Elbaz 2009	Hommes et Femmes (âge moyen du diagnostic 66 ans)	Parkinson	pesticides spécifiques (source: questionnaires + interviews)
Elbaz 2007		Parkinson	Pesticides
Kamel 2007	Hommes (99% des applicateurs) femmes (96% des conjoints)	Parkinson	pesticides spécifiques (source: questionnaires + interviews)
Ascherio 2006	Hommes et femmes confondus de 40 à 90 ans	Parkinson	Pesticides (source: questionnaires)
Baldi 2003	Hommes et femmes 65 ans et +	Parkinson et Alzheimer	Pesticides mais les fongicides constituent les principaux produits employés dans la région d'étude. (source: matrice emploi-exposition)
Jurewicz 2008	Enfants de la période néonatale jusqu'à l'adolescence	Neurodéveloppement de l'enfant	Organophosphates et organochlorés (Période d'exposition: intrautérine et pendant l'enfance)
Rosas 2008	Enfants de la période néonatale jusqu'à l'âge de 7 ans	Neurodéveloppement de l'enfant	Organophosphates et organochlorés (Période d'exposition: intrautérine)
Roberts 2007	Enfants	TSA: troubles du spectre autistique	Pesticides spécifiques dont organochlorés (249 combinaisons de produits testées) (Source: Estimation en fonction des lieux de résidence et des cultures avoisinantes; Période d'exposition: gestation entière + embryogénèse dont les périodes critiques relatives au système nerveux central (-7 à 49 jours- et au tube neural -4 à 24 jours-)
Kamel 2007	Hommes de 18 à 75 ans	Symptômes neurologiques multiples	pesticides spécifiques (source: questionnaires)
Beseler 2006	Femmes	Dépression	pesticides spécifiques (source: questionnaires)
Rothlein 2006	Hommes et femmes de 20 à 52 ans	Troubles neurocomportementaux	Pesticides spécifiques (sources: prélèvement urinaire et environnementaux)

Source : ORS Bretagne

Tableau 5 : Etudes en population générale et en population professionnellement exposée et troubles neurologiques (suite)

AUTEURS ET ANNEE	CONCLUSIONS
Elbaz 2009	Association positive entre maladie de Parkinson et utilisation professionnelle de pesticides OR=1,8 (CI=1,1-3,1). Pour les hommes : association avec l'utilisation d'insecticides OR=2,2 (CI=1,1-4,3) en particulier pour les insecticides organochlorés OR=2,4 (CI=1,2-5,0). Ce risque augmente avec le nombre d'années d'utilisation professionnelle. Les associations sont plus marquées chez les hommes pour lesquels l'âge d'apparition de la maladie est le plus tardif (supérieur à 65 ans)
Elbaz 2007	Augmentation du risque de Parkinson pour les personnes ayant exercé le métier d'agriculteur (OR = 1,4) ou ayant eu des expositions professionnelles aux pesticides (OR=1,9). Ces relations seraient plus prononcées avec les herbicides et les insecticides. Données expérimentales: Roténone, et produits organophosphorés, organochlorés, dithiocarbamate, paraquat seraient toxiques pour les neurones dopaminergiques
Kamel 2007	Association entre l'incidence de maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (Pas d'association significative avec la prévalence). L'augmentation du risque est observée à la fois pour les applicateurs et leurs épouses et pour les expositions les plus importantes en termes de durée et de fréquence: personnes les plus exposées par rapport aux moins exposées: OR=2,3 (CI=1,2-4,5). Diminution du risque pour les personnes ayant utilisé des équipements de protection (vs personnes peu protégées) mais les résultats ne sont pas significatifs (OR entre 0,5 et 0,7) Associations positives mais non significatives avec certains pesticides : organochlorines (lindane) , herbicides dont le paraquat
Aschiero 2006	Seules les expositions aux pesticides sont corrélées à la survenue de la maladie de Parkinson: pour les autres expositions répertoriées dans l'enquête (solvants, formaldéhyde, rayons X, poussières de charbon...) aucune association n'est mise en évidence. Le risque augmente de 70% chez les personnes exposées aux pesticides RR=1,7 (CI=1,2-2,3). Le risque associé aux expositions de pesticides reste identique pour toutes les catégories testées (age, sexe, statut agricole) et quelle que soit la durée d'utilisation (jusqu'à plus de 10 ans).
Baldi 2003	Association entre les expositions professionnelles passées exposées aux pesticides (majoritairement agricoles en lien avec les vignobles) et une perte des performances cognitives. Augmentation significative du risque de développer la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer pour des expositions professionnelles uniquement chez les hommes (les tâches de traitements dans les vignes sont effectuées presque exclusivement par des hommes) : respectivement RR=5,53 (CI=1,47-21,58) et 2,39 (CI=1,02-5,63). Aucune association statistiquement significative n'apparaît avec les expositions environnementales (lieux de résidence rural ou à proximité des vignes)
Jurewicz 2008	Les expositions périnatales et pendant l'enfance, aux organophosphates, seraient associées à des difficultés de mémorisation, à une diminution des temps de réaction, à des retards mentaux ou l'apparition de troubles du spectre autistique. Chez les nouveaux-nés, les effets se manifestent par des anomalies de réflexes alors que chez les adolescents, les effets associés aux expositions seraient des problèmes émotionnels et mentaux. Les résultats relatifs aux expositions aux organochlorines sont plus contradictoires.
Rosas 2008	Les études sur ce sujet sont peu nombreuses. Néanmoins l'ensemble des résultats disponibles suggère l'impact des expositions intra-utérines des organophosphates et dans une moindre mesure celles des organochlorés sur le neurodéveloppement des enfants. Association entre les expositions intra-utérines: au DDT et un déficit psychomoteur et cognitif chez les enfants de 3 mois à 4 ans. aux organophosphates (étudiés seulement récemment) et augmentation de réflexes néonataux anormaux chez les nouveaux-nés. Pour les enfants plus âgés, les résultats sont plus contradictoires mais certains indiquent que les expositions intra utérine seraient associées à un déficit du développement mental et une augmentation des troubles du comportement chez les 2/3 ans.
Roberts 2007	Association entre l'exposition aux organochlorés (pendant la période d'embryogénèse du système nerveux central) et les TSA. Les mères d'enfants vivant à moins de 500 m des zones d'application d'organochlorés (pendant la période de la conception à la fin de l'embryogénèse) présentent un risque accru de TSA OR=6,1 (CI=2,4-15,3). Le risque décroît avec l'éloignement des sites
Kamel 2007	Association entre les expositions cumulées aux pesticides et la survenue, chez les applicateurs, de symptômes neurologiques. Les produits impliqués concernent les insecticides et les fongicides, les associations les plus prononcées sont liées aux expositions aux organochlorés et organophosphorés.
Beseler 2006	Aucune association n'est observée entre les cas de dépression diagnostiqués et les expositions chroniques.
Rothlein 2006	Corrélation entre les niveaux de biomarqueurs (métabolite des organophosphates) et les mesures environnementales effectuées chez les agriculteurs. Les scores de faibles niveaux sont corrélés aux niveaux des métabolites. Les niveaux de performance comportementale des agriculteurs sont inférieurs à ceux observés en population générale (population équivalente en termes social, culturel,...)

Source : ORS Bretagne

Tableau 5 : Etudes en population générale et en population professionnellement exposée et troubles neurologiques (suite)

AUTEURS ET ANNEE	BIAIS EVOQUES PAR L'AUTEUR
Elbaz 2009	Caractérisation des expositions incomplète : informations relatives aux mesures de protection non recueillies. Effectifs limités pour certaines expositions spécifiques (sureprésentation des organochlorés)
Elbaz 2007	Facteurs de confusion peu explorés: possibilité de facteurs de confusion non connus, spécifiques à l'environnement rural susceptibilité génétique
Kamel 2007	Biais de sélection et biais de mémoire: Identification des cas et caractérisation des expositions par autodéclaration Recrutement initial (prévalence) uniquement des professionnels en activité
Aschiero 2006	Biais de sélection Caractérisation des expositions incomplète: estimations sommaires, pas de produits spécifiques, notion d'intensité d'exposition limitée, pas d'information sur les expositions après 1982.
Baldi 2003	Caractérisation des expositions incomplète: pas de pesticides spécifiques
Jurewicz 2008	Facteurs de confusion multiples et complexes : D'autres facteurs peuvent influencer les résultats: alimentation, expositions à d'autres contaminants environnementaux (métal...) "L'intelligence" (=le niveau intellectuel) des parents peut influencer le neurodéveloppement de l'enfant de par le facteur génétique mais également les stimulations environnementales qu'ils peuvent apporter durant le développement.
Rosas 2008	Les études présentent des résultats divergents qui seraient essentiellement dus aux différentes méthodologies et mesures d'exposition retenues dans les études.
Roberts 2007	Effectifs parfois limités Caractérisation des expositions incomplète : possibilité de mauvaise classification des expositions (changement d'adresse, temps passés à la maison inconnus), autres expositions possibles, non prise en compte des conditions climatiques (vents). Facteurs de confusion non pris en compte: prise de vitamines, expositions professionnelles...
Kamel 2007	Biais de mémoire relatif aux données d'exposition et aux données sanitaires Facteurs de confusion (facteurs non identifiés, autres expositions environnementales ou professionnelles possibles)
Beseler 2006	Biais de mémoire Biais sur la sélection : erreurs de classification possibles des cas (identification des cas repose uniquement sur les cas diagnostiqués ne prend pas en compte les cas de dépressions moins sévères ou intermittentes)
Rothlein 2006	Effectifs limités Caractérisation des expositions incomplète: pas de produits spécifiques, les biomarqueurs utilisés reflètent uniquement les expositions récentes.

Source : ORS Bretagne

Enfin, l'enquête réalisée par BESELER, limite ses observations aux cas de dépression déclarés par les femmes de la cohorte et pour lesquels un diagnostic médical aurait été établi.

Les troubles relatifs au développement neuronal des enfants sont traités dans deux revues de la littérature polonaise (JUREWICZ 2008) et américaine (ROSAS 2008) et dans un article américain de 2007 (ROBERTS)

Les revues menées par ROSAS et JUREWICZ présentent les principaux travaux relatifs à l'impact potentiel des expositions aux pesticides sur le neurodéveloppement des enfants de la période néonatale jusqu'à l'adolescence. Les effets observés correspondent plus précisément à des troubles psychomoteurs, mentaux, cognitifs ou émotionnels et sont évalués à partir d'une batterie de tests adaptés à chaque âge de l'enfant (Brazelton, Baylay ou Mac Carthy). Sur le même thème, l'étude menée par ROBERTS se concentre sur les troubles du spectre autistique (TSA) correspondant aux enfants atteints d'autisme, de retard mentaux et autres déficiences intellectuelles. Les sujets sont recrutés à partir des fichiers des services californiens d'aide aux personnes nées avec des « atteintes neurologiques handicapantes » (California DDS : Department of developmental services). Ces travaux correspondent à la première enquête épidémiologique mettant en lien les expositions aux pesticides pendant la grossesse et la survenue de TSA chez les nouveau-nés.

■ **Expositions et produits**

Les études relatives aux troubles neurocomportementaux et psychiques ainsi que celles portant sur les maladies neurodégénératives se focalisent principalement sur les populations professionnelles en particulier agricoles ainsi que les populations rurales. Les travaux relatifs au neurodéveloppement des enfants ont trait à la fois à des populations issues de zones rurales, agricoles mais aussi urbaines.

Pour l'ensemble des études, les expositions concernent les hommes et les femmes. Seuls les travaux réalisés par KAMEL en 2007 portent exclusivement sur la population masculine et ceux menés par BESELEER en 2006 sont spécifiques aux femmes.

Les estimations d'expositions aux pesticides sont envisagées selon diverses méthodologies à partir de :

- Questionnaire rétrospectif : cette approche a été retenue dans les études de ELBAZ (2007), KAMEL les 2 articles de 2007) ASHERIO (2006) et BESELER (2006). Globalement, les paramètres d'intensité (durée, fréquence) sont plus ou moins pris en compte dans ces travaux. Cependant, seules les enquêtes menées par KAMEL, précisent certains critères liés aux modalités d'utilisation pouvant influencer le degré d'exposition : usage ou non de pulvérisateurs (2007), recours à des équipements de protection (2006).
- Matrice emploi-exposition : Dans les travaux de BALDI (2003), les niveaux d'exposition professionnelle correspondent à des expositions cumulées évaluées en fonction des emplois passés déclarés.

- Biomarqueurs : Dans les études sélectionnées par JUREWICZ et ROSAS (Neurodéveloppement), la quasi-totalité des enquêtes reposent sur des dosages de biomarqueurs d'exposition, effectués sur des prélèvements de sang, de sérum, d'urine ou de lait maternel. Dans l'étude de ROTHLEIN, les mesures biologiques sont complétées par des prélèvements environnementaux (poussières) au domicile des sujets.
- Géocodage : Dans l'étude menée par ROBERTS, l'évaluation de l'exposition repose sur une estimation indirecte qui recoupe le lieu de résidence lors de la naissance du sujet et les types de cultures avoisinantes (distance inférieure à 500 m). Les données d'exposition sont recueillies auprès du département californien de régulation des pesticides qui enregistre les produits et les quantités appliqués dans les cultures. Dans l'étude de BALDI, le lieu de résidence est également considéré comme un indicateur d'exposition environnementale pour les habitations situées en zones rurales ou à proximité de vignes.

On note que, pour la majorité des études, les expositions sont évaluées rétrospectivement sur des périodes plus ou moins longues : de quelques mois (KAMEL 2007 relatif aux symptômes neurologiques) jusqu'à plusieurs dizaines d'années (ELBAZ 2009) alors que dans l'étude de ROTHLEIN, les biomarqueurs utilisés reflètent uniquement les expositions récentes.

À l'exception des études réalisées par BALDI et ASHIERO qui prennent en compte les expositions globales aux pesticides sans distinction particulière, la majorité des travaux considèrent dans leurs analyses de multiples produits (ELBAZ 2009, ROBERTS 2007 et KAMEL 2007 relatif à la maladie de Parkinson), ou familles de produits (KAMEL 2007 relatif aux symptômes neurologiques, BESELER 2006, ROTHLEIN 2006). Parmi les pesticides retenus, les organochlorés et les organophosphorés sont les principaux produits testés.

Dans le cas particulier des études sur le neurodéveloppement des enfants, la plupart des analyses se concentrent sur des expositions périnatales en particulier lors de la grossesse. Pour ROBERTS, les phases critiques d'exposition en lien avec la survenue de TSA se concentrent sur la période de l'embryogenèse (les deux premiers mois de grossesse) lors du développement et de la différenciation neuronale.

■ **Mécanismes physiopathologiques évoqués**

Les données expérimentales mentionnées dans les différents articles concernent principalement les mécanismes en lien avec les pathologies neurodégénératives. D'après MULTIGNER, ELBAZ et ASHERIO certains pesticides présenteraient une toxicité pour les neurones dopaminergiques et plusieurs mécanismes variés sont proposés tels que le stress oxydatif, ou les perturbations enzymatiques. Ainsi, la roténone (pesticide autorisé en agriculture biologique), le dieldrine, le paraquat et le maneb induiraient sélectivement une destruction de ce type de neurones.

Globalement, pour les autres effets neurologiques, les données sont peu nombreuses. On note toutefois une attention particulière sur l'impact des organophosphates sur le système nerveux central. Selon BESELER, ils induiraient notamment des interférences dans les mécanismes de régulation de neurotransmetteurs comme l'acétylcholine. De même, JUREWICZ, précise dans son étude sur le développement neuronal, que les plus jeunes constitueraient une population particulièrement sensible à ce type de pesticides : les niveaux d'enzymes impliquées dans la détoxification des organophosphates (paraoxanase, chlorpyrifos oxanase) étant plus faibles chez les enfants que ceux mesurés chez les adultes.

■ Résultats et problèmes méthodologiques

■ Résultats

Les maladies neurodégénératives

Dans sa revue de la littérature de 2007, ELBAZ note que de nombreuses études, de typologies diverses, tendent à démontrer un lien entre la survenue de la maladie de Parkinson et les expositions professionnelles aux pesticides. L'auteur cite des augmentations de risque de 40% à 90% et précise que les associations les plus fortes concernent plus particulièrement les herbicides et les insecticides. ELBAZ rappelle qu'à l'inverse, les travaux sur les utilisations domestiques de pesticides sont peu nombreux et présentent des résultats incohérents;

Les études sélectionnées confirment ces observations :

Dans l'enquête menée par ASHERIO, parmi toutes les expositions envisagées (formaldéhyde, solvants, poussières de charbon...) seules les expositions aux pesticides sont associées à la survenue de la maladie de Parkinson. L'incidence de la maladie serait 1,7 fois plus élevée chez les sujets exposés aux pesticides que les non exposés (RR=1,7 ; CI=1,2-2,3). Ce risque reste identique pour toutes les catégories de population testées (age, sexe, statut agricole) et quelle que soit la durée d'utilisation (jusqu'à plus de 10 ans).

De même, les résultats issus de l'étude de ELBAZ en 2009 indiquent une association positive entre maladie de Parkinson et une utilisation professionnelle de pesticides OR=1,8, (CI=1,1-3). Contrairement à l'étude précédente, ce risque semble augmenté avec le nombre d'année d'exposition professionnelle aux pesticides. Cette association est particulièrement marquée pour des utilisations, par les hommes, d'insecticides en particulier de la catégorie des organochlorés : respectivement OR=2,2 (CI=1,1-4,3) et OR=2,4, (CI=1,2-5,0). Toutefois, l'auteur note, que ces associations sont renforcées chez les personnes pour lesquelles la maladie s'est déclarée tardivement (après 65 ans) OR=4,5 (CI=1,0-20,0). Les durées d'exposition étant similaires entre les deux populations (cas de survenues avant ou après 65 ans), cette observation conduit à plusieurs hypothèses :

- La survenue de la maladie de Parkinson chez les plus jeunes serait principalement due à des facteurs génétiques alors que les facteurs environnementaux joueraient un rôle plus soutenu chez les personnes plus âgées ;

- Les personnes les plus âgées auraient été plus exposées en termes de type de produits (arsenic), de fréquence d'utilisation ou de mesures de protection (moins fréquentes ou moins efficaces)....

Dans l'étude de la cohorte HAS (agricultural health study) réalisée par KAMEL, les personnes les plus exposées aux pesticides agricoles présentent un risque plus élevé de développer la maladie de Parkinson par rapport aux moins exposées OR=2,3 (CI=1,2-4,5). De plus, les résultats indiquent que l'augmentation du risque, observée chez les applicateurs de pesticides serait corrélée avec le nombre d'années d'utilisation professionnelle. Cependant, aucun produit spécifique n'est statistiquement mis en cause. Notons également que le recours à des équipements de protection semble être associé à une diminution de ce risque (résultats statistiquement non significatifs).

Dans le même sens, les travaux menés par BALDI présentent un lien entre les expositions aux pesticides et la survenue de maladies neurodégénératives. Les résultats montrent une corrélation entre les expositions professionnelles passées (essentiellement agricoles) et une perte des performances cognitives et mettent en évidence une augmentation significative chez les hommes du risque de développer la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer: respectivement RR=5,53 (CI=1,47-21,58) et 2,39 (CI=1,02-5,63). Toutefois, aucune association statistiquement significative n'apparaît pour les expositions environnementales (résidence en zone rurale ou à proximité des vignes).

Les troubles comportementaux et psychiques

Les études menées auprès des populations adultes agricoles présentent des résultats discordants :

Dans l'étude effectuée par ROTHLEIN en 2006 les scores de performances cognitives et psychomotrices sont inversement associés aux niveaux d'expositions des salariés agricoles, mesurés via les prélèvements urinaires. De plus, les résultats indiquent une association positive entre les niveaux de métabolites issus des dosages biologiques et ceux issus des dosages environnementaux effectués à l'intérieur des logements. Cette observation soutient l'hypothèse de la contamination possible de l'environnement domestique des travailleurs agricoles et conduit l'auteur à rappeler l'importance des règles d'hygiène pour prévenir cette contamination (chaussures à l'extérieur, changement de vêtement, douche, nettoyage fréquent des sols...).

Les travaux réalisés par KAMEL en 2007, montrent une association positive entre la survenue de symptômes neurologiques (plus de 10 symptômes dans l'année précédente) et l'exposition aux pesticides chez les applicateurs n'ayant jamais subi d'épisodes d'intoxication aiguë (empoisonnements ou fortes expositions par inhalation, par ingestion ou par contact ...). Les produits impliqués concernent principalement les insecticides et les fongicides. Les associations les plus prononcées sont liées aux expositions aux organochlorés et organophosphorés ainsi qu'aux méthodes d'application les plus exposantes en pesticides (pulvérisateurs).

À l'inverse, dans l'étude menée par BESELER, les cas de dépression diagnostiqués chez les femmes d'applicateurs ne semblent pas être corrélés avec les expositions chroniques aux pesticides. Cependant, l'auteur note que les études réalisées ces dernières décennies indiquent une possible association entre les expositions aux pesticides et des syndromes dépressifs consécutifs à des cas d'intoxication aigüe survenus plusieurs années auparavant.

Les études relatives à l'impact des expositions aux pesticides sur le neurodéveloppement des enfants sont peu nombreuses. Néanmoins, selon JUREWICZ et ROSAS les données épidémiologiques récentes indiquent que les expositions des enfants aux pesticides sont associées à des déficits du développement neurocomportemental. Plus précisément, les études convergent vers une implication des expositions périnatales ou pendant l'enfance aux organophosphates. Chez les nouveau-nés, ces effets se manifestent par une augmentation des anomalies de réflexes néonataux alors que chez les enfants plus âgés, les études indiquent un déficit du développement mental et une augmentation des troubles du comportement (difficultés de mémorisation, d'attention, diminution un temps de réaction, ou retards mentaux).

Les auteurs soulignent que les études relatives aux expositions à d'autres types de produits comme les organochlorés aboutissent à des conclusions plus contradictoires. Cependant, les analyses réalisées par ROBERTS en 2007 établissent un lien entre les parents résidant à proximité de zones d'applications agricoles de pesticides et la survenue de TSA (troubles du spectre autistique). Ce risque est particulièrement marqué pour les zones agricoles utilisatrices d'organochlorés : les enfants des mères vivant à moins de 500 m des zones d'application pendant la phase d'embryogenèse du système nerveux central, présenteraient un risque accru de TSA (OR=6,1 ; CI=2,4-15,3). Le risque décroît avec l'éloignement des sites.

■ **Problèmes méthodologiques**

Globalement, les difficultés méthodologiques relevées dans ces études sont identiques à celles déjà mentionnées dans les chapitres précédents : biais de sélection, biais de mémoire, caractérisation approximative des expositions.... On note toutefois certaines particularités en lien avec :

- L'identification des effets sanitaires notamment ceux relatifs aux troubles psychiques : les effets observés sont parfois difficile à définir ou à relever. Le recours au diagnostic médical limite les biais inhérents aux déclarations faites par les sujets mais peut exclure des troubles plus discrets. Ainsi, dans l'étude de BESELER, l'identification des cas repose uniquement sur les cas diagnostiqués et ne prend pas en compte les cas de dépression moins sévères ou intermittentes.
- Les facteurs de confusion : bien que dans l'ensemble, les analyses intègrent un certain nombre de facteurs pouvant influencer les résultats (l'âge le sexe, le niveau d'éducation, l'alcoolisme, la prise de drogue ou de vitamines pendant la grossesse) leur prise en compte est souvent limitée et incomplète.

Dans le cas des études relatives aux pathologies neurodégénératives, ELBAZ rappelle que la maladie de Parkinson est considérée comme étant d'origine multifactorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et génétiques. Or selon l'auteur, Les facteurs de confusion sont peu explorés et les interactions gènes environnement demeurent inconnues.

Analyse

Les travaux sélectionnés dans la présente étude confirment les tendances déjà observées en 2001 :

Les conclusions récentes des études épidémiologiques et toxicologiques soutiennent l'hypothèse d'une relation entre la maladie de Parkinson et les expositions aux pesticides. Toutefois les relations observées concernent essentiellement les expositions professionnelles, les expositions domestiques étant peu étudiées et présentant des résultats plus contradictoires.

Les études relatives aux autres troubles neurologiques et psychiques sont peu nombreuses et présentent des résultats plus discordants. En effet, aux difficultés communes rencontrées dans les études sur les autres effets sanitaires, s'ajoutent des problématiques propres à ce type de pathologies observées :

- Les atteintes étudiées sont parfois difficiles à définir et à identifier.
- les troubles observés sont sous l'influence complexe de nombreux facteurs individuels tels que l'environnement social et affectif ou les facteurs génétiques.

On note toutefois l'émergence de nouvelles interrogations sur l'impact potentiel des expositions aux pesticides sur le développement neuronal des enfants. Les données épidémiologiques tendent à démontrer le rôle perturbateur des pesticides sur le processus de neurodéveloppement en particulier pour des expositions pendant la grossesse. Pour l'ensemble des études relatives aux expositions aux organochlorés, l'exposition aux pesticides est significativement associée à des scores plus faibles aux tests cognitifs (difficultés de mémoire ou d'attention). Ainsi, selon JUREWICZ et ROSAS, malgré les incertitudes, les données actuelles sont suffisantes pour envisager des mesures préventives auprès des enfants et des femmes enceintes, vis-à-vis des expositions aux pesticides.

Synthèse et perspectives

A l'issue de cette étude, nous retiendrons les éléments d'analyse suivants :

Au regard du contexte international

■ Une reconnaissance des problématiques de santé - environnement et des effets chroniques

Au plan international et européen, l'utilisation des pesticides et plus largement celle des produits chimiques, est considérée comme une problématique qualifiée de « préoccupante » ; les connaissances apparaissant incomplètes notamment sur :

- Les produits en eux-mêmes,
- Les modes d'exposition,
- Les effets environnementaux et sanitaires en particulier pour les effets sur le long terme.

Les institutions internationales et européennes mettent l'accent sur les aspects liés aux expositions chroniques par les produits chimiques dont les pesticides font partie. Malgré la persistance des incertitudes et des lacunes sur les connaissances des liens de cause à effets, il existe une reconnaissance internationale et européenne de la complexité :

- Des expositions dans l'espace : les sources d'exposition sont nombreuses, les produits sont multiples et peuvent interagir entre eux.
- Des impacts dans le temps : certains effets sanitaires seraient liés à des expositions dans l'enfance, lors de la conception voir trans-générationnel.

Les programmes internationaux se concentrent sur les enfants identifiés comme un groupe particulièrement vulnérable, et ont pour objectif principal d'évaluer la charge de l'environnement sur la santé. Ils reposent sur le renforcement de la recherche afin de compléter les connaissances sur les liens entre l'environnement et la santé, la nature et l'ampleur des effets sanitaires.

■ Vers une gestion et une utilisation plus rationnelle des pesticides

Les grandes lignes directrices internationales, sous l'égide des nations unies, mettent en place un cadre réglementaire visant à une gestion rationnelle de la production, de la distribution et de l'utilisation des produits chimiques dangereux dont certains pesticides font partie (convention de Rotterdam, convention de Stockholm). Les programmes engagés au niveau de la communauté européenne abordent les problématiques de santé-environnement par une approche globale et transversale. La gestion relative aux pesticides, et plus spécifiquement aux produits phytosanitaires, qui se met en place repose notamment sur :

- Une évolution de la législation.
- L'intégration des problématiques sanitaires et environnementales dans les autres politiques.
- La sensibilisation de l'ensemble des acteurs.
- Le renforcement des travaux de recherche.

Ces orientations internationales et européennes servent de cadre de référence dans la mise en œuvre de la politique nationale. De même les plans régionaux en lien avec les problématiques d'environnement et de santé (PRSE ou PRQA) rendent compte de la préoccupation bretonne vis-à-vis des produits phytosanitaires. Fortement orientées sur la qualité des eaux bretonnes, de nombreuses actions législatives, incitatives et informatives ont été engagées.

En matière d'exposition

■ La reconnaissance d'une contamination de tous les milieux

Les analyses effectuées sur l'ensemble des sources d'exposition mettent en avant une contamination par les pesticides généralisée et diffuse de tous les milieux. Cette contamination concerne aussi bien les populations rurales qu'urbaines. Les données relatives à l'alimentation et à l'eau de boisson sont largement documentées contrairement aux autres sources d'exposition. Selon l'OMS, l'alimentation et la consommation d'eau représenteraient respectivement 80% et 10% des expositions aux pesticides. Cependant, comme le souligne l'Invs⁷⁵ aucune « référence ne permet d'affirmer ou d'infirmer la prépondérance de la voie orale par rapport aux autres voies d'exposition », l'évaluation des risques liés aux pesticides doit prendre en compte « l'ensemble des voies d'exposition : inhalation, ingestion et/ou contact cutané, à partir des différents milieux de dispersion des pesticides : alimentation, air, eau, sol et air ».

⁷⁵Coignard F., Lorente C. : « exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles : bilan et perspectives du programme régional intercirce », Invs, 2006.

Le Programme IPCS, de l'OMS, confirme cette approche et recommande d'intégrer dans l'estimation de l'exposition de la population aux pesticides « l'estimation de la dose totale provenant des différents milieux : atmosphère à l'intérieur des locaux, air ambiant, alimentation, eaux, poussières ». Cependant, à l'heure actuelle, peu de données sont disponibles pour évaluer la contamination de ces milieux. L'évaluation et la caractérisation des risques sanitaires liés aux pesticides demeurent incomplètes :

- Les données toxicologiques restent lacunaires notamment celles relatives aux phénomènes résultant de mélanges de produits.
- Les Valeurs toxicologiques de référence (VTR) disponibles ne sont pas adaptées aux voies aériennes ou cutanées.
- Il n'existe pas de programmes de surveillance permettant d'évaluer la contamination de l'air (extérieur et intérieur) ou du sol. Les campagnes de mesures sont sporadiques voir inexistantes.
- Les connaissances entre les concentrations observées et l'exposition propre de la population restent demeurent insuffisantes

■ La nécessité de mesurer l'exposition totale des populations

Bien que les études françaises, réalisées ces dernières années, s'orientent vers une approche plus globale et plus réaliste des expositions de la population, elles se concentrent surtout sur l'exposition alimentaire. L'estimation de l'exposition totale des populations aux pesticides peut être appréhendée indirectement par le biais du taux d'imprégnation de la population à l'aide de biomarqueurs spécifiques à certains pesticides. Plusieurs études ont été engagées en France dont :

- **Le volet environnemental de l'ENNS** (étude nationale nutrition santé) : Ce programme a pour principal objectif d'évaluer en France métropolitaine les apports alimentaires, l'état nutritionnel et l'activité physique en lien avec des données de santé dans un échantillon représentatif d'environ 3 000 personnes adultes âgées de 18 à 74 ans. Mené conjointement par l'Afssa et l'InVS, il comprend également un volet environnemental se traduisant par le dosage, à partir de prélèvements sanguins et urinaires, de divers contaminants chimiques dont les pesticides. Ces analyses permettront d'établir les premières données d'imprégnation aux pesticides d'un échantillon représentatif de la population adulte française.
- **L'étude ELFE** (Étude longitudinale française depuis l'enfance) : Ce projet a été initié au sein de l'Institut national d'études démographiques (Ined) et de l'Unité mixte Inserm-Ined (U 569) au cours des années 2002-2004 et rejoint par le Département santé-environnement de l'InVS depuis 2005 dans le cadre du Plan national santé environnement (PNSE). Il correspond à la mise en place d'une cohorte française de 20 000 enfants suivis de la naissance à l'âge adulte, et prévoit d'analyser la santé et le développement de l'enfant dans son milieu, dans une approche pluridisciplinaire en prenant en compte les facteurs sociaux, familiaux, psychologiques, environnementaux et nutritionnels.

Parmi les objectifs retenus, l'un d'eux vise à déterminer la concentration d'une sélection de pesticides dans différents milieux biologiques de la mère et de l'enfant, ainsi que les facteurs influençant ces concentrations.

En Bretagne, l'étude de la **cohorte PELAGIE** (perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse et de l'infertilité) menée par l'Inserm, s'est notamment intéressée à évaluer le niveau et l'étendue de l'imprégnation aux pesticides des femmes enceintes bretonnes, en particulier aux herbicides de type triazine (interdits depuis 2003 mais toujours présents dans l'environnement) et aux insecticides organophosphorés d'usages agricoles et non agricoles⁷⁶. Les résultats indiquent la présence de traces de pesticides dans la majorité des prélèvements urinaires des femmes enceintes :

- Environ 98% des femmes testées se sont révélées positives à au moins un pesticide.
- Plus de la moitié des femmes testées (54%) ont au moins 8 pesticides présents dans les prélèvements urinaires.

En lien avec les effets chroniques sur la santé

■ Vers une estimation plus précise des expositions

L'estimation des expositions demeure la principale problématique à laquelle se heurte l'ensemble des études épidémiologiques. Ces difficultés sont essentiellement liées à la détermination de la nature et de l'intensité des expositions : les expositions aux pesticides sont multiples et complexes en termes de produits, de modalités d'application ou de sources d'exposition. De plus, cette caractérisation est généralement appréhendée rétrospectivement et consiste à estimer des expositions anciennes pouvant remonter jusqu'à plusieurs décennies et souvent se baser uniquement sur la mémoire de l'utilisateur.

⁷⁶ Chevrier, C. Petit C., Limon G., Durand G., Cordier S. « Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006) » BEH, 16 juin 2009.

Toutefois, les études récentes semblent tendre vers des estimations plus précises des expositions. Pour ce faire, les travaux ont recours à des approches méthodologiques plus ciblées notamment par l'utilisation de matrice emploi exposition ou par le dosage de biomarqueurs. En France, de nombreux projets visant à une meilleure appréhension des expositions ont été mis en place dont :

- **Le programme MATPHYTO** : Engagé en 2008 par le Département santé-travail de l'InVS, ce programme correspond à la détermination de matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires. À chaque culture, ou groupe de cultures, est associée la liste des principales familles chimiques de produits phytosanitaires et matières actives susceptibles d'avoir été utilisées depuis ces cinquante dernières années. Trois indicateurs permettant d'évaluer les expositions sont pris en compte : la probabilité d'utilisation (% d'unités de production ayant utilisé la substance), la fréquence d'utilisation (nombre moyen de traitements sur une même surface agricole) et l'intensité d'utilisation (quantité moyenne appliquée à l'hectare). La réalisation de ces matrices s'effectue à partir de recherches bibliographiques et d'expertises en collaboration avec de nombreux organismes. L'Invs précise qu'à terme, il sera possible de caractériser, de manière rétrospective et pour tout type de cultures, les expositions professionnelles aux produits phytosanitaires chez les travailleurs de l'agriculture.
- **L'étude Pestexpo** : Ce projet mené en collaboration avec le laboratoire Santé-Travail-Environnement de Bordeaux et le Laboratoire départemental Frank Duncombe, s'intéresse à l'aspect quantitatif des expositions aux phytosanitaires principalement dans le contexte français des grandes cultures (céréales) et de la viticulture. Il vise à apprécier les niveaux d'exposition agricole en fonction des différentes tâches agricoles réalisées (préparation, application, nettoyage...), les mesures de protection individuelles ou les matériels de traitement.

■ Pesticides et cancers : des associations confortées

Dans la continuité des observations issues de l'étude de 2001, le lien entre les expositions aux pesticides et la survenue de certains cancers est fréquemment mis en évidence en particulier pour les cancers hématopoïétiques (leucémies, lymphomes malins). Ces associations sont toutefois plus souvent observées auprès des populations agricoles pour lesquelles les expositions sont à priori plus importantes. Les travaux relatifs aux populations infantiles tendent également à mettre en évidence une sensibilité accrue des plus jeunes. Plusieurs études récentes mentionnent le lien entre certains cancers et les expositions des parents pendant la grossesse non seulement pour des expositions professionnelles mais aussi pour des expositions domestiques liées à l'usage de produits courants.

■ Pesticides et troubles de la reproduction : des effets suspectés qui justifient d'être approfondis

De nombreux troubles en lien avec les expositions chroniques aux pesticides sont évoqués : les atteintes relatives à la fertilité masculine et féminine (qualité spermatique appauvrie, augmentation des délais à concevoir, baisse des taux de fécondité...), ou les atteintes relatives au développement intra utérin (prématurité, retard de croissance, anomalies congénitales, mort foetale,...). Les mécanismes physiopathologiques potentiellement associés sont tout aussi variés (toxicité, perturbation endocrinienne, mutation) et peuvent survenir suite à des expositions pré ou post conceptionnelles. Il semble néanmoins que les périodes d'exposition les plus critiques correspondent aux phases de différenciation ou de maturation cellulaire des cellules germinales ou de l'embryon. Cependant, de même qu'en 2001, les résultats sont discordants et à l'exception du DBCP (dibromochloropropane= nématocide) ou la chlordecone dont les effets néfastes sur la fertilité masculine ont été démontrés, aucune conclusion n'est formellement établie aussi bien auprès des populations professionnelles que de la population générale.

■ Pesticides et atteintes neurologiques : le lien entre exposition professionnelle et maladie de Parkinson renforcé

Les études récentes, focalisées principalement sur les maladies neurodégénératives, tendent à confirmer les associations évoquées en 2001 entre les expositions professionnelles et la survenue de la maladie de Parkinson. A l'inverse, les travaux relatifs aux troubles comportementaux et psychiques demeurent minoritaires et non concluants. On note toutefois que les études réalisées ces dernières années semblent indiquer un impact des pesticides sur le développement neuronal des enfants en particulier pour des expositions aux organochlorés lors de la grossesse.

■ De manière générale : la nécessité de poursuivre les investigations en s'appuyant sur le suivi de cohortes

Globalement, les connaissances actuelles sur les effets chroniques des pesticides sur la santé demeurent largement incomplètes. Outre l'étude des effets cancérigènes des pesticides, pour la plupart des effets suspectés, les travaux sont encore en nombre limité et les résultats contradictoires. On note que de nombreuses difficultés, relatives aux méthodologies retenues ou spécifiques aux pathologies elles-mêmes, viennent obscurcir l'interprétation des résultats. Ainsi, la mise en évidence de l'implication des pesticides dans le développement de maladies chroniques souffre de fortes imprécisions notamment du fait que :

- les effets observés résultent d'interactions complexes entre de nombreux facteurs individuels (environnement professionnel, social, affectif, facteurs génétiques...), difficiles à identifier et/ou à mesurer,

- l'étiologie des pathologies et les facteurs de risque associés ne sont que partiellement connus,
- les effets sont multiples et peuvent présenter une grande variété au sein même des pathologies étudiées.

De plus, les études épidémiologiques présentent fréquemment des effectifs réduits en particulier pour les analyses les plus précises (par produit ou par sous type de pathologie) pouvant ainsi limiter la puissance statistique des résultats. Pour y remédier les cohortes de grande envergure se mettent en place telles que la cohorte AHS (Agricultural health study) aux Etats Unis ou les cohortes françaises suivantes :

- **AGRICAN** (AGRIculture et CANcer) : Cette cohorte regroupe 180 000 agriculteurs en activité ou retraités, exploitants ou salariés, dans 12 départements de métropole disposant de registres de cancers. Elle prévoit un suivi sur plusieurs années permettant d'analyser les expositions par des questionnaires et de les croiser avec des données de santé (cancer, mais aussi maladie de Parkinson, broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme).
- **ELFE** : cette cohorte, précédemment évoquée, correspond à un suivi prospectif de 20 000 enfants jusqu'à l'âge adulte. Son étude devrait permettre, à terme, d'analyser l'influence des pesticides sur le développement neurocomportemental et les fonctions de reproduction de l'enfant au moyen d'indicateurs biologiques d'effets précoces et d'indicateurs sanitaires.

■ En termes de pistes de prévention

En l'état actuel des connaissances, il demeure difficile pour les populations professionnelles à priori les plus exposées, d'affirmer avec certitude le lien entre les expositions aux pesticides et la survenue d'effets retardés sur la santé. La mise en évidence d'un tel lien en population générale, semble par conséquent encore plus complexe à établir, indépendamment des stratégies méthodologiques à venir.

Malgré ces difficultés, plusieurs études récentes réalisées auprès des populations infantiles mettent en avant une sensibilité plus prononcée des fœtus et des jeunes enfants aux expositions aux pesticides, qu'elles soient liées à un usage professionnel, notamment agricole, mais également à l'usage domestique de produits courants et largement employés : traitements anti-poux, traitements des plantes d'intérieur, entretien des jardins...

Dans ce contexte, une réflexion sur les messages à faire passer auprès des populations mériterait d'être engagée.

Vertical line

Bibliographie

Bibliographie littérature scientifique

ASHERIO A., CHEN H., WEISSKOPF M.G., O'REILLY E., McCULLOUGH M.L., CALLE E., SCHWARZSCHILD M.A., THUN M.J.

Annals of neurology, 2006, vol. 60, n° 2, p. 197-203.

BALDI I., LEBAILLY P., MOHAMMED-BRAHIM B., LETENNEUR L., DARTIGUES J-F., BROCHARD P.

Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly
American journal of epidemiology, 2003, vol. 157, n°5, p. 409-414.

BERKOWITZ G.S., WETMUR J.G., BIRMAN-DEYCH E., OBEL J., LAPINSKI R.H., GODBOLD J.H., HOLZMAN I.R., WOLFF M.S.

In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference
Environmental health perspectives, 2004, vol. 112, n° 3, p. 388-391.

BESELER C.B., STALLONES L., HOPPIN J., ALAJANVA M.C.R., BLAIR A., KEEFE T., KAMEL F.
Depression and pesticide exposures in female spouses of licenced pesticide applicators in the agricultural health study cohort

Journal of occupational and environmental medicine, 2006, vol. 48, n° 10, p. 1005-1013.

BRETVELD R.W., HOOVELD M., ZIELHUIS G.A., PELLEGRINO A., VAN ROOIJ I.A.L.M., ROELVELD N.

Reproductive disorders among male and female greenhouse workers
Reproductive toxicology, 2008, vol. 25, n° 1, p. 107-114.

- CARROZA S.E., LI B., WANG Q., HOREL S., COOPER S.
Agricultural pesticides and childhood cancers
International journal of hygiene and environmental, 2009, vol. 212, n°2, p. 186-195.
- CHEN Z., STEWART P.A., DAVIES S., GILLER R., KRAILO M., DAVIS M., ROBISON L., SHU X-O.
Parental occupational exposure to pesticides and childhood germ-cell tumors
American journal of epidemiology, 2005, vol. 162, n°9, p. 858-867.
- CLEMENTI M., CAUSIN R., MARZOCCHI C., MANTOVANI A., TENCONI R.
A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy
Reproductive toxicology, 2007, vol. 24, n° 1, p. 1-8.
- CLEMENTI M., TIBINI G.M., CAUSIN R., LA ROCCA C., MARANGHI F., RAFFAGNATO F., TENCONI R.
Pesticides and fertility: an epidemiological study in northeast Italy and review of the literature
Reproductive toxicology, 2008, vol. 26, n° 1, p. 13-18.
- COLT J.S., DAVIS S., SEVERSON R.K., LYNCH C.F., COZEN W., CAMANN D., ENGELS E.A., BLAIR A., HARTGE P.
Residential insecticide use and risk of Non-Hodgkin's Lymphoma
Cancer epidemiology, biomarkers and prevention, 2006, vol. 15, n° 2, p. 251-257.
- COONEY M., DANIELS J., ROSS J.A., BRESLOW N.E., POLLOCK B.H., OLSHAN A.F.
Household pesticides and risk of Wilms tumor
Environmental health perspectives, 2007, vol. 115, n° 1, p. 134-137.
- ELBAZ A.
Maladie de Parkinson et environnement rural
La revue du praticien, 2007, vol. 57, suppl.11, p. 37-39
- ELBAZ A., CLAVEL J., RATHOUZ P.J., MOISAN F., GALANAUD J-P., DELEMOTTE B., ALPEROVITCH A., TZOURIO C.
Professional exposure to pesticides and Parkinson disease
Annals of neurology, 2009, vol. 66, n° 4, p. 494-504.
- ESKENAZI B., HARLEY K., BRADMAN A., WELTZIEN E., JEWELL N.P., BARR D.B., FURLONG C.E., HOLLAND N.T.
Association of in utero organophosphate pesticide exposure and foetal growth and length of gestation in agricultural population
Environmental health perspectives, 2004, vol. 112, n° 10, p. 1116-1124.
- FARR S.L., CAI J., SAVITZ D.A., SANDLER D.P., HOPPIN J.A., COOPER G.S.
Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the AHS
American journal of epidemiology, 2006, vol. 163, n°8, p. 731-742.

FLOWER K.B., HOPPIN J.A., LYNCH C.F., BLAIR A., KNOTT C., SHORE D.L., SANDLER D.P.
Cancer risk and parental pesticide application in children of HAS participants
Environmental health perspectives, 2004, vol. 112, n° 5, p. 631-635.

HARTGE P., COLT J.S., SEVERSON R.K., CERHAN J.R., COZEN W., CAMANN D., ZAHM S.H., DAVIS S.
Residential herbicide use and risk of Non-Hodgkin Lymphoma
Cancer epidemiology, biomarkers and prevention, 2005, vol. 14, n° 4, p. 934-937.

JUREWICZ J. HANKE W.
Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies
International journal of occupational medicine and environmental health, 2008, vol. 21, n°2, p. 121-132.

KAMEL F., ENGEL L.S., GLADEN B.C., HOPPIN J.A., ALAJANVA M.C.R., SANDLER D.P.
Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the agricultural health study
Human and experimental toxicology, 2007, vol. 26, n° 3, p. 243-250.

KAMEL F., TANNER C.M., UMBACH D.M., HOPPIN J.A., ALAJANVA M.C.R., BLAIR A., COMYNS K., GOLDMAN S.M., KORELL M., LANGSTON J.W., ROSS G.W., SANDLER D.P.
Pesticide exposure and self-reported parkinson disease in the Agricultural Health Study
American journal of epidemiology, 2007, vol. 165, n°4, p. 364-374.

LACASANA M., VAZQUEZ-GRAMEIX H., BORJA-ABURTO V.H., BLANCO-MUNOZ J., ROMIEU I., AGUILAR-GARDUNO C., GARCIA A.M.
Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly
Occupational and environmental medicine, 2006, vol. 63, n° 10, p. 649-656.

LEBAILLY P., NIEZ E., BALDI I.
Données épidémiologiques sur le lien entre cancers et pesticides
Oncologie, 2007, vol. 9, n°5, p. 361-369.

MENEGAUX F., BARUCHEL A., BERTRAND Y., LESCOEUR B., LEVERGER G., NELKEN B., SOMMELET D., HEMON D., CLAVEL J.
Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukemia
Occupational and environmental medicine, 2006, vol. 63, n° 2, p. 131-134.

MERHI M., RAYNAL H., CAHUZAC E., VINSON F., CRAVEDI J.P., GAMET-PAYRASTRE L.
Occupational exposure to pesticides and risk of hématopoietic cancers: meta-analysis of case control studies
Cancer causes and control, 2007, vol. 18, n° 10, p. 1209-1226

MEYER K.J., REIF J.S., RAO VEERAMACHANENI D.N., LUBEN T.J, MOSLEY B.S., NUCKOLS J.R.
Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern arkansas
Environmental health perspectives, 2006, vol. 114, n° 10, p. 1589-1595.

MINK P.J., ADAMI H-O., TRICHOPOULOS D., BRITTON N.L., MANDEL J.S.
Pesticides and prostate cancer : a review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information
European journal of cancer prevention, 2008, vol. 17, n° 2, p. 97-110.

MULTIGNER L.
Effets retardés des pesticides sur la santé humaine
Environnement, risques et santé, 2005, vol. 4, n° 3, p. 187-194.

MASTERLACK M.
Pesticides and childhood cancer : an update
International journal of hygiene and environmental, 2007, vol. 210, n°5, p. 645-657.

NDONG J.R., BLANCHET P., MULTIGNER L.
Pesticides et cancer de la prostate : données épidémiologiques
Bulletin du cancer, 2009, vol. 96, n° 2, p. 171-180

NORBY K-C., ANDERSON A., IRGENS L.M., KRISTENSEN P.
Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmer's families
Scandinavian journal of work, environment and health, 2005, vol. 31, n°2, p.89-96.

ORSI L., TROUSSARD X., MONNEREAU A., BERTHOU C., FENAUX P., MARIT G., SOUBEYRAN P., HUGUET F., MILPIED N., LEPORRIER M., HEMON D., CLAVEL J.
Occupation and lymphoid malignancies : results from a french case control study
Journal of occupational and environmental medicine, 2007, vol. 49, n° 12, p.1339-1350

PROVOST D., CANTAGREL A., LEBAILLY P., JAFFRE A., LOYANT V., LOISEAU H., VITAL A., BROCHARD P., BALDI I.,
Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France
Occupational and environmental medicine, 2007, vol. 64, n° 8, p. 509-514.

REYNOLDS P., VON BERHEN J., GUNIER R.B., GOLDBERG D.E., HARNLY M., HERTZ A.
Agricultural pesticide use and childhood cancer in california
Epidemiology, 2005, vol. 16, n°1, p. 93-100.

ROBERTS E.M., ENGLISH P.B., GREYER J.K., WINDHAM G.C., SOMBERG L., WOLFF C.
Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the california central valley
Environmental health perspectives, 2007, vol. 115, n° 10, p. 1482-1489.

ROELVELD N., BRETVELD R.
The impact of pesticides on male fertility
Current opinion in obstetrics and gynecology, 2008, vol. 20, n°3, 229-233.

RONDA E., REGIDOR E., GARCIA A.M., DOMINGUEZ V.
Association between congenital anomalies and paternal exposure to agricultural pesticides depending on mother's employment status
Journal of occupational and environmental medicine, 2005, vol. 47, n° 8, p. 826-828.

ROSAS L.G., ESKENAZI B.

Pesticides and child neurodevelopment

Current opinion in pediatrics, 2008, vol. 20, n° 2, p. 191-197.

ROTHLEIN J., ROHLMAN D., LASAREV M., PHILLIPS J., MUNIZ J., McCAULEY L.

Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and nonagricultural hispanic worker

Environmental health perspectives, 2006, vol. 114, n° 5, p. 691-696.

RUDANT J., MENEGAUX F., LEVERGER G., BARUCHEL A., NELKEN B., BERTRAND Y., PATTE C., PACQUEMENT H., VERITE C., ROBERTS A., MICHEL G., MARGUERITTE G., GANDEMER V., HEMON D., CLAVEL J.

Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE)

Environmental health perspectives, 2007, vol. 115, n° 12, p. 1787-1793.

RULL R.P., RITZ B., SHAW G.M.

Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications

American journal of epidemiology, 2005, vol. 163, n°8, p. 743-753.

SAMANIC C.M., DE ROOS A.J., STEWART P.A., RAJARAMAN P., WATERS A., INSKIP P.

Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors

American journal of epidemiology, 2008, vol. 167, n°8, p. 976-985.

SWAN S.H.

Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure

International journal of andrology, 2006, vol. 29, n° 1, p.62-68.

TEITELBAUM S., GAMONN M., BRITTON J.A., NEUGUT A.I., LEVIN B., STELLMAN S.D.

Reported residential pesticide use and breast cancer risk on long island, New York

American journal of epidemiology, 2006, vol. 165, n°6, p. 643-651.

TESTUD F., GRILLET J-P., NISSE C.

Effets à long terme des produits phytosanitaires: le point sur les données épidémiologiques récentes

Archives des maladies professionnelles et de l'environnement, 2007, vol. 68, n°4, p. 394-401.

VAN BALEN E., FONT R., CAVALLE N., FONT L., GARCIA-VILLANUEVA M., BENAVENTE Y., BRENNAN P.

Exposure to non arsenic pesticides in associated with lymphoma among farmers in spain

Occupational and environmental medicine, 2006, vol. 63, n° 10, p. 663-668.

VAN MAELE-FABRY G., DUHAYON S., MERTENS C., LISON D.

Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies

Environmental research, 2008, vol. 106, n°1, p. 121-137

VILLANUEVA C.M., DURAND G., COUTTE M.B., CHEVRIER C., CORDIER S.
Atrazine in municipal drinking water and risk of low birth weight, preterm delivery, and small-for-gestational-age status
Occupational and environmental medicine, 2005, vol. 62, n° 6, p. 400-405.

WESELAK M., ARBUCKLE T.E., WIGLE D.T., WALKER M.C., KREWSKI D.
Pre and post conception pesticide exposure and the risk of birth defects in an ontario farm population
Reproductive toxicology, 2008, vol. 25, n° 4, p. 472-480.

WHYATT R.M., RAUH V., BARR D.B., CAMANN D.E., ANDREWS H.F., GARFINKEL R., HOEPNER L.A., DIAZ D., DIETRICH J., REYES A., TANG D., KINNEY P.L., PERERA F.P.
Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort
Environmental health perspectives, 2004, vol. 112, n° 10, p. 1125-1132.

Bibliographie générale

AGENCE EUROPEENNE POUR L'ENVIRONNEMENT
L'environnement en Europe : quatrième évaluation
Luxembourg : Office des publications officielles des communautés européennes, Rapport du 10 octobre 2007, 452 p.

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS
Évaluation de risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine
Maisons-Alfort, Juin 2004 à avril 2007, tome 1, 250 p. <http://www.afssa.fr/Documents/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf> (consulté le 22/12/09)

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL
Cancers et environnement
Maisons-Alfort : Avis de l'Afsset, édition scientifique, 2 juillet 2009, 72 p. : http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/336945947300980943853212648069/afsset_cancers_environnement_avis_2009.pdf (consulté le 22/12/09)

ARZUL G., BOCQUENÉ G., CLAISSE D., GROSSEL H., MARCHAND M., MUNSCHY C., TISSIER C., TIXIER C., TRONCZYNSKI J.
Stratégie pour la surveillance des produits phytosanitaires en milieu côtier
Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer, Direction de l'Environnement et de l'Aménagement Littoral, Département des Polluants Chimiques Décembre 2004, 45 p. http://www.ifremer.fr/delipc/doc_reference/CSTS_phytosanitaires_D_1.pdf (consulté le 22/12/09)

AUBERTOT J.N., BARBIER J.M., CARPENTIER A., GRIL J.J., GUICHARD L., LUCAS P., SAVARY S., SAVINI I., VOLTZ M.

Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux

France : Rapport d'expertise scientifique collective, Inra et Cemagref, 2005, 63 p. : http://www.inra.fr/l_institut/expertise/expertises_realisees/pesticides_rapport_d_expertise (consulté le 22/12/09)

BONVALLOT N., DOR F.

Valeur toxicologique de référence : méthodes d'élaboration

Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire : Département Santé Environnement, Unité d'évaluation des risques sanitaires, janvier 2002, 84 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2002/val_toxico_ref/val_toxico_ref.pdf (consulté le 22/12/09)

CAMPILLO B., PENNOGNON L., VIDY A., MARCHAND D.

Baromètre santé environnement 2007 : résultats en Bretagne

Rennes : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Bretagne, 2008, 28 p. : http://orsbretagne.typepad.fr/ors_bretagne/files/barometre_sant_environnement_2007_rsltats_en_bretagne.pdf (consulté le 22/12/09)

CHEVRIER C., PETIT C., LIMON G., DURAND G., CORDIER S.

Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006)

Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 16 juin 2009, hors série, p. 23-27 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/beh_bs_la.pdf (consulté le 22/12/09)

COIGNARD F., LORENTE C.

Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles. Bilan et perspectives du programme régional interaire

Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire : Département Santé Environnement, juin 2006, 64 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/exposition_pesticides/exposition_pesticides.pdf (consulté le 22/12/09)

COMMISSION EUROPENNE

Plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé

Communication de la Commission, du 9 juin 2004. Paru au Journal officiel C 49 du 28/02/2006 : http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/health_determinants_environment/128145_fr.htm (consulté le 22/12/09)

COMMISSION EUROPENNE

Stratégie thématique concernant l'utilisation durable des pesticides

Communication de la Commission, du 12 juillet 2006. Non publié au Journal officiel : http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods_chemical_products/128178_fr.htm (consulté le 22/12/09)

CONSEIL RÉGIONAL DE BRETAGNE

Plan régional pour la qualité de l'air 2008-2013

Projet soumis à la consultation du public et des institutions, 2008, 94 p. : http://qualitedelair.region-bretagne.fr/files/ChartePRQA08_web.pdf (consulté le 22/12/09)

DIRECTION RÉGIONALE DES AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES DE BRETAGNE, DIRECTION RÉGIONALE DU TRAVAIL DE L'EMPLOI ET DE LA FORMATION PROFESSIONNELLE DE BRETAGNE, DIRECTION RÉGIONALE DE L'INDUSTRIE DE LA RECHERCHE ET DE L'ENVIRONNEMENT DE BRETAGNE, DIRECTION RÉGIONALE DE L'ENVIRONNEMENT DE BRETAGNE

Programme régional de prévention des risques pour la santé liés à l'environnement général et au travail

Préfecture de la région Bretagne, 2006, 140 p : <http://orsbretagne.typepad.fr/files/prse-2005-2008.pdf> (consulté le 22/12/09)

DIRECTION RÉGIONALE DE L'ENVIRONNEMENT DE BRETAGNE

L'eau en Bretagne bilan 2007

Rennes : Diren, Service de l'eau, des milieux aquatiques et des risques naturels, 2008, 19 p. : http://www.diren.bretagne.developpement-durable.gouv.fr/Eau/Tableaux_Bord/Tab-Bord_2007/BilanDIREN-2007.pdf (consulté le 22/12/09)

DIRECTION RÉGIONALE DE L'ENVIRONNEMENT DE BRETAGNE, PRÉFECTURE DE LA RÉGION BRETAGNE, MINISTÈRE DE L'AMÉNAGEMENT DU TERRITOIRE ET DE L'ENVIRONNEMENT

Plan régional pour la qualité de l'air en Bretagne : préservons l'air Breton, 2000-2004

Préfecture de la région Bretagne, 2000, 41 p. <http://www.bretagne.dire.gouv.fr/environnement/prqa/sommaire.htm> (consulté le 22/12/09)

DIRECTION RÉGIONALE DE L'ENVIRONNEMENT DE BRETAGNE

L'environnement en Bretagne, cartes et chiffres clés

Rennes : GIP Bretagne environnement, 2008, 164 p. <http://www.bretagne-environnement.org/Media/Documentation/Bibliographies/L-environnement-en-Bretagne-Cartes-et-chiffres-cles> (consulté le 22/12/09)

GOLBERG M.

L'épidémiologie sans peine

Paris : Editions Frison-Roche, deuxième édition revue, corrigée et augmentée, 2005, 194 p.

INSTITUT FRANÇAIS DE L'ENVIRONNEMENT

Environnement en France, édition 2006

Orléans : Ifen, les Synthèses, octobre 2006, 499 p. http://www.ifen.fr/uploads/media/ree2006_corrige_01.pdf (consulté le 22/12/09)

INSTITUT FRANÇAIS DE L'ENVIRONNEMENT

Les pesticides dans les eaux- données 2005

Orléans : Ifen, les dossiers de l'Ifen, Décembre 2007, n°9, 36 p. http://www.ifen.fr/uploads/media/dossier09_02.pdf (consulté le 22/12/09)

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Risques de cancers et pesticides

Boulogne-Billancourt : Collection fiches repère, Etat des connaissances en date de Juillet 2009, 6 p. <http://www.e-cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/publications-de-l-inca/fiches-repere> (consulté le 22/12/09)

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Etude nationale nutrition santé ENNS, 2006 : situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectifs et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS), premiers résultats

Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers, Colloque du programme national nutrition santé (PNNS), 12 décembre 2007, 74 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf (consulté le 22/12/09)

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE

Bilan des plans de surveillance et de contrôle mis en œuvre par la DGAL en 2007 dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments

Direction Générale de l'alimentation, sous direction du pilotage et des politiques sanitaires transversales, bureau des laboratoires et de la coordination des contrôles officiels, octobre 2008, 64 p. : http://agriculture.gouv.fr/sections/thematiques/alimentation/securete-sanitaire/surveillance-controles-alertes/surveillance-des-denrees-alimentaires-controle-et-gestion-des-alertes-sanitaires/downloadFile/FichierAttache_7_f0/recueil2007_031108.pdf?nocache=1225785067.42 (consulté le 22/12/09)

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE

Plan Ecophyto 2018

10 décembre 2008, 20 p. : http://agriculture.gouv.fr/sections/magazine/focus/phyto-2018-plan-pour/ecophyto-2018-plan-pour6154/downloadFile/FichierAttache_5_f0/PLAN_ECOPHYTO_2018.pdf (consulté le 22/12/09)

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE, MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA SOLIDARITÉ, MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE

Plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides 2006-2009

2006, 10 p. http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_interministeriel_pesticides.pdf (consulté le 22/12/09)

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE, MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE, MINISTÈRE DE L'EMPLOI, DU TRAVAIL ET DE LA COHÉSION SOCIALE, MINISTÈRE DÉLÉGUÉ À LA RECHERCHE

Franchir une nouvelle étape dans la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement ; Plan national santé environnement 2004-2008

2004, 88 p. http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/PNSE_interactif.pdf (consulté le 22/12/09)

MINISTÈRE DE LA SANTÉ DE LA JEUNESSE DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE, MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE

Deuxième plan national santé environnement 2009-2013,

Version finale du 26 juin 2009, 86 p. http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/PNSE_2_OO.pdf (consulté le 22/12/09)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Quatrième conférence ministérielle sur l'environnement et la santé. Plan d'action pour l'environnement et la santé des enfants en Europe

OMS Europe, 23-25 juin 2004, Budapest, 9 p. <http://euro.who.int/document/e83339.pdf> (consulté le 22/12/09)

PARLEMENT EUROPÉEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE

Décision n° 1600/2002/CE du 22 juillet 2002 établissant le sixième programme d'action communautaire pour l'environnement. Paru au Journal Officiel le 10/09/2002. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002D1600:FR:NOT> (consulté le 22/12/09)

PRÉFECTURE DE LA RÉGION BRETAGNE, COMITÉ TECHNIQUE DE L'EAU

Commission d'orientation pour la réduction de la pollution des eaux par les pesticides

Rennes : préfecture de la région Bretagne, comité technique de l'eau, Compte-rendu de la réunion du 11 juin 2003, 10 p. <http://draf.bretagne.agriculture.gouv.fr/corpep/IMG/pdf/CR110603.pdf> (consulté le 22/12/09)

TRON I., PIQUET O., COHUET S.

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

Rennes : ORS Bretagne, janvier 2001, 90 p. http://orsbretagne.typepad.fr/files/effets_pesticides.pdf (consulté le 22/12/09)



Agence Régionale de Santé
20 rue d'Isly - CS 14253
35042 RENNES CEDEX



Observatoire Régional de Santé de Bretagne
8D rue Franz Heller
CS 70625 - 35 706 RENNES CEDEX 7
Tél - 02 99 14 24 24 • Fax - 02 99 14 25 21
<http://www.orsbretagne.fr>