

**Journée thématique Ô Secours 31.
Toulouse, 30 septembre 2023.**

Pesticides et nouvelles pollutions : quels effets sur la santé ?

Dr Cécile Stratonovitch, AMLP

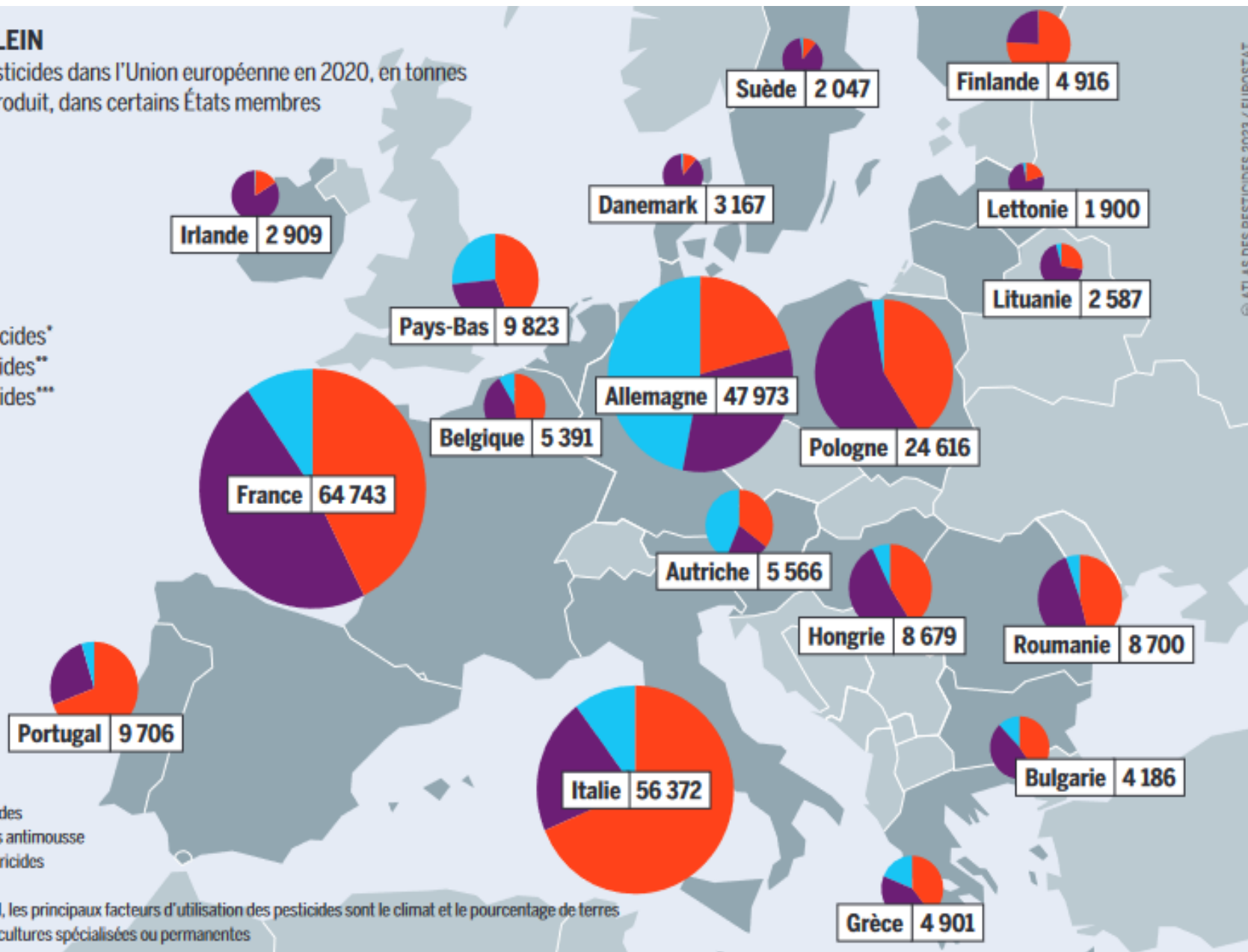
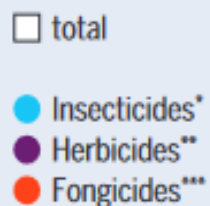


Multiplicité croissante des substances dans l'eau

- Pesticides (= substance + co-formulants + adjuvants)
- Plastiques, plastifiants (bisphénols, phtalates) et dérivés du teflon (PFAS)
- Médicaments, produits de contraste
- Chlorures de vinyls monomères
- Explosifs par exemple les perchlorates
- Hydrocarbures polycycliques
- Métaux lourds
- Nitrates
- ... et de multiples métabolites !

CARTON PLEIN

Ventes de pesticides dans l'Union européenne en 2020, en tonnes par type de produit, dans certains États membres



*y compris acaricides

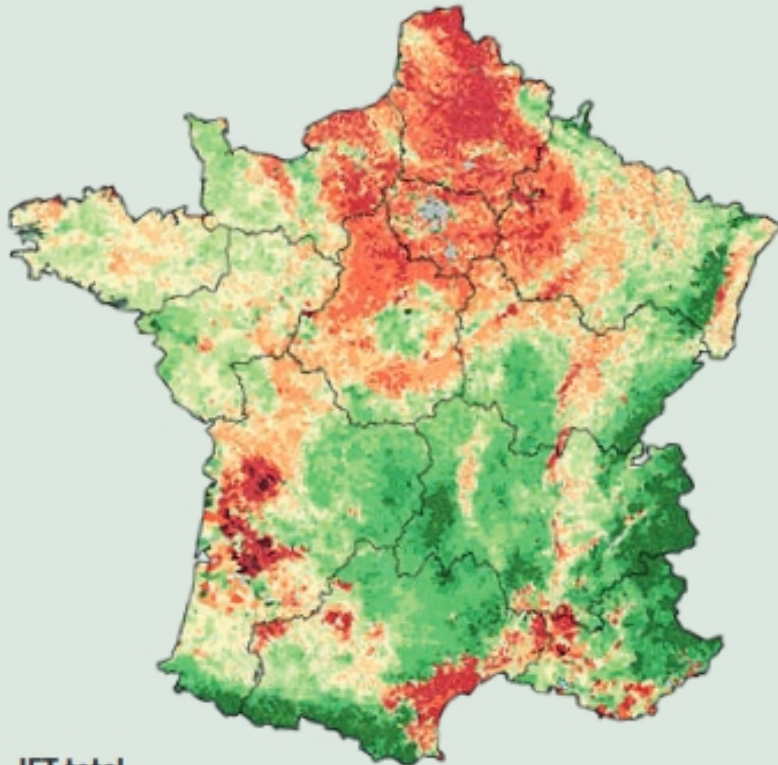
**y compris agents antimousse

***y compris bactéricides

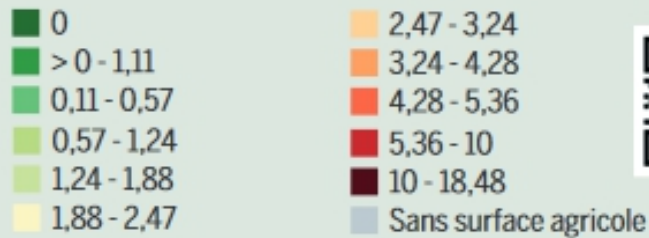
Au niveau national, les principaux facteurs d'utilisation des pesticides sont le climat et le pourcentage de terres consacrées à des cultures spécialisées ou permanentes

Dans quelles régions ?

CARTE DE FRANCE DE L'USAGE DES PESTICIDES :
IFT moyen par commune



IFT total



Sources : RPG 2020 (IGN)/Surfaces "bio" 2020 (Agence bio, Organismes certificateurs)/Casier viticole (Douanes)/RA 2010 (Agreste)/Enquêtes pratiques culturelles en agriculture (Agreste)/Admin express 2022(IGN)/@Solagro

© ATLAS DES PESTICIDES 2023 / SOLAGRO.ORG/IFT

Source : Atlas des Pesticides 2023
Heinrich Böll Stiftung

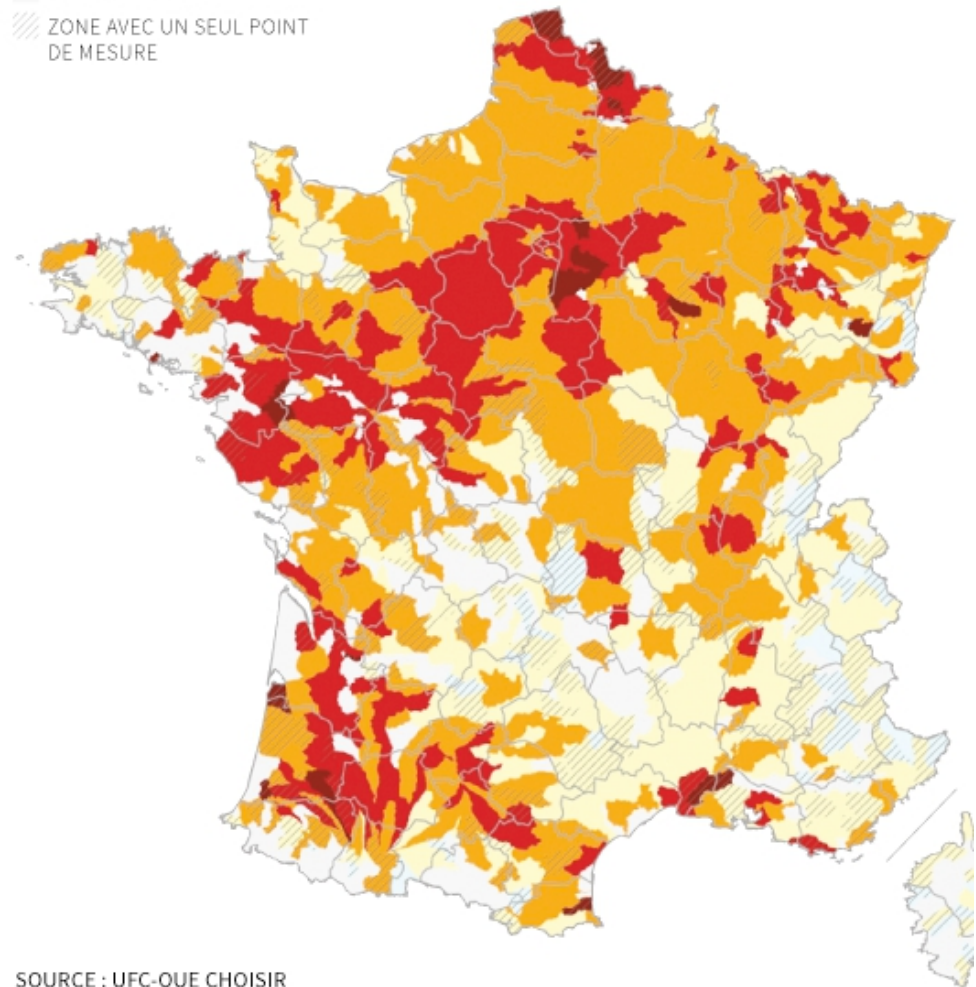
CONCENTRATION EN PESTICIDES DANS LES EAUX DE SURFACE,
EN MICROGRAMMES PAR LITRE

MOINS DE 0,1 DE 0,1 À 0,5 DE 0,5 À 2 PLUS DE 2

CONFORME À LA NORME
DE POTABILITÉ

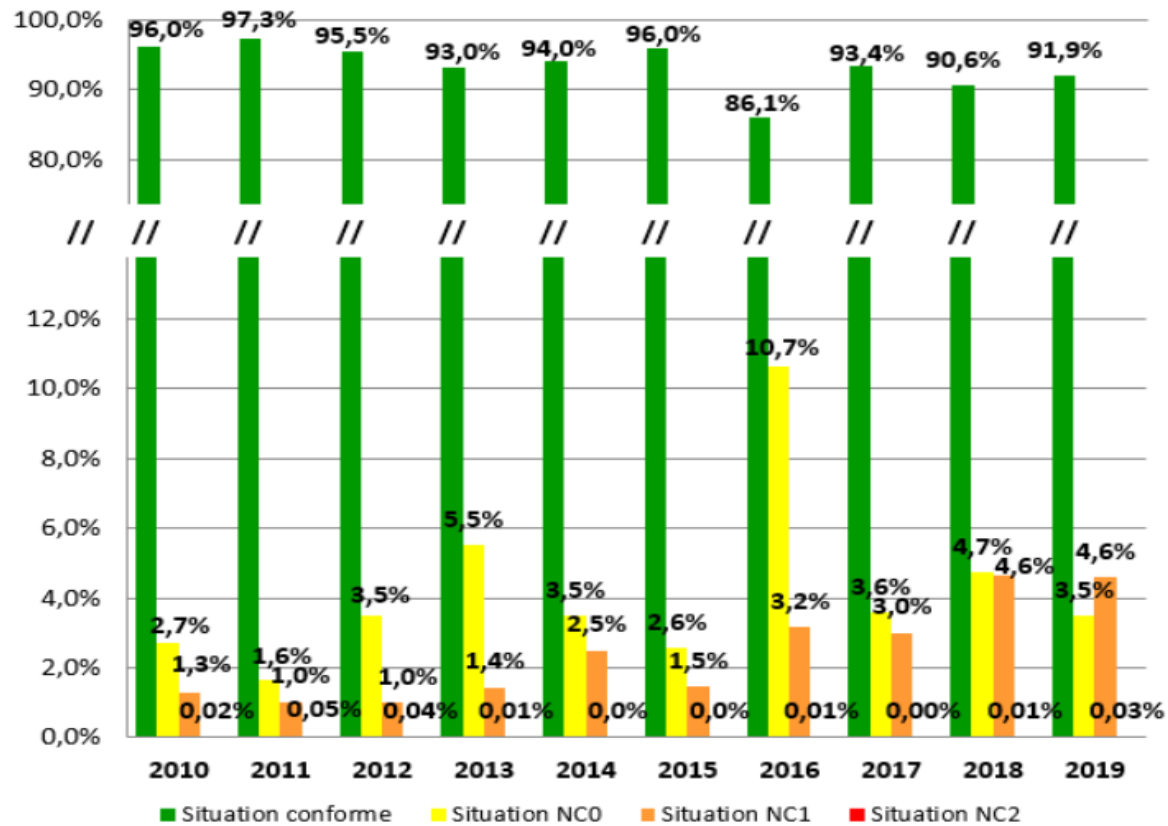
DÉPASSEMENT DE LA NORME
DE POTABILITÉ

PAS DE DONNÉES
ZONE AVEC UN SEUL POINT
DE MESURE



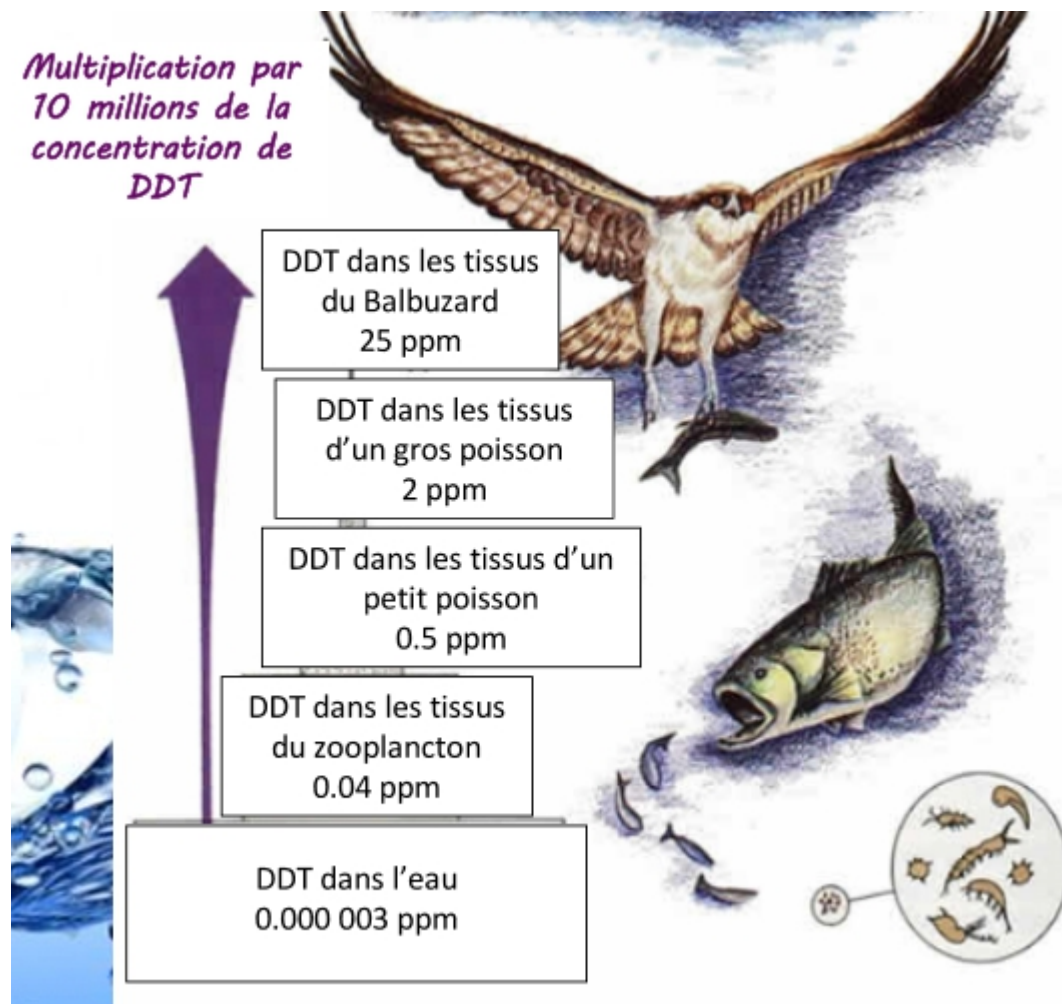
SOURCE : UFC-QUE CHOISIR

Non conformité croissante des eaux du robinet...



Source : Ministère chargé de la santé – ARS – SISE-Eaux
 Figure 3 : Evolution de la répartition de la population selon la qualité des eaux du robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides entre 2010 et 2019

Exemple de bio-accumulation dans la chaîne alimentaire



Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement

● > 90 %

- **Cohorte Elfe** (18 000 femmes enceintes en 2011)

Organochlorés : niveau d'imprégnation bas (interdits depuis longtemps)

Source : alimentation car accumulation dans la chaîne alimentaire (lait, produits laitiers, certains poissons)

- **Organophosphorés** : plus de 90 % de la population contaminée
- **Sources : alimentation, utilisation domestique d'insecticides, lieu de résidence**
- **Pyréthroïdes** : le 3- PBA métabolite commun à de nombreux pyréthri-noïdes retrouvé **dans 98% des échantillons urinaires (100 % urines femmes enceinte Elfe 12-2016)**
- **Sources : alimentation et usage domestique, résidence**

- **100 % par pyréthri-noïdes et par BPA (70%) phtalates, RFB, PCB,PF, dioxines, perfluorés... chez près de la totalité**



Imprégnation de la population française, Septembre 2019



Bisphénol A, S et F : 100%

Source : canettes, conserves, bouteilles, dispositifs médicaux, composites dentaires, papiers thermiques

• **≈ 100 % !**

Phtalates : 100% à au moins un composé

Source : jouets, appareils électroniques, emballages, dispositifs médicaux

Retardateurs de flammes bromés 98.8% à au moins un composé (tri-BDE47)

Source : plastiques, textiles, mousses, électronique, voitures...

- **Programme national de biosurveillance Esteban**

(avril 2014 – mars 2016 2000 adultes 500 enfants)

Imprégnation de la population française, Septembre 2019



Composés perfluorés : 100% au PFOA et PFOS

Adultes > enfants : 1/2 vie longue

Source : imperméabilisants, produits anti-adhésifs, emballages, phytosanitaires...

• **≈ 100 % !**

Parabènes : 93.3% / 94.2% au méthylparabène

Source : produits cosmétiques, conservateurs alimentaires, médicaments

Ethers de glycols : 100% pour 2 métabolites (phenoxyethanol et MAA reprotoxique)

Source : peintures, encres, phytosanitaires, cosmétiques...

- **Programme national de biosurveillance Esteban**

(avril 2014 – mars 2016 2000 adultes 500 enfants)



Des substances fréquemment CMR ou PE

Substances retrouvées	Nombre de quantifications positives	CMR	Potentiel PE suspecté
Métolachlore (dont métabolites)	4259	Non	Oui
Métazachlore (dont métabolites)	1928	Carc 2	Non
Anthraquinone (HAP)	1467	Carc 1B	Non
Simazine	1409	Carc 2	Oui
Atrazine et ses métabolites	896	Non	Oui
Dimétachlore (dont métabolites)	728	Non	Non
Oxadixyl	569	Non	Non
Dichlobénil (dont métabolites)	455	Non	Non
Alachlore (dont métabolites)	388	Carc 2	Oui
Bentazone	386	Non	Oui
Ethidimuron	220	Non	Non
Chloridazone	198	Non	Non
Terbuthylazin et ses métabolites	196	Non	Oui
Chlortoluron et métabolites	191	Carc et Repr 2	Oui
Hexazinone	170	Non	Non
Diuron (dont métabolites)	169	Carc 2	Oui
Flufenacet (dont métabolites)	149	Non	Oui
Métaldéhyde	139	Non	Non

Source : rapport Expert 12 Générations Futures 2020

Différents registres de toxicité

- Toxicité aiguë / chronique
- Différents mécanismes de toxicité chronique
 - Les « CMR »
 - Les perturbateurs endocriniens
 - Toxicité métabolique des SDHI
 - Neurotoxicité
- Un pesticide peut être à la fois CMR, PE et neurotoxique...



Les « CMR »

- **Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques**
 - 1A avérées
 - 1B supposées
 - 2 préoccupantes / suspectées
- Pas uniquement des pesticides. Dérivés pétroliers, industrie chimique, chrome...
- **Toxiques pour l'ADN**
- En 2005, 4,8 millions de tonnes d'agents chimiques CMR ont ainsi été utilisés en France.



Perturbateurs endocriniens

Définition OMS 2002

P.E. = substance ou mélange de substances exogènes altérant la fonction du système endocrine avec pour conséquence des effets adverses chez un **organisme** sain, ou **sa progéniture**, ou **une population**

L'OMS définit aussi les PE suspectés



D'où des particularités très importantes !

1 Des cibles **endocriniennes**, en lien avec **des maladies secondaires**, en fonction de la fenêtr d'exposition

2 Des atteintes **possiblement transgénérationnelles**

3 **EFFET-DOSE non linéaire!**
Révolution toxicologique

4 **Persistance** (POP) polluants organiques persistants et **Bio-accumulation** dans les organismes



Les fenêtres d'exposition

Les P.E. impactent les espèces animales et l'homme à des moments critiques de leur développement

grossesse

petite enfance

puberté

**Ce n'est pas la dose qui fait le poison
mais la période d'exposition qui fait
le poison**



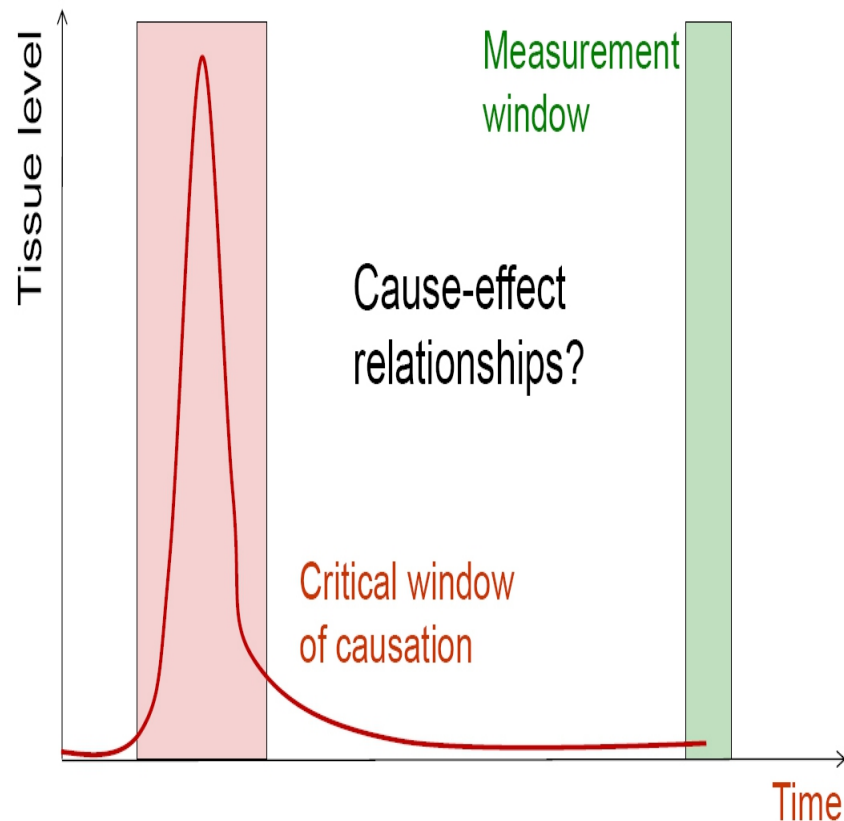
L'existence de liens entre ces expositions en particulier dès la vie intra-utérine et des troubles divers et variés à l'âge adulte,

- troubles de la fertilité,
- diabète, obésité, syndrome métabolique
- cancers hormono-dépendants,
- maladies neuro-développementales



est à l'origine du concept révolutionnaire de DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) c'est à dire l'origine développementale programmée de maladies chroniques

Notamment en lien avec des atteintes épigénétiques.



→ Données épidémiologiques :

→

2004 : méta-analyse de 22 études ne montre aucun lien entre DDT et cancer du sein (dosage sanguin du DDE lors du diagnostic)

2007 : L'exposition au DDT a été mesurée dans le sérum de femmes enceintes de 1959 à 1967 ; puis l'étude a porté sur les femmes atteintes d'un cancer du sein avant 50 ans.

=> **Augmentation du risque chez les femmes exposées avant 14 ans mais non après.**

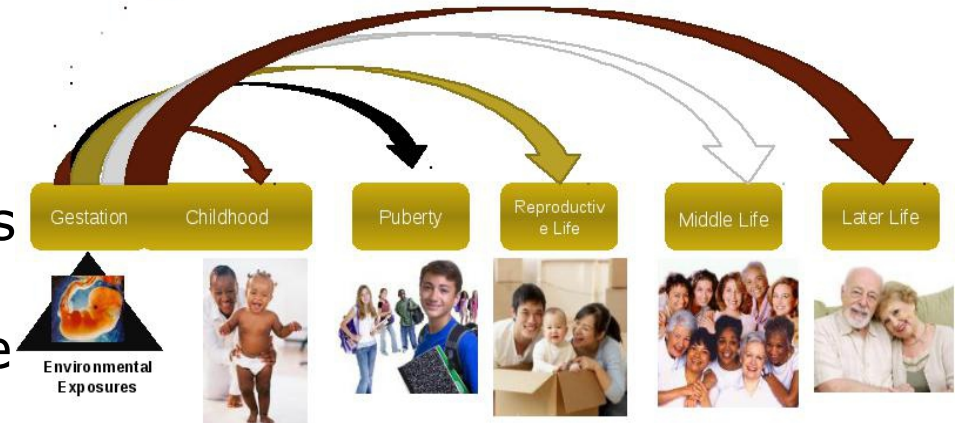
2015 : un taux sanguin en DDT élevé pendant la grossesse est corrélé à **un risque de cancer du sein près de 4 fois plus important chez la fille (IC : 1,5-9)**

Effets trans-générationnels

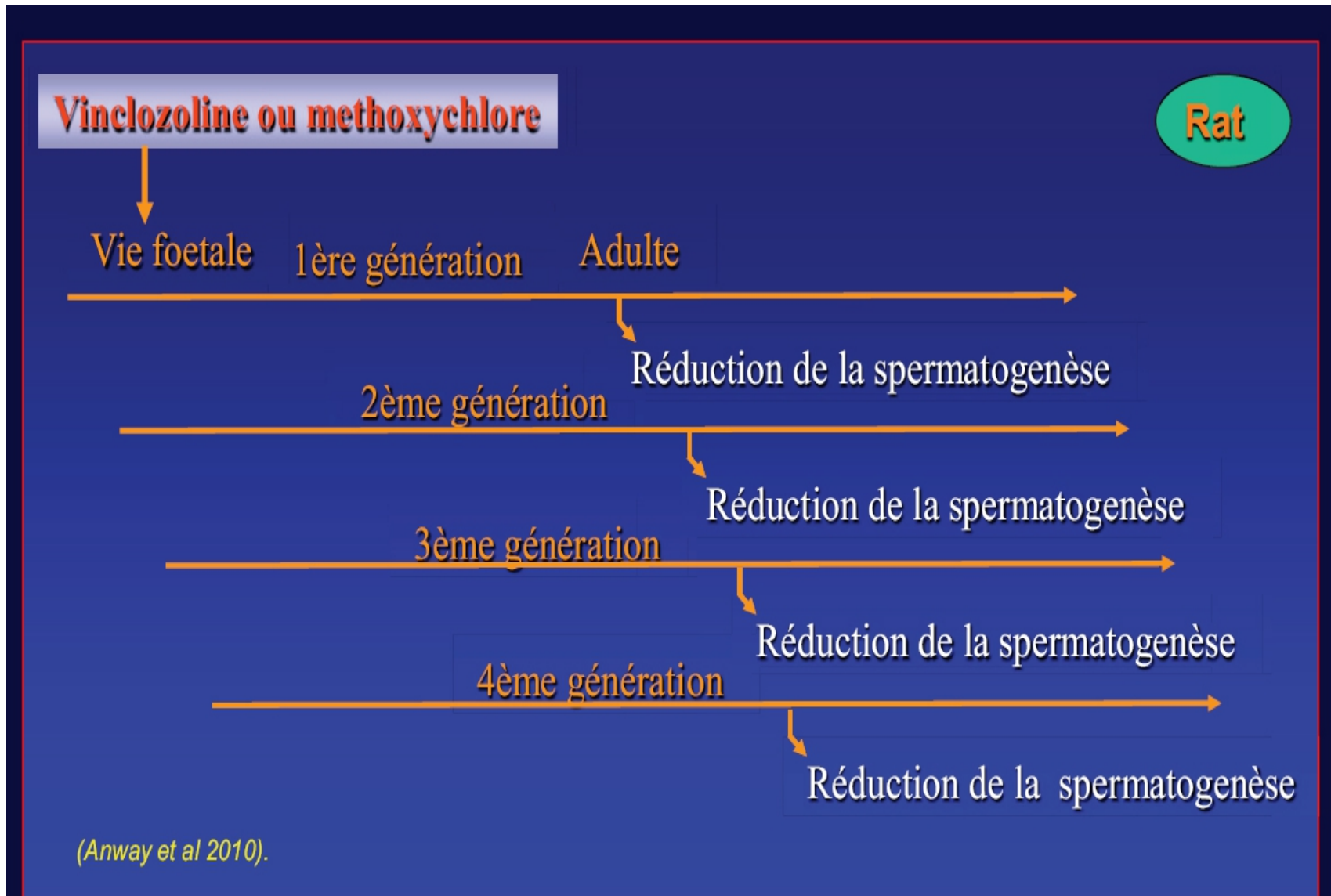
par des mécanismes biochimiques complexes modifiant l'expression des gènes (**épigénétique**), les effets des PE peuvent se transmettre sur plusieurs générations => méthylation de régions de l'ADN régulant l'expression des gènes

Bisphénol A, phtalates, pyrethrinoides (famille d'insecticides), dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme et composés perfluorés sont mesurés des niveaux de concentrations quantifiables **chez près de la totalité des femmes enceintes (Cohorte ELFE)**

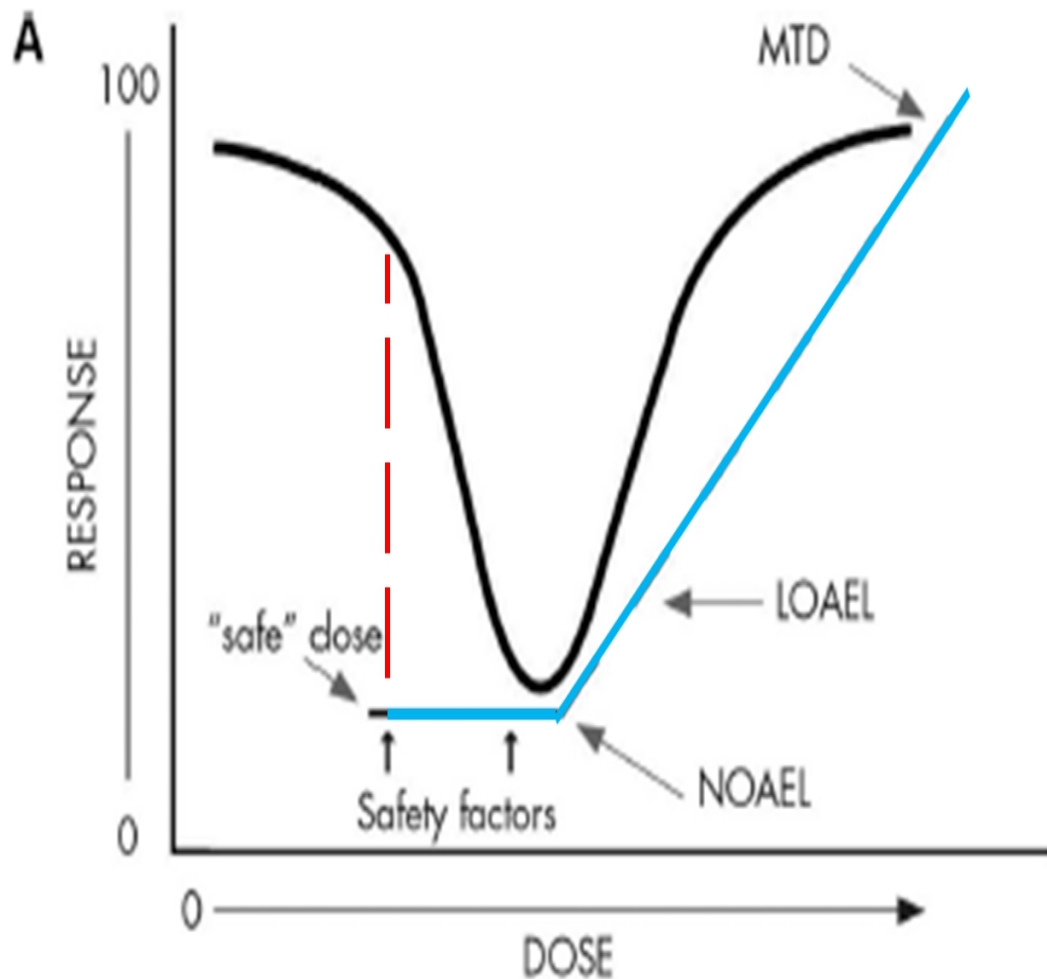
Developmental Origins of Disease: Developmental Stressors Lead to Disease Throughout Life



Effets transgénérationnels

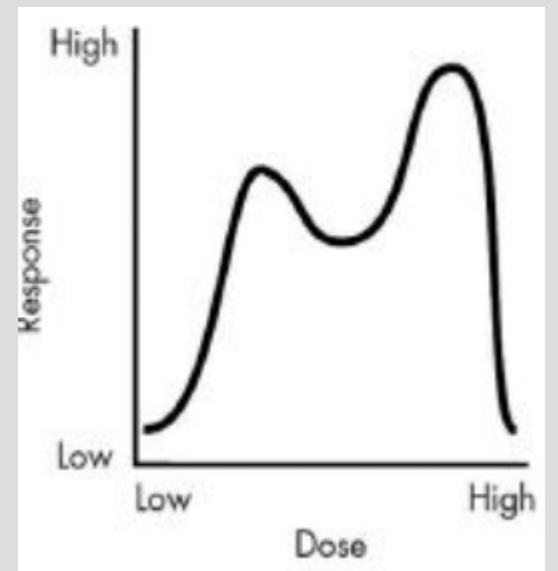
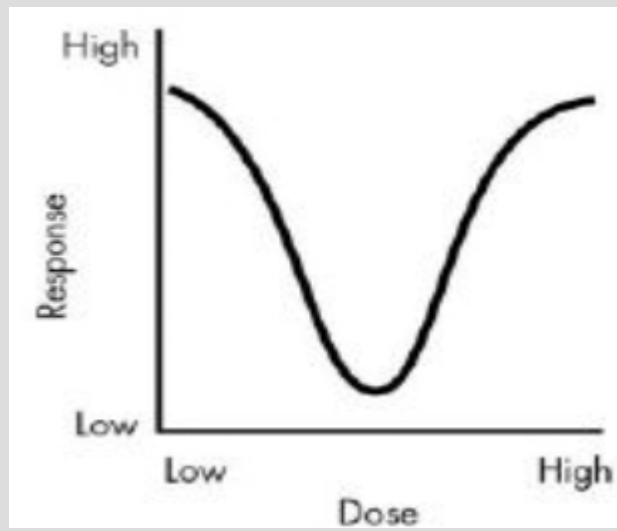
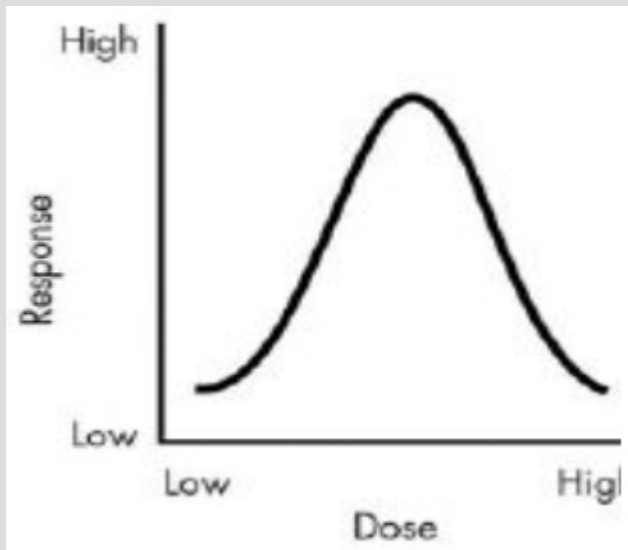


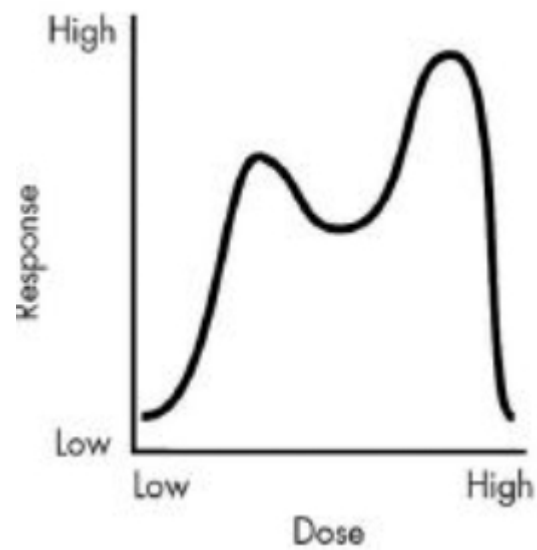
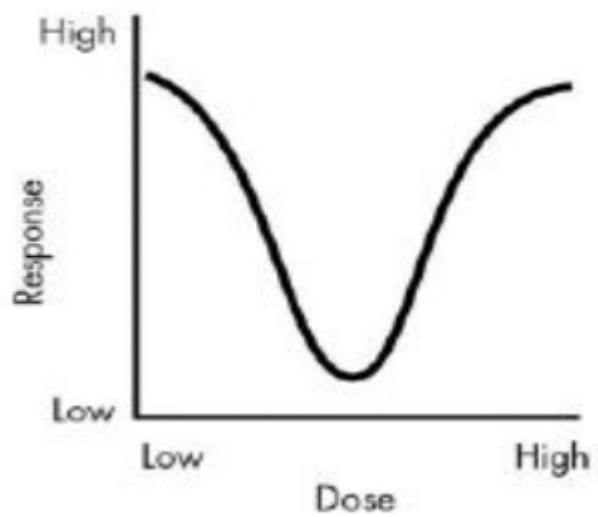
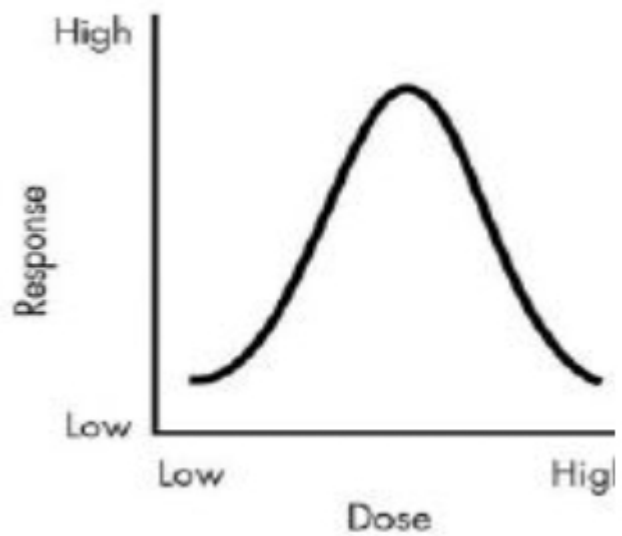
Modifications épigénétiques : portant sur la méthylation du génome sur 4 générations



- **NOAEL** = No-observed-adverse-effect level
- **LOAEL** = Low observed adverse-effect level
- **DJA** = dose de consommation journalière calculée en divisant par sécurité la NOAEL par 100

La DJA (dose journalière admissible) n'a aucune signification en matière de P.E.





- **la dose ne fait pas le poison**, la relation dose-effet n'est pas linéaire ;
- **la période fait le poison** : pour les PE c'est le moment de l'exposition qui compte, pas la dose,
- **l'effet cocktail** : les effets d'un mélange de PE peuvent dépasser la somme des effets des substances individuelles



La dose
Fait le poison

NON!!!

**La toxicologie classique
est perturbée**

La cohorte PELAGIE :
porte sur 3500 femmes enceintes,
(2002-2006)

Des métabolites des OP dans 90% des prélèvements

54% des échantillons urinaires contiennent au moins 8 molécules, 10% au moins 13.

L'atrazine, interdite depuis 2003, retrouvée chez 5% des femmes, son métabolite chez 20%...

- Pyrethrinoïdes chez 84%

Seuls 1,6% des urines ne contiennent pas de trace des molécules recherchées.

Cohorte PELAGIE INSERM : *Environnement Health Perspectives* 03-2011

L'étude montre que les femmes ayant **des traces d'atrazine** ou d'un de ses métabolites dans les urines ont **50% de risque supplémentaire d'avoir un enfant de petit poids de naissance**

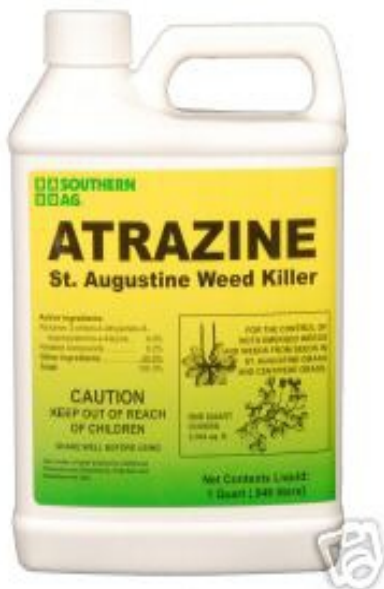


Table 8.1: Death rates from CHD among 15,726 men and women according to birthweight

Birthweight pounds*	Standardised mortality ratio	Number of deaths
≤ 5.5 (2.50)	100	57
- 6.5 (2.95)	81	137
- 7.5 (3.41)	80	298
- 8.5 (3.86)	74	289
- 9.5 (4.31)	55	103
> 9.5 (4.31)	65	57
Total	74	941

*Figures in parentheses are kilograms.

Source: Osmond C, Barker DJP, Winter PD et al (1993) Early growth and death from cardiovascular disease in women. *British Medical Journal* **307**: 1519-24. Reproduced with the permission of the British Medical Journal.

et 70% de risque supplémentaire d'avoir un enfant avec un petit périmètre crânien

Cohorte PELAGIE, juin 2015

Suivi de l'exposition aux pyréthréinoïdes de 300 enfants



Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort

Jean-François Viel^{a, b}, Charline Warembourg^a, Gaïd Le Maner-Idrissi^c, Agnès Lacroix^a, Gwendolina Limon^d, Florence Rouget^{a, e}, Christine Monfort^a, Gaël Durand^d, Sylvaine Cordier^a, Cécile Chevrier^a

[Show more](#)

1/3 des enfants de 6 ans

qui avaient les taux urinaires de
métabolites les plus élevés,

avaient des scores plus faibles (DS) sur
les échelles de compréhension verbale et
mémoire de travail

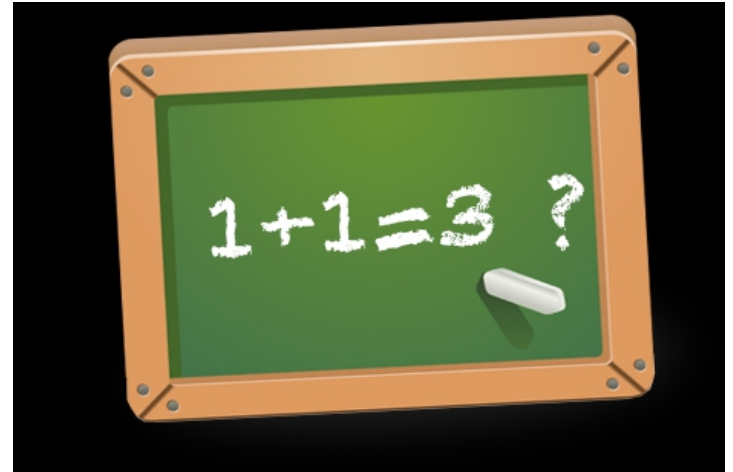
Pour les agences les résidus de pesticides ne représentent aucun risque pour la santé : alors comment interpréter NUTRINET ?

- **Nutrinet** (22/10/18 JAMA) :
- 70 000 volontaires suivis entre 2009 et 2016.
- Divisés en 4 groupes : des plus gros consommateurs de Bio (> 50%) aux plus faibles



- **- 34 %** de cancers du sein post ménopause
- **- 76 %** de lymphomes
- *Après prise en compte de l'IMC, du statut socio-professionnel, niveau d'activité physique, qualité du régime alimentaire, tabac...*

Effet cocktail =



Nous sommes exposés à des dizaines de substances, dont la plupart traversent le placenta.

Or, leurs effets se potentialisent.

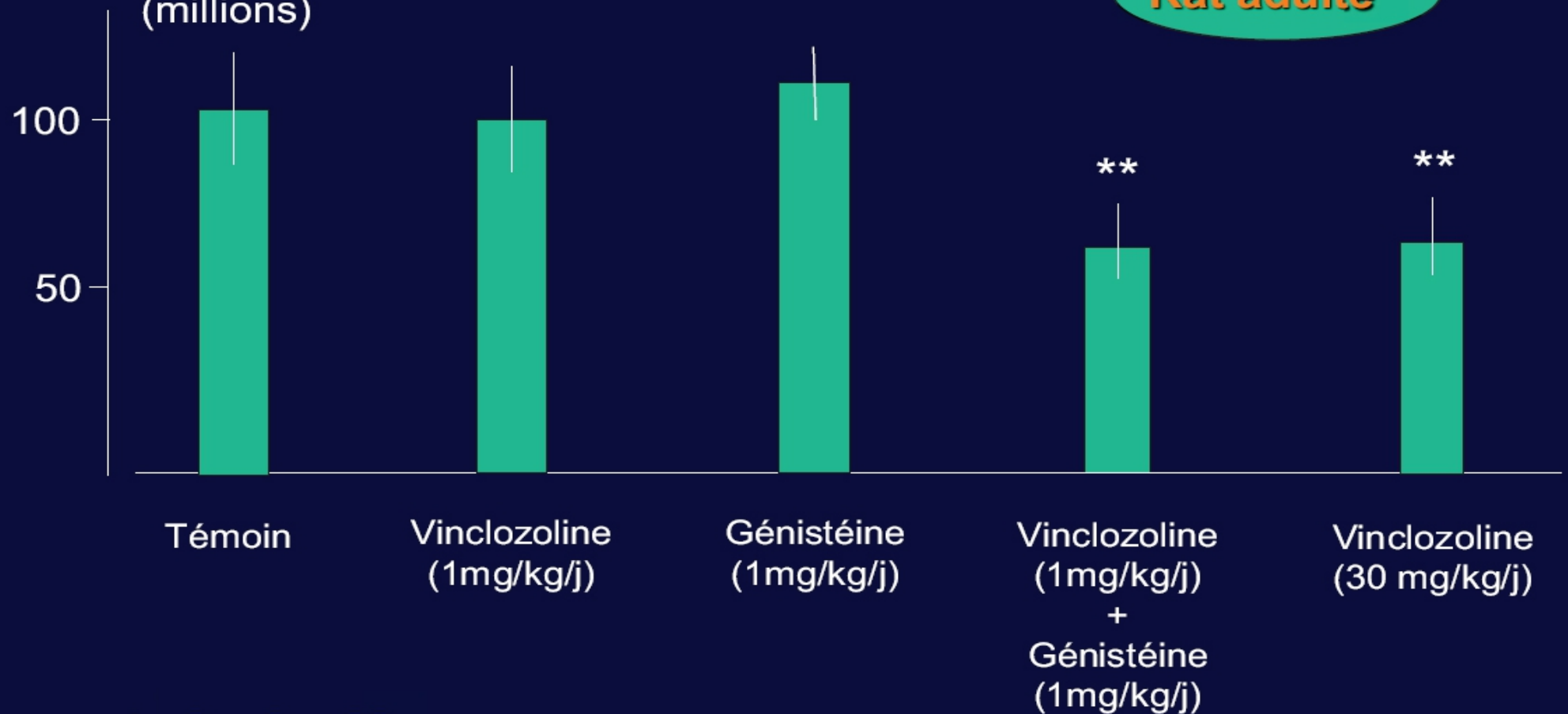
*Exemple : 1 plastifiant + 1 phtalate + 2 fongicides alimentaires + du finastéride (anti-androgéniques) ==> Réduction de la distance ano-génitale chez le rat mâle
Pas d'effet individuellement (Kortenkamp, 2007)*

V Delfosse : synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds in nature et communications 2015 09 03

Des effets cocktail différents des effets de chacune des substances :

Problème des mélanges

Nombre de spermatozoïdes
(millions)

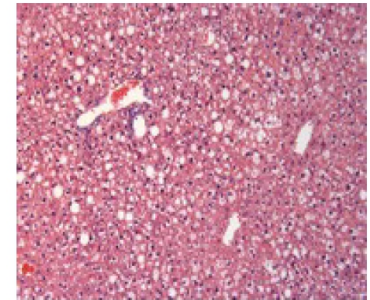
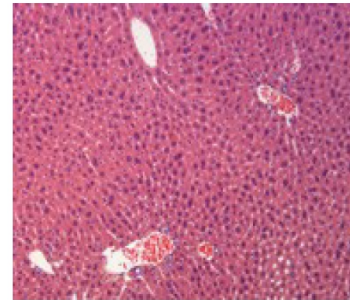


⇒ 0 + 0 = 30

dans la vraie vie **nous sommes exposés à des mélanges :**

- **Rongeurs exposés à 6 pesticides** (retrouvés dans les pommes) par voie alimentaire
- **Chacun < DJA**
- Pendant 52 semaines (correspond à 30 ans chez l'homme)
- Régime normal par ailleurs

- **Troubles métaboliques différents selon le sexe**
- **Mâles :** prise de poids, stéatose, diabète



Femelles : perturbations hépatiques et du microbiote

Metabolic effects of a chronic dietary exposure to a low dose pesticide cocktail in mice Gayet-Peyrastre, juin 2018

Effets de Perturbateurs Endocriniens (PE) sur la santé humaine

Chez l'homme un lien a pu être établi entre les PE et les pathologies suivantes → PE œstrogéniques / thyroïdiens

- Malformations génitales (cryptorchidie, hypospadias, micropénis)
- Puberté précoce chez la petite fille
- Troubles de la fertilité (homme, femme)
- Cancers hormono-dépendants : sein, utérus, testicule, prostate
- Obésité, diabète chez l'adulte et l'enfant
- Pathologies thyroïdiennes
- Troubles du neuro-développement, du comportement.
- Hypominéralisation molaire-incisive

Ecotoxicité : effets similaires chez l'animal : poissons amphibiens mammifères etc

Que faire ?

- Zone sans traitement (ZNT) : à élargir +++
 - Pas de pulvérisation à moins de **5 mètres** des *cours d'eau* visibles sur une carte au 1/25 000...
- Protection des bassins versants
- Meilleure surveillance des eaux
 - Plus de sites surveillés, à une beaucoup plus grande fréquence
 - Meilleure prise en compte des métabolites
- Meilleure réactivité en cas de dépassement
 - Problème des dérogations
 - Seuils « en eau troubles »

MAIS AVANT TOUT

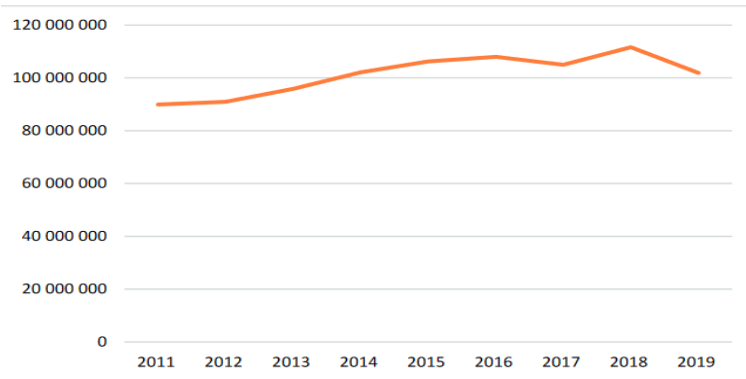
Interdire les substances dangereuses...

...selon une évaluation indépendante !



Les ventes de pesticides

NODU Moyenne triennale (ha)



Une amorce de diminution... ?

Après une augmentation considérable !

On est loin de la diminution de moitié !!

