

Figure 1 : Situation géographique du cabinet, à Chaumont-Gistoux - Google Earth

EXPOSITION AUX PESTICIDES : EFFETS SUR LA SANTÉ

Informations pour le généraliste, revue critique de littérature

Sarah De Munck
UCLouvain 2018-2019
Master complémentaire
de spécialisation en
médecine générale

ABSTRACT

Contexte : L'utilisation de pesticides dans l'agriculture suscite une inquiétude grandissante au sein de la communauté scientifique et de la population. Les habitations rurales sont particulièrement exposées. Le médecin généraliste est peu formé aux effets potentiels de ces molécules sur la santé et ne peut donc pas informer correctement ses patients.

Méthode : Une revue critique de la littérature a été réalisée, portant sur les effets des pesticides sur la santé pour servir d'information aux médecins généralistes. Les résultats ont été triés en fonction de l'utilisation ou la présence de ces molécules en Wallonie.

Résultats : L'exposition aux pesticides semble être corrélée aux troubles de la reproduction (fertilité, complications de grossesse, malformations, retard cognitivo-moteur), aux cancers de la prostate, aux lymphomes non-hodgkiniens, aux pathologies oncologiques pédiatriques (leucémies et tumeurs cérébrales), à la maladie de Parkinson, à certaines pathologies respiratoires, et aux troubles thyroïdiens. Dû à des limitations techniques, un lien de causalité ne peut être établi mais une forte suspicion existe. Les molécules les plus préoccupantes utilisées en Wallonie sont principalement le chlorpyrifos, le 2,4-D et le mancozèbe.

Conclusion : Les préoccupations concernant les pesticides sont fondées. Informer le grand public et mettre en place des mesures de prévention à petite échelle peuvent être des pistes d'action à portée du médecin généraliste. La formation médicale devrait comporter un volet environnemental, afin de favoriser des soins de santé à visée préventive plutôt que curative.

INDEXATION

Santé environnementale QH1 ; pollution extérieure QH12 ; Médecin de famille QS41 ; Education médicale continue QT23 ; Recherche quantitative QR32 ; lecture critique de la littérature QT33

TABLE DES MATIERES

Prologue	3
Objectifs du TFE.....	3
Introduction.....	4
Comment mesurer l'exposition ?	5
Voies d'exposition	5
Mesures d'exposition classiques.....	5
Particularités d'exposition professionnelle.....	7
Particularités d'exposition de la population générale	7
Etat des lieux	9
En Wallonie.....	9
Dans le Brabant Wallon	10
Procédures de mise sur le marché d'un pesticide	11
Critères de causalité	12
Effets de l'exposition aux pesticides sur la santé	13
Méthode	13
Résultats	15
Reproduction.....	15
Cancer prostatique.....	17
Lymphome non-hodgkinien	18
Oncologie et pédiatrie.....	19
Maladie de Parkinson.....	20
Pathologie respiratoire.....	21
Dysfonction thyroïdienne.....	22
Discussion	23
De la méthode.....	23
De la force statistique.....	23
Des résultats.....	24
Gestion du risque et principe de précaution	25
Exemples : contamination des eaux et le DDT	25
Mesures de prévention	27
Pollueur-payeur.....	29
Le glyphosate, sujet polémique	29
Plan national de biosurveillance	29
Conclusion	31
Postlogue.....	32
Bibliographie	33
Annexes	36

PROLOGUE

En m'installant en tant qu'assistante dans le Brabant Wallon, j'ai pu constater que la majorité de mes patients vivaient à proximité immédiate d'un champ, tout comme les habitants du centre du village, qui résident généralement à moins de 500 mètres des terres agricoles.

C'est en discutant avec des patients qui se plaignaient de toux trainantes en début de printemps, que je me suis demandé si les produits épandus ne pouvaient pas être en lien avec mes constatations. Je me suis alors rendu compte que j'avais très peu d'information en tant que citoyenne sur la nature de ces substances et en tant que médecin sur les effets potentiels qu'elles pouvaient avoir sur la santé. La médecine environnementale est absente du cursus médical et les polémiques autour des pesticides rendent l'information délicate à trouver et à traiter. En essayant d'éviter de lancer une polémique sur la nécessité des pesticides dans l'agriculture - les agriculteurs faisant souvent tout leur possible pour en limiter l'utilisation, et étant souvent injustement pointés du doigt - j'ai tenté simplement de questionner leurs effets potentiels sur la santé. Le contexte social de « révolution climatique », le retour à une alimentation et une consommation locale, en circuit-court, ainsi que ma réflexion personnelle ont grandement motivé mes recherches.

OBJECTIFS DU TFE

- Questionner les effets des pesticides sur la santé : regard critique sur les données disponibles, analyse croisée adaptée au contexte wallon.
- Explorer le rôle sociétal du médecin généraliste.

INTRODUCTION

Les inquiétudes autour du changement climatique sont omniprésentes dans l'actualité, amenant de nombreux citoyens à remettre en question leur mode de consommation. L'agriculture est l'un des sujets phares de cette transition. Les pesticides sont souvent pointés du doigt par les consommateurs, mais indispensables selon l'agro-industrie. Outre leur présence dans notre alimentation, les populations rurales sont exposées régulièrement aux pulvérisations de pesticides. Le Brabant Wallon est la région belge où les terres agricoles occupent en proportion le plus de place (près de 60 % de la surface de la province sont des terres agricoles)(1). L'immense majorité de nos patients sont donc en contact fréquent, voire permanent, avec ces terres faisant l'objet de pulvérisations. Pourtant le médecin généraliste, maillon central de la santé à l'échelle du village, est peu formé à ce sujet.

Selon la loi du 22 août 2002 concernant les droits du patient : « *Le patient a droit, à toutes les informations qui le concernent et peuvent lui être nécessaires pour comprendre son état de santé et son évolution probable.* » (2) Et la déclaration de Rio¹ précise que : « *chaque individu doit avoir dûment accès aux informations relatives à l'environnement que détiennent les autorités publiques, y compris aux informations relatives aux substances et activités dangereuses dans leurs collectivités, et avoir la possibilité de participer aux processus de prise de décision.* » En tant que soignant de première ligne, nous avons donc un rôle central à jouer afin d'informer correctement les patients et mettre en place une prévention de base efficace. Ce TFE aura donc pour objectif de réaliser une revue critique de la littérature sur les effets des pesticides sur la santé pour servir d'information aux médecins généralistes.

Le terme « pesticides » employé dans ce travail, désigne toutes les molécules (insecticide, fongicide, herbicide, et pesticide) utilisées en agriculture ou à domicile pour lutter contre les maladies du monde végétal, ou encore pour éliminer des végétaux ou des organismes indésirables. Ce terme inclut également les produits phytosanitaires et phytopharmaceutiques.

¹ En 1992, s'est déroulé le Sommet de Rio, rassemblant 178 pays, qui a abouti à la rédaction de la « Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement » en 27 principes.(3)

COMMENT MESURER L'EXPOSITION ?

VOIES D'EXPOSITION

On distingue classiquement trois voies d'exposition. **L'exposition cutanée** est la principale source d'exposition pour les professionnels (agriculteurs, fabricants de pesticides, ouvriers agricoles qui pulvérisent dans les cultures...) ; alors que **l'exposition digestive** est la principale source d'exposition pour la population générale (*via* la contamination de l'alimentation et des boissons, l'onychophagie...). **L'exposition respiratoire** est peu étudiée dans la population générale. Elle est considérée comme non négligeable chez les familles d'agriculteurs ou à proximité des lieux d'épandage ; mais peu importante par rapport à la voie alimentaire dans les milieux urbanisés. Elle peut représenter jusqu'à 9% de l'exposition totale chez les professionnels (4).

MESURES D'EXPOSITION CLASSIQUES

Le grand challenge de l'étude toxicologique des pesticides est de mettre en lien une pathologie et une molécule. Les études sont *quasi* exclusivement observationnelles (prospectives de cohorte ou rétrospectives avec cas-témoin), et permettent donc rarement d'établir un lien de causalité. Une méthode de mesure de l'exposition fiable est la clé permettant d'affiner et de nuancer les résultats, afin de cibler les molécules potentiellement néfastes pour la santé.

a) Questionnaire

La méthode la plus fréquemment utilisée pour mesurer l'exposition à un pesticide est le questionnaire ou l'interview.

Dans le cas d'études rétrospectives, celui-ci présente des limites évidentes de biais de rappel, ou de biais de sur- ou sous-évaluation de l'utilisation de pesticides. Par exemple, pour des études cas-témoin reprenant les tumeurs cérébrales chez l'enfant, il est délicat d'utiliser des questionnaires à *posteriori* sur l'utilisation de produits toxiques à domicile.

Il est souvent utilisé pour les études de cohortes agricoles afin d'évaluer les pesticides utilisés, mais les agriculteurs ou les ouvriers agricoles ne connaissent pas toujours les molécules qu'ils pulvérisent.

b) Bio-monitoring

Le bio-monitoring pourrait être un bon moyen de mesurer l'exposition à un pesticide. Cependant, certaines précautions doivent être prises (5). En effet, il est tributaire du métabolisme de la molécule (prélèvement urinaire, sanguin...), de la cinétique de la molécule (sa demi-vie) et les techniques sont souvent coûteuses et limitées à quelques laboratoires spécialisés.² De plus, les valeurs biologiques de référence sont pour la plupart empiriques et basées sur le 95^{ème} percentile de la population générale, par manque d'études sur leurs effets toxiques potentiels à ces doses-là. Ils reflètent donc l'exposition récente pour les molécules non persistantes, et ne donnent pas d'information sur l'exposition chronique (exception faite des polluants organiques persistants, les POP). Un screening toxicologique sanguin en routine est donc unimaginable étant donné la quantité de molécules différentes et les limites techniques actuelles.

c) Matrice d'exposition

Depuis quelques années plusieurs matrices d'expositions professionnelles se sont développées. Leur but est d'augmenter la puissance des études épidémiologiques, en mesurant plus précisément l'exposition au cours d'une carrière complète agricole. Le principe est de lier un métier à l'exposition à un toxique de manière qualitative (à quel toxique a-t-il été exposé ?) et quantitative (à quelle dose de toxique a-t-il été exposé ?). Pour chaque métier, une probabilité d'exposition à des dizaines de molécules est définie. Par exemple, un agriculteur viticole de Bourgogne n'aura pas la même exposition (pas les mêmes molécules, ni la même quantité, ni la même voie d'exposition) qu'un ouvrier agricole dans les bananeraies antillaises ou qu'un ouvrier en usine de production de pesticides. Ces matrices sont moins chères qu'un bio-monitoring et plus faciles d'utilisation. Elles sont souvent couplées à un questionnaire.

² La banque de données Biotox permet de trouver les informations concernant les dosages en toxicologie. Par exemple, le dosage d'ETU (éthylène thiourée urinaire) pour le monitoring du mancozèbe, doit se faire idéalement sur urines congelées à -20°C, il n'y a qu'un seul laboratoire qui effectue cette analyse (à Limoges) et cela coûte 81€.(6)

PARTICULARITÉS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

La majorité de l'exposition professionnelle se fait par voie cutanée. Des mesures de protection individuelles sont fortement implémentées en agriculture *via* des **équipements de protection** (masque, gants, combinaisons...) ainsi que *via* une amélioration des techniques de pulvérisation sur culture, de manipulation et stockage des pesticides. Cependant, l'usage de ces équipements de protection est souvent controversé (5). Leur efficacité est remise en question ainsi que l'image renvoyée à la population générale d'un agriculteur pulvérisant ses champs en équipement complet (avec masque, doubles gants, sur-chaussure et combinaison de protection).

Le **délai de ré-entrée**, est un laps de temps fixé légalement, lors de pulvérisation de pesticides, au-delà duquel le risque toxique de retourner sur une parcelle est considéré comme négligeable. Ce délai est basé sur la toxicité aiguë des molécules (et non chronique). Il est fixé à 6 heures dans les milieux aérés, et va jusqu'à 48h en milieu fermé (sous serre par exemple) pour les pesticides les plus irritants (5).

L'exposition professionnelle est donc difficile à évaluer de manière individuelle, et sujet à de nombreux biais dans les études, car elle dépend entre autres de l'usage de ces équipements de protection, du respect des délais de ré-entrée, des conditions climatiques (pulvériser contre le vent...), etc.

PARTICULARITÉS D'EXPOSITION DE LA POPULATION GÉNÉRALE

La population agricole est particulièrement exposée aux pesticides, mais la population générale est également concernée, *via* quatre voies principales : (7)

- Alimentation : Une alimentation biologique protège en partie de l'exposition aux pesticides. Il a été remarqué une diminution de la quantité des métabolites du chlorpyrifos³ lors d'un régime avec une alimentation biologique ; et il existe une corrélation entre la quantité de pesticides dans l'alimentation et la quantité de métabolites urinaires. (7)

³ Chlorpyrifos : insecticide, 51 740g pulvérisés en Belgique en 2015.

- Proximité du lieu de résidence : des études de mesures de pesticides dans l'air ambiant (5) ont démontré une saisonnalité des concentrations en lien avec l'épandage. Les personnes vivant à proximité de ces lieux sont donc plus exposées.
- Utilisation de pesticides à domicile : il a été remarqué une augmentation des dosages urinaires ainsi que dans l'air exhalé, de métabolites de pesticides chez les personnes déclarant une utilisation de pesticides à domicile (dans cette étude, du spray insecticide) (8).
- Apport au domicile de résidus par des personnes exposées professionnellement : une augmentation des dosages urinaires de métabolites de pesticides chez les enfants des agriculteurs est corrélé à la majoration de la présence de résidus de pesticides dans les poussières de la maison (9).

Ce sont donc autant de voies d'exposition sur lesquelles la prévention peut être axée.

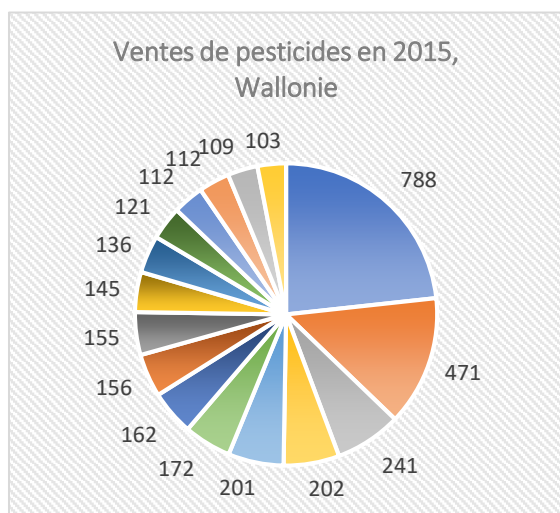
ETAT DES LIEUX

En Wallonie

A partir des chiffres de ventes de pesticides en Wallonie en 2015, (10) j'ai comptabilisé la totalité des pesticides vendus aux agriculteurs, et nous arrivons à 1 134 molécules différentes pour un total de 6 647 000 kg de substances actives brutes. Ces produits étant dilués avant leur utilisation, les quantités de produits pulvérisés sont bien plus importantes. Pour cibler les molécules abondamment présentes, en comptant uniquement les substances consommées à plus de 100 000kg/an, nous arrivons à 16 molécules représentant 51% des substances totales (3 396 000 kg sur 6 647 000 kg). Avec les quatre premières molécules, nous arrivons à 25% de la consommation totale (1 702 000 kg) ; et les deux pesticides les plus pulvérisés représentent 18% de la quantité totale (le mancozèbe et le glyphosate).

Molécule	X1 000kg
1. Mancozèbe	788
2. Glyphosate	471
3. Captane	241
4. Chlorméquat	202
5. Metam-sodium	201
6. Thirame	172
7. Propamocarbe	162
8. 1-3 dichloropropène	156
9. Soufre	155
10. Prosulfocarbe	145
11. Sulfate de fer	136
12. MCPA	121
13. Silicate d'aluminium	112
14. Terbuthylazine	112
15. Métamitron	109
16. Dimethenamide	103
TOTAL	3396/6647

Tableau 1 : Vente de pesticides en Wallonie en 2015 (10)



Le mancozèbe est donc presque deux fois plus pulvérisé que le glyphosate, et pourtant peu médiatisé. Ses effets sur la thyroïde sont pourtant bien documentés.

Figure 2 : Vente de pesticides en Wallonie en 2015 (10)

La quantité moyenne de pesticides (toute substance active confondue) utilisée pour un hectare de terre en Wallonie est de 1,57kg/hectare(ha) en 2015 (10). Ces quantités sont relativement stables au fil des dix dernières années mais varient énormément selon le type de culture ; allant de 1,32kg/ha pour le maïs, à plus de 100kg/ha pour les fraises (cultivées sous serre en Belgique, d'où l'importance du délai de ré-entrée). La moyenne européenne se situe à des 1,68kg/ha, la France est à 2,89kg/ha (beaucoup de vignobles très consommateurs de pesticides), les USA sont à 0,76kg/ha (beaucoup de prairies pour la production de viande) et le Japon atteint les 13,69kg/ha (5).

Dans le Brabant Wallon

Le Brabant Wallon a une surface agricole de 65 000 ha, ce qui correspond à 8% de la surface agricole totale de la Wallonie ; et 60% des terres du Brabant Wallon sont occupées par l'agriculture (1). On y cultive du froment (33% des surfaces agricoles), des betteraves et des pommes de terre (11% et 9% respectivement), mais également de l'orge, du maïs et d'autres légumes variés. Les cultures principales du Brabant Wallon sont plus consommatrices de pesticides que la moyenne. Les prairies et les jachères sont présentes à hauteur de 17% et sont logiquement très peu consommatrices de pesticides.

Tableau 2 : Comparaison des cultures du BW et leur consommation de pesticides en 2014

Type de culture	% de terres BW 2015 (1)	Qté de pesticides (kg /ha) pulvérisé en moyenne sur la parcelle (2)
Froment	33%	↗ 2,93
Prairies – jachères	17%	↘ 0,02-0,05
Betterave	11%	↗ 5,48 - 6,37 (sucrière - fourragère)
Mais	11%	↘ 1,32
Pomme de terre	9%	↗↗ 17,62 – 35
Orge	6%	↘ 0,79
Légumes – Lin - Chicorée	5% + 2% + 2%	Données non disponibles

En comparant ces données d'utilisation du sol brabançon fournies par la province du Brabant Wallon et le rapport d'utilisation des pesticides en Wallonie (10), j'ai réussi à cerner quelles sont les molécules les plus utilisées dans la région.

Tableau 3 : Principaux pesticides utilisés dans le Brabant Wallon selon le type de culture

Froment	Betterave	Maïs	Pomme de terre
<ul style="list-style-type: none">•Chlormequat (30%)•Chlorothalonil•Isoproturon	<ul style="list-style-type: none">•Métamitrone	<ul style="list-style-type: none">•Terbutylazine (39%)•Flufenacet•Dimethenamide-p	<ul style="list-style-type: none">•Mancozèbe (>50%)•Propamocarbe•Prosulfocarbe•Aclonifen

Le glyphosate n'apparaît pas ici, car dans le rapport de 2017, les chercheurs ont exclu des calculs les pulvérisations dites d'interculture, c'est-à-dire les pulvérisations entre deux cultures ou sur les bords des champs. Le glyphosate étant un herbicide, il est le plus souvent pulvérisé avant la plantation des semis, et n'est donc pas compté comme étant lié à un type de culture particulier. C'est pourtant le deuxième pesticide le plus pulvérisé en Wallonie.

Procédures de mise sur le marché d'un pesticide

Avant la commercialisation de tout pesticide, chaque molécule doit être évaluée devant une « commission d'étude de toxicité » indépendante, qui est en charge de dresser le profil toxicologique de la molécule sur modèle animal : propriétés physico-chimiques, métabolisme et cinétique, toxicité aiguë et chronique et terme de cancérogénicité, mutagénicité et reprotoxicité⁴. Les autres effets sur la santé ne sont pas étudiés avant la mise sur le marché. Par exemple la neurotoxicité, l'effet perturbateur endocrinien, la toxicité pulmonaire, rénale, etc. ne sont pas systématiquement étudiées en études animales.

Il est important de distinguer la molécule de la préparation commerciale utilisée par les agriculteurs. Les préparations commerciales contiennent dans la majorité des cas, plusieurs molécules différentes ainsi que des adjuvants. Les agriculteurs sont toujours exposés aux préparations commerciales mais jamais aux molécules seules. Pour des raisons économiques, ces mélanges ne subissent pas le même screening toxicologique avant leur mise sur le marché. Or l'**effet cocktail** est un effet bien décrit en toxicologie. Il stipule que le mélange de deux

⁴ Les associations de défense de l'environnement parlent souvent de molécule CMR : cancérogène, mutagène, reprotoxique.

molécules, ou d'une molécule et d'un composé inerte, peuvent donner des réactions, soit antagonistes (en diminuant la toxicité du mélange, $1+1 = 0,5$) soit synergiques (augmentant la toxicité des molécules prises individuellement ; $1+1 = 3$ ou $1 + 0 = 2$) (5).

Il est donc difficile d'extrapoler les effets potentiels d'un mélange commercial sur base des études toxicologiques sur les molécules seules.

L'existence de **fenêtre d'exposition** toxicologique complique également la tâche. Ces fenêtres sont des périodes critiques de la vie où l'exposition à un toxique est suivie d'un risque majoré d'effet néfaste. On est généralement plus prudent pour la femme enceinte, son fœtus et la petite enfance.

Les pathologies incriminées (cancers, hémopathies, et maladies dégénératives principalement) ont souvent de longs **temps de latence** avant de se déclarer. Combinées à l'incidence parfois faible de ces pathologies, les études de cohorte nécessitent un grand nombre de sujets avec un suivi relativement long (souvent une dizaine d'année avant les premières publications).

Toutes ces données montrent à quel point l'effet des pesticides sur la santé est compliqué à évaluer et à quels biais potentiels les études sont soumises.

Critères de causalité

Le but des études sur les pesticides est de démontrer un lien entre une molécule et une pathologie. Les seules études permettant d'affirmer un lien de causalité sont les études randomisées contrôlées en double aveugle. Pour des raisons éthiques, ces études ne sont pas réalisables pour juger de la toxicité d'une substance. Les études épidémiologiques permettent uniquement d'affirmer un lien de corrélation entre deux variables et mesurer ainsi une *force d'association*. Avec la répétition des résultats au travers des études et lorsque les biais et les facteurs confondants sont écartés autant que possible, on peut parler de *facteur de risque*. La preuve formelle d'un lien causal étant impossible à obtenir, Austin Hill a développé en 1965 des arguments de causalité qui permettent d'estimer la probabilité d'un lien causal (5).

Ces critères de jugement sont :

- Force de l'association, qui est mesurée par les Odds-Ratio (OR)
- Relation dose-réponse, lorsqu'une augmentation de l'exposition favorise la survenue de la pathologie. Pour les perturbateurs endocriniens, des relations dose-réponse non monotone ont été observées (courbe en U) : Il s'agit par exemple d'un effet toxique à des doses faibles, qui disparaît en augmentant l'exposition.
- Temporalité de l'association, la cause doit précéder l'effet.
- Reproductibilité dans plusieurs études.
- Plausibilité et cohérence biologique, les mécanismes sous-jacents doivent être cohérents et non-contradictoires avec l'état des connaissances scientifiques actuelles.

A l'exception du critère de temporalité, aucun de ces critères pris indépendamment n'est ni suffisant ni nécessaire pour conclure à un lien causal entre deux variables.

EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES SUR LA SANTÉ

Méthode

Une recherche de la littérature sur l'exposition aux pesticides utilisés en agriculture conventionnelle (non-biologique) a été réalisée. Les études à l'échelle de la Belgique étant très peu nombreuses, tous les articles ont finalement été inclus sans distinction de lieu. La recherche a été effectuée dans PubMed, au moyen de MeSh. Les mots-clés utilisés sont : *["Pesticides"[Mesh] AND "Agriculture"[Mesh] AND "Environmental Exposure"[Mesh]]*. Afin de compléter ma recherche, le rapport de l'INSERM (5) a également été consulté. Il en est ressorti 2492 documents. Les critères d'inclusions étaient : méta-analyses et revues systématiques, limitées aux sujets humains et publiées après 2000. Quatre études ont été catégorisées hors-sujet, les treize études restantes ont été classées par thème. Les thèmes ont été choisis arbitrairement selon l'abondance des preuves et la fréquence de survenue de ces pathologies en médecine générale (reproduction, cancer prostatique, lymphome non-hodgkinien, oncologie et pédiatrie, maladie de Parkinson, pathologie respiratoire et pathologie thyroïdienne). Il restait deux études sur la sclérose latérale amyotrophique qui n'ont pas été incluses dans ce travail. Pour certaines catégories, une recherche croisée complémentaire a été

réalisée lorsque des méta-analyses récentes n'ont pas été retrouvées par la première recherche. Concernant le lymphome non-hodgkinien et la maladie de Parkinson, aucune étude n'a été retrouvée dans la première recherche, pourtant il s'agit des pathologies les plus controversées selon l'INSERM (5). Une recherche complémentaire a donc été réalisée avec les termes ["*Lymphoma, Non-Hodgkin*"][Mesh] AND "*Pesticides*"][Mesh]], qui ajoute cinq études et ["*Parkinson Disease*"][Mesh] AND "*Pesticides*"][Mesh]] qui ajoute trois études. Pour le cancer de la prostate, les deux études analysées donnent des résultats contradictoires. Etant donné que l'INSERM fait état d'une grande présomption d'un lien dans son rapport, une recherche complémentaire a été réalisée avec comme termes utilisés : ["*Prostatic Neoplasms*"][Mesh] AND "*Pesticides*" [Mesh]]. La méta-analyse la plus récente a été ajoutée.

Tableau 4 : récapitulatif des différentes recherches réalisées dans PubMed

THÈME	RECHERCHE PRINCIPALE	RECHERCHE COMPLÉMENTAIRE
REPRODUCTION	4	/
CANCER DE LA PROSTATE	2	1 " <i>Prostatic Neoplasms</i> "][Mesh] AND " <i>pesticides</i> " [Mesh]
LYMPHOME NON HODGKINIEN	0	5 " <i>Lymphoma, Non-Hodgkin</i> "][Mesh] AND " <i>Pesticides</i> "][Mesh]
ONCOLOGIE ET PÉDIATRE	2	/
MALADIE DE PARKINSON	0	3 " <i>Parkinson Disease</i> "][Mesh] AND " <i>Pesticides</i> "][Mesh]
THYROÏDE	1	/
PATHOLOGIES RESPIRATOIRES	2	/
TOTAL	11	8

Résultats

Tout d'abord, les agriculteurs ont en moyenne moins de cancers que la population générale. Le mode de vie des agriculteurs est souvent mis en avant pour expliquer ces résultats (11). L'incidence des cancers est moindre pour ceux de la cavité orale, du pancréas et des poumons, mais elle est augmentée pour les cancers de la prostate, de la thyroïde, du péritoine, des testicules, pour les mélanomes et certains lymphomes. Ces différences suggèrent que le travail agricole a bien une influence sur la survenue de certains cancers.

Les études ont rapporté ces pathologies en lien avec l'utilisation de pesticides en général, par sous-catégories (herbicide, fongicide...) ou par famille chimique (organochlorés ou phosphorés...).

Les résultats résumés de cette revue de la littérature sont disponibles dans les annexes. Je relève ici la synthèse qui m'a semblé pertinente à communiquer, dans le contexte de manque de formation des généralistes sur le sujet. Par soucis d'économie d'information, les pesticides qui sont interdits en Wallonie et qui ne sont pas rémanents dans l'environnement n'ont pas été cités. Je ne parle donc que des pesticides auxquels la population Wallonne est potentiellement exposée.

Pour rappel afin de clarifier la lecture des résultats, un Odds-Ratio (OR) est un rapport de risque. Un OR de 1,3 signifie qu'une personne exposée au pesticide à 1,3x plus de risque de contracter la pathologie, il s'agit donc d'une augmentation de 30% du risque.

REPRODUCTION

Plusieurs notions interviennent dans l'item reproduction : la fertilité et le délai pré-conceptionnel, le déroulement de la grossesse et les malformations congénitales.

Concernant la **fertilité**, Snijder et al. (12) montrent une prolongation significative du délai pré-conceptionnel chez les personnes les plus exposées aux pesticides. Dans les études où une évaluation détaillée de l'exposition a été réalisée, avec distinction de différents niveaux d'exposition (légère, modérée ou forte exposition aux pesticides), la corrélation est plus forte *a contrario* des études utilisant simplement le métier comme mesure d'exposition. Les études de faible qualité ne montrent pas de corrélation.

Le 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) est un herbicide, de la famille des chlorophénoxyherbicides⁵. Une augmentation des spermatozoïdes morphologiquement anormaux a été observée chez les professionnels exposés au 2,4-D et une autre étude a retrouvé des traces de 2,4-D dans le liquide séminal des agriculteurs. (5)

En ce qui concerne l'évolution de la grossesse, le rapport d'expertise de l'INSERM (5), observe une augmentation de la **mortalité fœtale** chez les travailleuses professionnellement exposées aux pesticides (sans mise en évidence d'une molécule en particulier). Il est possible que la **croissance fœtale** et le **poids de naissance** soient également diminués par cette même exposition. Le travail agricole dans des conditions difficiles et sous de fortes chaleurs sont autant de facteurs confondants possibles.

A propos des **malformations congénitales**, les études sur leur survenue sont plus difficiles à analyser. Un lien molécule-malformation (tel que Thalidomide-phocomélie) n'a jamais été mis en évidence. Cependant, une revue systématique (13) suggère une association entre l'exposition résidentielle aux pesticides (vivre à proximité de surfaces agricoles) et les malformations congénitales (principalement des communication intra-ventriculaire, des anomalies du tube neural, des fentes labio-palatine, et de la cryptorchidie).

Les triazines sont une famille de molécules qui ont fréquemment été étudiées pour leurs effets sur les malformations. Les études portent principalement sur l'atrazine, qui a été interdite en 2006 en Belgique et qui était associée entre autre à une augmentation du risque de malformations de la paroi abdominale (14). Notons tout de même que la terbuthylazine, fait également partie de cette famille. Cette molécule a été interdite en France en 2002, mais fait partie des molécules les plus pulvérisées en Wallonie⁶, principalement sur les champs de maïs. Lors de mes recherches, aucune étude clinique sur la pathogénicité chez l'homme de la terbuthylazine n'a été retrouvé dans PubMed.

Une revue systématique réalisée par Gonzalez et al. (15) évaluant l'exposition aux pesticides organophosphorés (OP) en pré- et post-natal (dont le chlorpyrifos⁷), montre que l'imprégnation des parents (mesurée par bio-monitoring) en prénatal influence négativement

⁵ 2,4-D : Près de 23 000kg sont déversés en Wallonie chaque année. (10) Il entrerait dans la composition de l'agent orange lors de la guerre du Vietnam (qui est un mélange en quantités égales de 2,4-D et de 2,4,5-T).

⁶ Terbuthylazine : Plus de 122 000 kg en 2015(10)

⁷ Chlorpyrifos : Près de 52 000kg pulvérisés en Wallonie en 2015 (10)

le **développement moteur et cognitif** des enfants, accompagné d'une diminution de leur QI. Les preuves concernant l'exposition postnatale sont moins cohérentes.

Un certain polymorphisme génétique (la paraoxonase1, PON1, une enzyme circulante hydrolysant les OP) pourrait augmenter les effets des OP. En effet, cette enzyme est 3-4 fois moins présente dans le plasma des enfants. L'alimentation, l'alcool, la consommation de drogues, le stress peuvent également influencer sur l'activité de PON1...

Une revue systématique d'études cas-témoin (16) a également montré une augmentation légère des **TDH** (troubles du déficit attentionnel) chez les personnes exposées au glyphosate.

Les études se rejoignent donc pour confirmer un lien potentiellement péjoratif des pesticides avec la reproduction humaine, avec des divergences en partie liées au manque de mesure de l'exposition précise et en partie dues à des polymorphismes génétiques. Quelques molécules avec une plausibilité biologique élevée sont pointées du doigt, principalement les phénoxyherbicides (fertilité), les atrazines (malformations) et les organophosphorés (retard cognitif et moteur).

CANCER PROSTATIQUE

Les études concernant les cancers prostatiques sont plus nuancées. Une méta-analyse datant de 2013, suggère qu'une activité agricole est associée à un risque de cancer de la prostate augmenté (méta OR = 1.38, 1.16–1.64), sans trouver de lien avec l'utilisation déclarée de pesticides. Une des études montre même une corrélation inverse, l'utilisation de pesticides protégerait du cancer. Selon l'auteur, ces résultats suggèrent que les sujets-contrôles étaient eux-mêmes exposés d'une manière ou d'une autre aux pesticides, ou que les pesticides provoqueraient des modifications épigénétiques transmettant des mutations délétères à leurs enfants, qui rendrait les mesures d'exposition désuètes (17).

Une revue systématique de la littérature plus récente confirme une association dans 32 des 49 études publiées (18). Cette revue rassemble une grande diversité dans les expositions, allant du jardinage de loisir aux vétérans de la guerre du Vietnam exposés à l'agent Orange. Les études sont donc hétérogènes. Cependant une association est suggérée pour les personnes les plus fortement exposées aux pesticides et ayant des antécédents familiaux de cancer prostatique. Les antécédents familiaux pourraient être liées à la présence de polluants dans l'environnement depuis plusieurs générations.

La plus récente méta-analyse sur le sujet, observe que l'amplitude de la corrélation observée entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate dépend de la qualité de la méthodologie utilisée pour objectiver l'exposition. Une plus forte association est retrouvée pour les mesures d'exposition les moins précises (ayant moins de critères de qualité sur l'échelle d'Ottawa-Newcastle⁸). Selon l'auteur, il faudrait donc de meilleures mesures d'exposition validées (19).

Les résultats sont assez hétérogènes entre les études. Ce qui est probablement dû à l'absence de connaissance sur la pathogénie exacte du cancer prostatique, ne permettant pas de stratifier les études selon les différents facteurs favorisant. Selon l'avis de l'INSERM de 2012, il existe malgré tout une forte présomption de l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et le cancer prostatique.

LYMPHOME NON-HODGKINIEN

Le lymphome non-hodgkinien fait partie des pathologies les plus controversées et les plus étudiées au sujet des pesticides. Etant donné sa faible incidence, les études nécessitent de grandes cohortes pour obtenir des résultats.

Une méta-analyse dirigée par Schinasi et al. en 2014 détaille le risque de lymphome non-hodgkinien (NHL) et l'exposition à plus de 80 pesticides différents (20). Cette analyse a permis d'identifier une corrélation pour certaines molécules. Parmi les produits incriminés qui sont utilisés en Wallonie, on retrouve les phénoxyherbicides (principalement le MCPA⁹, le 2,4-D dans une moindre mesure), et les insecticides organophosphorés (chlorpyrifos, et malathion entre autres). Dans une poignée d'articles, des associations entre certains pesticides et des sous-types de NHL ont été rapportés ; notamment le lymphome à cellules B qui est associé aux phénoxyherbicides et au glyphosate. La force de cette méta-analyse est qu'elle permet de distinguer le contact à 80 molécules différentes à divers degrés d'exposition.

Une revue systématique conduite par Jayakodi et al. (21) sur la survenue de NHL selon l'exposition aux phénoxyherbicides (2,4-D et MCPA) ne montre pas de corrélation. Néanmoins, le plus haut OR provient d'une étude incluant une gradation de l'exposition. Les autres études comptaient comme « exposée » toute personne ayant été en contact plus d'un

⁸ Méthode d'évaluation de la qualité d'études non-randomisées

⁹ MCPA, acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique : 121 370kg pulvérisés en Wallonie en 2015 (10)

jour avec le pesticide incriminé. Les auteurs relèvent également la possibilité de contamination de ces herbicides par le TCDD¹⁰, un métabolite produit lors de la fabrication du 2,4D et du MCPA ; hautement cancérogène, et ils suggèrent un meilleur contrôle de ce paramètre dans les études ultérieures.

Smith et al. dans leur méta-analyse en 2017 (22) comparent l'exposition au 2,4-D, incluant une gradation de l'exposition, et la survenue de NHL. Pour les personnes fortement exposées, le OR est de 1.73 (95% CI, 1.10 - 2.72). Ils ont également observé un effet de dose-réponse avec une majoration du risque en augmentant l'exposition au 2,4-D.

Une méta-analyse (23) d'études observationnelles au sujet de l'imprégnation tissulaire en pesticides organochlorés (OC)¹¹ montre une corrélation avec le NHL. Les corrélations sont plus importantes pour les études de plus forte qualité. Certaines catégories de populations - antécédents familiaux de cancers hématopoïétiques, asthmatiques, porteurs de translocations génétiques - pourraient être plus vulnérables au NHL par suite de l'exposition à des organochlorés.

Les résultats statistiquement significatifs sont donc le plus souvent issus d'études ayant mis en place une gradation des mesures d'exposition et sont rarement concordants pour les gradations ever/never. Les résultats sont également concordants pour les populations ayant été fortement exposées. Il y a donc une grande présomption de lien entre l'exposition aux pesticides (principalement les phénoxyherbicides et les organochlorés) et le NHL. Une vulnérabilité génétique ou épigénétique est également suggérée par le lien avec l'asthme.

ONCOLOGIE ET PÉDIATRIE

L'impact potentiel de pesticides sur les enfants est un sujet particulièrement délicat à traiter, surtout en méthodologie rétrospective, suggérant la culpabilité des parents *via* des questionnaires ou des interviews. Les biais potentiels sont donc nombreux.

Une méta-analyse (24) menée par Van Maele-Fabry et al. montre une corrélation entre l'exposition maternelle aux pesticides et la survenue de leucémie chez l'enfant (mRR: 1.62; 95% CI: 1.22–2.16). L'exposition paternelle ou le travail agricole en général ne montrent pas

¹⁰ La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, aussi connu sous le nom de dioxine de Seveso

¹¹ Organochlorés : DDT, DDE,... fait partie des polluants organiques persistants, interdits depuis plus de 50 ans, mais toujours présent dans notre environnement.cfr discussion.

de corrélation. Les hypothèses avancées expliquent que l'exposition professionnelle des parents peut induire des lésions au niveau des cellules germinales bien avant la grossesse ; ou par contamination transplacentaire. Les auteurs suggèrent également que la pathogénie de la leucémie provient d'une interaction gène-environnement qui pourrait se produire dès la conception et se poursuivrait in utero et en post natal.

En ce qui concerne les tumeurs cérébrales chez les enfants, une autre méta-analyse de Van Maele-Fabry et al. (25) sur les cancers cérébraux chez les enfants montre une corrélation positive avec l'exposition des parents aux pesticides, principalement en prénatal (en pré-conceptionnel ou durant la grossesse). L'exposition est statistiquement positive pour la mère, mais également pour le père. Dans les études cas-témoin, le métier est souvent utilisé comme substitut à une évaluation gradée de l'exposition, vu le risque de biais de rappel et de sur- ou sous-évaluation. Les biais relevés dans ces études devraient diminuer les OR : pas de mesure de l'exposition directe, pas de classification par molécule utilisée, pas de classification uniforme entre les études pour les différents types de tumeur, etc. Néanmoins les études de cohorte confirment un potentiel lien avec un OR de 1.53 (95% CI: 1.20–1.95).

On retrouve également une plausibilité biologique à cette corrélation car les pesticides insecticides sont, de par leur mécanisme d'action, neurotoxiques, et capables de passer la barrière placentaire. L'étiologie est probablement multifactorielle avec influence de composantes génétiques, immunologiques et environnementales.

MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson a été reconnue en France comme maladie professionnelle des agriculteurs.

Les trois méta-analyses présentes dans ce travail observent une augmentation du risque de maladie de Parkinson en étant exposé à des pesticides ; avec des méta-OR de 1.11 (95% CI: 1.05–1.18)(26), 1.46, 95% CI [1.21, 1.77](27) et 1.67 (95% CI : 1.42–1.97)(28).

On remarque dans la première méta-analyse (26) une majoration du risque de développer un Parkinson au fil de l'augmentation des années d'exposition aux pesticides (sans distinction) (+ 5% à 5 an, +11% à 10 ans d'exposition). On observe également une plus grande association lorsque l'âge moyen d'apparition du Parkinson est de moins de 65 ans.

Gunnarson et al.(28) ont préféré réaliser une méta-analyse avec un screening des études selon des critères de qualité stricts¹². Cela explique le OR bien plus élevé chez ces auteurs que les autres méta-analyses, qui va jusque 1.67 (95% CI: 1.42–1.97), témoignant d’une augmentation de l’ordre de 50% du risque de maladie de parkinson chez les agriculteurs exposés. Le plus haut OR provient d’une étude chez les hommes diagnostiqués avant 50 ans. Une autre méta analyse montre aussi que l’exposition aux pesticides altère certains gènes attribués à la pathogénie du Parkinson (27).

Les résultats concernant la maladie de Parkinson sont donc unanimes, mais ils n’ont pas encore ciblé de molécule en particulier. La survenue d’un Parkinson chez un patient relativement jeune devrait questionner la possibilité du rôle de pesticides. Le mécanisme est probablement multifactoriel et inclut également une composante génétique et environnementale.

PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

En ce qui concerne les pathologies respiratoires, l’incidence de la BPCO est plus haute chez les travailleurs agricoles que dans la population générale, alors que l’incidence du tabac y est moindre (29). Les éleveurs de bétails sont plus à risque que les agriculteurs, suggérant que les pesticides ne jouent pas un grand rôle dans la BPCO. Néanmoins, concernant les autres symptômes respiratoires, la majorité des études montrent une augmentation du wheezing, de l’asthme et de la toux chronique chez les personnes exposées spécifiquement aux pesticides. Peu d’études ont mesuré les paramètres spirométriques mais elles montrent toutes une diminution obstructive ou restrictive de la capacité pulmonaire lors d’exposition aux pesticides (30). Parmi les molécules les plus étudiées, le chlorpyriphos est associé à une augmentation du wheezing après l’exposition surtout s’il est pulvérisé plus de 40 jours par an. Le tabac semble sensibiliser les poumons. En effet, pour les faibles expositions aux pesticides, les fumeurs ont plus tendance à avoir des syndromes obstructifs que les non-fumeurs exposés à ces mêmes faibles doses. Pour les expositions massives, il n’y a pas d’influence du tabagisme.

L’agriculture en général semble donc avoir un rôle péjoratif dans la fonction pulmonaire *via* l’exposition massive aux poussières organiques, et aux pesticides.

¹² Suivant l’échelle de qualité GRADE. Par exemple, en retirant les études avec des diagnostics peu précis (parkinsonisme plutôt que Parkinson Disease) ou lorsque les méthodes d’exposition ne sont pas explicitées.

DYSFONCTION THYROÏDIENNE

Les deux classes de pesticides les plus étudiées, dans le cas des pathologies thyroïdiennes, sont les organophosphorés et les dithiocarbamates, car elles ont montré un effet hypothyroïdien dans les études animales. Le mancozèbe (dithiocarbamate)¹³ est le pesticide le plus abondamment pulvérisé en Wallonie. Il est métabolisé en ETU (éthylène thiourée) qui est responsable de la toxicité au niveau de la thyroïde lors d'exposition chronique. L'ETU va inhiber la thyroperoxydase (TPO), ce qui entraîne une hypothyroïdie avec une augmentation réactionnelle de la TSH circulante et donc une hypertrophie et hyperplasie des cellules thyroïdiennes (31).

Une revue systématique (32) explique que la majorité des études publiées montre une corrélation entre l'exposition aux dithiocarbamates et des modifications des dosages de TSH - sous réserve de la faible qualité des études, selon l'auteur - ce qui rejoint les résultats des études expérimentales animales réalisées.

A propos des OP, les effets du chlorpyrifos sur la thyroïde ne sont pas retrouvés chez l'homme. Cependant, une hypothèse fréquemment retrouvée est celle que les OP péjorerait le développement neurologique et cognitifs des enfants (comme mis en évidence plus haut) *via* une diminution subclinique de la fonction thyroïdienne chez la mère.

Tout cela plaide en faveur d'un effet potentiel des pesticides sur la thyroïde. L'hypothyroïdie latente est presque endémique dans certaines populations, le fait d'avoir un potentiel effet des pesticides sur la thyroïde est suffisant pour mener des recherches plus précises.

¹³ Mancozèbe : 788 000 kg pulvérisés en Wallonie en 2015(10)

Discussion

DE LA MÉTHODE

La recherche dans PubMed a utilisé les MeSh suivants : *pesticides*, *griciculture* et *environmental exposure*. Des recherches complémentaires ont dû être réalisées selon les sujets, la recherche initiale a donc manqué certains articles. Ces articles n'ont pas été retrouvés pour plusieurs raisons : (a) ils étaient référencés avec le nom des molécules plutôt que de la catégorie de pesticide, (b) ils ne parlaient pas d'une exposition d'origine agricole aux pesticides. En effectuant une seconde fois la recherche sans l'item agriculture, on retrouve plus de 120 méta-analyses ou revues systématiques. Le volume de ce travail ne permettant pas de brasser autant d'informations, et la question de départ de ce travail étant ciblée sur les effets des pesticides pulvérisés en Wallonie, il a été choisi de pratiquer des recherches complémentaires par sujet lorsque celui-ci était jugé pertinent. De nombreuses autres pathologies et leurs liens aux pesticides ont donc été étudiées dans la littérature, mais ce travail est volontairement non-exhaustif, et arbitraire. Les effets des pesticides sur la santé est un sujet trop large pour avoir une information précise et complète rassemblée dans un seul TFE.

DE LA FORCE STATISTISQUE

Les études présentent dans la majorité des cas une forte hétérogénéité clinique et statistique. Ces divergences statistiques sont en partie liées au manque de mesure d'exposition précise, sans gradation de l'exposition. Il n'existe actuellement pas de consensus sur la méthode à utiliser qui permettrait de réduire cette hétérogénéité. Je n'ai pas identifié de méta-analyse qui aurait repris, par exemple, les données individuelles des sujets pour les stratifier selon des critères similaires afin de réduire cette hétérogénéité. Les résultats sont néanmoins souvent concordants pour les populations ayant été fortement exposées, suggérant que l'hétérogénéité est en partie due aux variations méthodologiques entre les études.

L'étiologie des pathologies étudiées est probablement multifactorielle avec un mélange de facteurs favorisants génétiques, immunologiques et environnementaux. Le manque de connaissance sur la pathogénie de ces maladies rend difficile la définition de facteurs confondants, et ajoute potentiellement des biais supplémentaires.

DES RÉSULTATS

Bien que les agriculteurs aient en moyenne moins de cancer que la population générale, les études reprises ici se rejoignent pour confirmer un lien potentiellement négatif des pesticides (que l'exposition soit professionnelle ou non professionnelle) avec la reproduction humaine, le cancer prostatique, le lymphome non-hodgkinien, les pathologies oncologiques en pédiatrie (leucémie et tumeurs cérébrales), certaines pathologies respiratoires et la fonction thyroïdienne. D'autres pathologies non évaluées dans ce travail sont suspectées d'être liées à l'exposition aux pesticides, notamment le myélome multiple, la sclérose latérale amyotrophique... L'exposition inutéro est suspectée d'augmenter le risque de développement de leucémies, de tumeurs cérébrales, de troubles cognitivo-moteurs, et de malformations congénitales.

Quelques molécules avec une plausibilité biologique élevée sont pointées du doigt, et ont été étudiées plus en détail. Selon le rapport de l'INSERM et les résultats de ce travail, l'inquiétude porte principalement sur le chlorpyrifos, le mancozèbe et le 2,4-D, car toujours utilisés en Wallonie. D'autres molécules nécessitent rapidement des investigations complémentaires, tel que la terbuthylazine. Il s'agit principalement de pesticides mutagènes, cancérogènes et reprotoxiques (les CMR). Etant donné que ce sont les trois domaines qui sont testés en laboratoire avant mise sur le marché, des liens sont plus rapidement établis. Les autres impacts sur la santé n'étant pas étudiés spécifiquement, il faut souvent attendre une catastrophe épidémiologique pour permettre de lancer des études sur le sujet (affections neurodégénératives, cancers non décelés dans les études animales, troubles de la fertilité, ...).

La restriction aux méta-analyses et aux revues systématiques est nécessaire pour avoir une vision globale du sujet dans le volume de travail d'un TFE, mais limite les informations disponibles. Nous avons accès à une information déjà résumée, qui est à son tour simplifiée et vulgarisée. Ce sont autant de biais qui réduisent la nuance du propos, au risque de généralités grossières afin de faciliter la compréhension et la digestibilité de l'information.

Il faut donc extrapoler ces données avec prudence, les agriculteurs sont souvent soumis à de fortes expositions aux pesticides durant des années. L'important est de pouvoir identifier les molécules, leurs seuils de toxicité, dans un contexte de vulnérabilité individuelle afin de protéger les populations les plus sensibles. Une recherche ultérieure mériterait une

information fractionnée par pathologie, par système atteint ou par famille de pesticides, dans un but d'information pour le monde médical.

Le but de ce TFE est de mener à une réflexion plus large, et de mettre en lumière le manque d'information sur le sujet. La revue « Prescrire » a rédigé quelques articles sur le sujet ces dernières années qui interpellent le monde médical. Des modules d'e-learning sur la santé environnementale sont d'ailleurs en cours de création avec la SSMG, les informations recueillies ici sont mises à disposition de l'équipe afin d'affiner leur travail.

GESTION DU RISQUE ET PRINCIPE DE PRÉCAUTION

En 1992, s'est déroulé le Sommet de Rio, rassemblant 178 pays, qui a abouti à la rédaction de la « Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement » en 27 principes. Le principe n°15 explique le **principe de précaution** : « *Pour protéger l'environnement, des mesures de précaution doivent être largement appliquées [...]. En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement.* » (3) Face aux résultats de ce travail, le principe de précaution est en droit d'être invoqué. La difficulté est évidemment de définir ce qu'est un dommage « grave et irréversible ». On parle alors de **gestion du risque**. Face à un risque potentiel, l'intervention peut se situer à plusieurs endroits entre le pesticide et le patient : on peut supprimer la source, ajouter un écran entre la source et l'individu ou agir sur les maladies provoquées par l'exposition.

EXEMPLES : CONTAMINATION DES EAUX ET LE DDT

Les agriculteurs ne sont pas les seuls à être exposés aux pesticides. Malgré la législation mise en place, la population générale y est exposée quotidiennement. 70% des eaux de surface contrôlées sont contaminées par des pesticides en Belgique et 80% de ces pesticides sont interdits depuis plus de dix ans. L'eau de distribution y est l'une des plus contrôlées et est globalement d'excellente qualité. Néanmoins, 1,1% des contrôles effectués retrouvent des pesticides, dont 70% de l'atrazine. Il s'agit d'un pesticide interdit depuis 2006 pour ces effets perturbateurs endocriniens et largement écotoxique (33). Malgré les mesures prises, la contamination est bel et bien présente et persistante après des années.

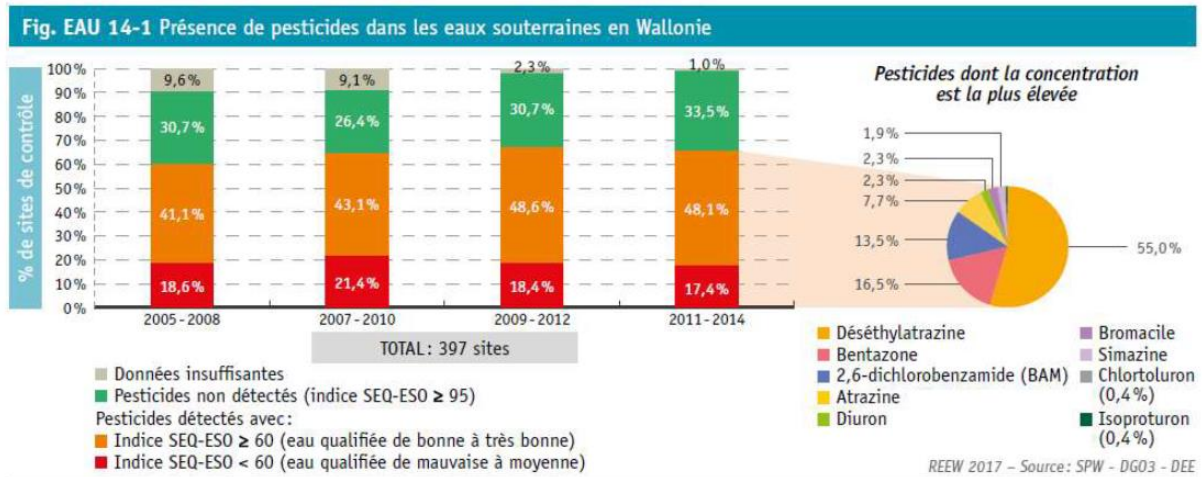


Figure 3: Sites de contrôle de la qualité des eaux souterraines en Wallonie 2005-2014 (33)

Nous pouvons également revenir sur l'histoire des pesticides organochlorés (entre autres le DDT, le DDE...¹⁴). Il s'agit d'une famille de molécules insecticides, massivement utilisée après la seconde guerre mondiale, puis interdite dans les années 1960 en Belgique. Les organochlorés font partie des POP (les polluants organiques persistants) (34) qui sont caractérisés par leur toxicité sur l'homme (cancérogène, reprotoxique, trouble thyroïdien...), et sur l'environnement et qui possède un potentiel de bioaccumulation (notamment une forte accumulation dans la chaîne alimentaire). Les Inuits, par leur consommation de poissons gras au sommet de la chaîne alimentaire sont par exemple les populations les plus contaminées(5). Un rapport belge de 2014 commandé par l'OMS (35) montre la présence de DDT dans le lait maternel; d'autant plus chez les femmes ayant été elles-mêmes allaitées, résidant en zone rurale et consommant des œufs de poulaillers privés. Le fait d'avoir allaité plusieurs enfants est corrélé à une diminution de la quantité de DDT. Ils sont facilement détectables par bio-monitoring et des nouvelles études apportent régulièrement des preuves de leurs effets néfastes sur la santé (15,23). Les POP sont donc omniprésents dans nos sols malgré leur interdiction depuis plus de 50 ans, et nous continuons à y être exposés *via* l'alimentation et la transmission mère-enfant. La convention de Stockholm de 2001 (36), a été signée par 152 pays pour les interdire, sauf dans certaines conditions : le DDT est notamment encore aujourd'hui recommandé par l'OMS dans la lutte contre la malaria, et contamine donc les populations locales à du long terme ainsi que tous les aliments que nous importons.

¹⁴ DDT = dichlorodiphényltrichloroéthane ; DDE = dichlorodiphényldichloroéthylène

MESURES DE PRÉVENTION

Vu le coût financier des maladies potentiellement liées aux pesticides, vu la difficulté à protéger de manière efficace la population contre ces contaminants de l'environnement, et vu la difficulté à gérer la dégradation des métabolites dans l'environnement ; la logique préconiserait d'agir directement sur la source et de diminuer l'utilisation des pesticides.

A l'échelle internationale, ce principe de précaution a été appliqué *via* la convention de Stockholm qui a interdit en 2002, une série de polluant nocifs et persistants (les POP). Il s'agit d'un grand pas en avant, mais qui a été réalisé plus de 40 ans après les premières interdictions en Europe...

L'augmentation fulgurante des maladies non-transmissibles pose la question du rôle de l'environnement au sens large du terme dans ces pathologies. En 2015, les maladies chroniques englobaient 70% du budget de l'INAMI (37). Afin d'enrayer ces épidémies, l'OMS a émis des recommandations, toutes ciblées sur l'action individuelle (réduction du tabagisme, alimentation saine, diminution consommation d'alcool et exercice physique régulier). Ces recommandations reportent la responsabilité des maladies chroniques sur les individus, sans questionner le rôle de l'environnement dans leur pathogénie. Ce qui permet en partie aux autorités de se dédouaner de leur devoir de protection de la santé publique.

A l'échelle nationale et européenne, la plupart des pesticides « *causant des dommages graves ou irréversibles* » prouvés par de nombreuses études ont été interdits. L'Europe a une des politiques les plus strictes en matière d'autorisation de pesticides. Ce sont principalement des pesticides ayant une grande rémanence (donc dosable des années après l'exposition), et dont le bio-monitoring est facilement accessible. Les études épidémiologiques actuelles présentent de nombreux biais dû à des limitations techniques de détection des molécules, qui influencent les résultats vers des conclusions de non-corrélation (malgré cela, de plus en plus de résultats sont concordants). Or, ce sont précisément ces études qui permettent d'appuyer les décisions de renouvellement de mise sur le marché à l'échelle européenne. La Wallonie a lancé en 2013 son « programme wallon de réduction des pesticides » (PWRP). Ce programme légifère la vente de pesticides aux particuliers et promeut une transition vers une agriculture biologique (d'ailleurs, 9,7% de la surface agricole en Wallonie est exploitée en bio, ce qui représente une augmentation de 12% entre 2015 et 2016). L'utilisation de pesticides dans les

espaces publics sera d'ailleurs interdit dès le 1^{er} juin 2019 (écoles, terrains de foot, parterres fleuris,...)(33).

A l'échelle de la communauté, surtout en zone rurale, des mesures de prévention peuvent être appliquées. Certaines communes ont passé des accords avec les agriculteurs, pour organiser des « annonces préalables aux pulvérisations ». Ceci permettrait pour les ménages avertis de ne pas aérer leurs maisons et de ne pas laisser les enfants jouer à l'extérieur durant les 24-48h autour des pulvérisations prévues. En France, pour donner suite aux pressions des associations de parents, certaines écoles proches de vignobles font la récréation à l'intérieur des classes lors des journées d'épandages.

C'est là que le médecin généraliste peut exercer son influence. La collaboration avec les agriculteurs est indispensable et doit passer par un partenariat et une relation de confiance. L'équilibre entre des dénonciations accusatrices qui entraînent un climat de méfiance de la part des agriculteurs, et une conscientisation du public-cible est fragile. Le but n'est pas d'alarmer la population, mais de rendre leur droit aux patients à une information médicale actualisée et adaptée à leur contexte de vie¹⁵, tout en favorisant des mesures de prévention simples et efficaces.

L'éducation individuelle a également son importance, l'exposition résidentielle aux pesticides est parfois considérée comme bien plus dangereuse, car souvent utilisée sans consignes de précaution. Les traitements contre la gale (perméthrine, malathion...), les shampoing anti-poux, certains produits anti-acariens, les colliers antipuces des animaux de compagnie, les produits dé moussants pour toiture ou façade, et les désherbants sont également des pesticides. La vente de produits phytosanitaires a été sévèrement réglementée par le PWRP, qui a interdit entre autres la vente de glyphosate aux particuliers.

Les agriculteurs sont également une catégorie de patient à conscientiser pour leur propre santé. Légalement, toutes les personnes manipulant ou vendant des pesticides doivent être en possession d'une phytolice (38), obtenue au terme de formations principalement axées sur la manipulation, le stockage des pesticides, les équipements de protection, la limitation de la contamination de l'environnement, etc. Le volet effet potentiel sur la santé n'est pas

¹⁵ Comme prévu dans la loi de 2002 relative aux droits des patients, dans la convention d'Aarhus (1998) et dans la convention de Rio (1992)

abordé, et généralement les agriculteurs, pourtant les premiers concernés, ne reçoivent pas d'information claire à ce sujet, tout comme le reste de la population générale.

De grandes avancées peuvent être réalisées à petite échelle. Nous ne devons pas attendre les décisions politiques européennes d'interdiction avant d'agir en matière de prévention. L'arme principale des médecins est leur grand pouvoir d'influence en matière de santé publique.

POLLUEUR-PAYEUR

Un certain nombre des pathologies incriminées, comme les dysfonctions thyroïdiennes ou les diminutions de fertilité peuvent ne pas être considérés comme des « *dommages graves et irréversibles* » mais ils entraînent un coût pour la sécurité sociale non-négligeable. Selon la convention de Rio (3), « [...] *c'est le pollueur qui doit, en principe, assumer le coût de la pollution, dans le souci de l'intérêt public [...]* ». Si l'on imagine inclure ces effets sur la santé comme étant des coûts liés à la pollution, et donc payés par les industriels ou le monde agricole, les habitudes changeraient probablement plus rapidement et le principe de précaution serait appliqué avec zèle.

LE GLYPHOSATE, SUJET POLÉMIQUE

La question de l'utilisation des pesticides est un sujet d'actualité qui anime fortement le débat public, avec comme figure de proue le glyphosate. Grâce à sa médiatisation, le glyphosate est le pesticide le plus étudié dans la littérature et le plus connu. Les experts sont relativement unanimes sur la question, et l'ont classé comme cancérogène possible pour l'homme, aux côtés de centaines d'autres molécules. Vu son utilisation abondante en Belgique, une interdiction en agriculture entraînerait obligatoirement l'utilisation d'autres molécules, moins étudiées, car le système agricole tel qu'il est aujourd'hui ne peut se passer de pesticides du jour au lendemain.

Cet exemple illustre bien la complexité du problème. Il ne suffit pas d'avoir des études rigoureuses montrant la toxicité des pesticides puis de les interdire, il faut être prudent, et soutenir une transition vers une agriculture qui sait se passer d'intrants chimiques.

PLAN NATIONAL DE BIOSURVEILLANCE

Que faire lorsqu'en tant que médecin, je suspecte une contamination environnementale (pesticides ou autre) comme étant un facteur favorisant certaines pathologies ? Si certaines anomalies ont l'air de se propager au sein de la population suite à l'installation d'une nouvelle

industrie, d'une décharge ? Depuis 2006, tout nouveau diagnostic de cancer doit obligatoirement être enregistré par le biais d'un formulaire d'enregistrement, afin de rentrer dans le Registre Belge du Cancer (RBC). Le site internet du RBC fournit des données sur l'incidence des cancers par année selon la localisation de la tumeur, le sexe et la région (Wallonie, Flandres ou Bruxelles). Les informations plus précises sont considérées comme confidentielles mais le RBC dispose d'informations jusqu'à la commune de résidence ¹⁶. Si un médecin a un doute concernant l'incidence d'un cancer dans une zone plus précise, il peut contacter le RBC et il sera invité à prendre contact avec les autorités régionales compétentes.

¹⁶ Considéré comme information sensible, Il est nécessaire d'obtenir au préalable une autorisation de l'Autorité de protection des données (<https://www.autoriteprotectiondonnees.be/>) ainsi qu'un accord du Comité Consultatif du RBC.

CONCLUSION

L'utilisation massive de pesticides suscite une inquiétude croissante au sein de la société. Les études reprises ici se rejoignent pour confirmer un effet potentiellement négatif des pesticides sur la santé. Certaines molécules incriminées ont été interdites, mais contaminent encore la population générale par leur rémanence dans l'environnement, d'autres sont encore utilisées en Wallonie. En raison de limites techniques, un lien de causalité est très difficilement identifiable. L'information du grand public et du monde médical, la mise en place de mesures de prévention à petite échelle peuvent être des pistes d'action pour le médecin généraliste.

L'élaboration de formations à destination des médecins, et l'ajout dans le cursus médical de notions de médecine environnementale semblent devenir incontournables afin d'équiper les générations futures de connaissances suffisantes.

On peut se demander si l'on n'arrive pas aux limites du système de soins de santé axé sur le curatif, et si un changement de paradigme complet de notre vision de la santé, axé sur la prévention, ne va pas devoir s'effectuer dans les prochaines années. Il s'agira d'une nécessité économique, aussi bien qu'idéologique, qui apporterait du sens dans le travail réalisé auprès de la population.

Le débat sur les pesticides ne doit plus uniquement être négocié entre l'agro-industrie, les politiques et les ONG de protection de l'environnement ; le monde médical doit pouvoir prendre ses responsabilités et assumer sa position influente d'expert de la santé face à ces sujets d'actualité car il représente un maillon décisionnel capital.

POSTLOGUE

La réalisation de ce travail a éveillé en moi un goût de la recherche, de l'information juste, provenant de la source. Cela a également éveillé l'envie de communiquer autour de cette problématique plus largement dans mon entourage, de réaliser des séances d'informations dans les écoles, les communes, dans des GLEM afin de conscientiser et informer la population et les médecins autour de la problématique des pesticides, avec une information nuancée.

J'aime découvrir le potentiel du médecin généraliste face à ces problématiques. Le bénéfice individuel apporté à chaque patient au quotidien, me paraît presque pauvre, en comparaison avec l'impact sur la santé publique que nous pourrions avoir si nous décidions de prendre ce rôle. Agir sur les causes plutôt que sur les conséquences au chevet des malades. L'idée de pouvoir utiliser une position d'expert de la santé et de profiter de cette influence afin d'informer et de faire changer les choses à plus large échelle, me conforte dans mes valeurs.

D'un point de vue plus personnel, j'ai le sentiment que le monde rend malade les patients que j'accompagne, du fait de l'alimentation, du rythme de vie imposé, de l'air respiré... Je ne pense pas que nous pouvons garder une santé satisfaisante en étant si déconnecté du monde qui nous entoure : forcer la culture de plantes qui n'ont jamais poussé sous nos latitudes, sous serres chauffées, dans des sols appauvris, pressés par un rendement imposé, n'est qu'un exemple de cette déconnection. Approfondir ma réflexion sur l'impact de l'environnement sur la santé, par le biais de ce travail, permet de concilier ces questionnements. J'ai trouvé une autre définition de la santé qui résume bien ce travail : « La santé est la traduction de la qualité de l'être à son écosystème ».

« Celui qui sait ce qu'il doit faire et qui ne le fait pas est un fou qui se prépare des tourments sans nombre ; celui qui l'ignore, et qui croit le savoir est un imbécile ; celui qui s'avoue son ignorance est dans le chemin des connaissances »

Citation de Étienne Bonnot de Condillac (1775)

BIBLIOGRAPHIE

1. Statistiques agricoles du Brabant wallon. Prov Brabant Wallon [Internet]. [cité 15 mars 2019]; Disponible sur: <http://www.brabantwallon.be/bw/entreprendre-travailler/agriculture-1/>
2. Loi relative aux droits du patient. [Internet]. sept 26, 2002. Disponible sur: http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2002082245&table_name=loi
3. Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement. Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement [Internet]. 1992. Disponible sur: <https://www.un.org/french/events/rio92/rio-fp.htm#three>
4. Fenske R. Occupational exposure to foseyl-al fungicide during spraying of ornamental in greenhouses. Arch Environ Conta Toxicol. 1987;16(2):615-21.
5. Rapport d'expertise collective INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Inserm. Paris; 2013. 1001 p. (Collection expertise collective).
6. Fiche Biotox - Ethylène Thiourée Urinaire [Internet]. 2018. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_355
7. Bouvier G, Seta N, Vigourous-Villard A, Blanchard O. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. J Toxicol Environ Health B crit Rev. 2005;(8):485-512.
8. Whyatt RM. Within- and between-home variability in indoor-air insecticide levels during pregnancy among an inner-city cohort from New York City. Environ Health Perspect. 2007;383-9.
9. Curl C. Organophosphorus pesticides exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. Environ Health Perspect. 2003;(111):377-82.
10. CORDER, Comité régional PHYTO, Applied microbiology – Phytopathology (ELIM-ELI-UCL). Estimation quantitative des utilisations de produits phytopharmaceutiques par les différents secteurs d'activité. Service Public de Wallonie. 2017. 169p.
11. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Sandler DP, Lynch CF, Louis LM, et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. Cancer Causes Control. avr 2019;30(4):311-22.
12. Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 1 mai 2012;18(3):284-300.
13. Shirangi A, Nieuwenhuijsen M, Vienneau D, Holman CDJ. Paediatr Perinat Epidemiol. mars 2011;25(2):172-91.
14. Mattix KD, Winchester PD, Scherer LR. Incidence of abdominal wall defects is related to surface water atrazine and nitrate levels. J Pediatr Surg. juin 2007;42(6):947-9.

15. González-Alzaga B, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett.* oct 2014;230(2):104-21.
16. de Araujo JSA, Delgado IF, Paumgarten FJR. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies. *BMC Public Health.* 6 juin 2016;16.
17. Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, et al. Farming, Reported Pesticide Use, and Prostate Cancer. *Am J Mens Health.* mars 2013;7(2):102-9.
18. Silva JFS, Mattos IE, Luz LL, Carmo CN, Aydos RD. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Rev Environ Health.* 1 janv 2016;31(3).
19. Lewis-Mikhael A-M, Bueno-Cavanillas A, Ofir Guiron T, Olmedo-Requena R, Delgado-Rodríguez M, Jiménez-Moleón JJ. Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* févr 2016;73(2):134-44.
20. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* avr 2014;11(4):4449-527.
21. Jayakody N, Harris EC, Coggon D. Phenoxyherbicides, soft tissue sarcoma and non-hodgkin lymphoma : a systematic review of evidence from cohort and case-control studies. *Br Med Bull.* juin 2015;114(1):75-94.
22. Smith AM, Smith MT, La Merrill MA, Liaw J, Steinmaus C. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels. *Ann Epidemiol.* avr 2017;27(4):281-289.e4.
23. Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng Y, Shen X, Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* sept 2016;6(1).
24. Van Maele-Fabry G, Lantin A-C, Hoet P, Lison D. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC.* juin 2010;21(6):787-809.
25. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* juin 2013;56:19-31.
26. Yan D, Zhang Y, Liu L, Shi N, Yan H. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* juill 2018;96:57-63.
27. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother.* juin 2017;90:638-49.

28. Gunnarsson L-G, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(3):197-209.
29. Fontana L, Lee S-J, Capitanelli I, Re A, Maniscalco M, Mauriello MC, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Farmers: A Systematic Review. *J Occup Environ Med*. août 2017;59(8):775-88.
30. Mamane A, Baldi I, Tessier J-F, Raheison C, Bouvier G. Occupational exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev*. 1 juin 2015;24(136):306-19.
31. INRS. Base de données - Fiches Toxicologiques - Mancozèbe [Internet]. 2010. Disponible sur: www.inrs.fr/fichetox
32. Campos É, Freire C. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. *Int J Hyg Environ Health*. août 2016;219(6):481-97.
33. SPW Environnement. Programme wallon de réduction des pesticides 2018-2022 (PWRP II) [Internet]. Disponible sur: <https://www.pwrp.be/le-pwrp>
34. Juc L. Etude des risques liés à l'utilisation des pesticides organochlorés et impact sur l'environnement et la santé humaine. :228.
35. 2016. Sixième enquête coordonnée par l'OMS sur les polluants organiques persistants (POP) dans le lait maternel: Résultats belges 2014. Rapport final. Institut Scientifique de Santé Publique (WIV-ISP), Bruxelles et Institut flamand pour la recherche technologique (VITO), Mol. 112 pp., commandée par le NEHAP belge.
36. Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP) [Internet]. PNUE, Programme des Nations Unies pour l'Environnement; 2009. Disponible sur: https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/treaties/fr/unep-pop/trt_unep_pop_2.pdf
37. BELGA. Les maladies chroniques pèsent de plus en plus sur le budget Inami. *La Libre* [Internet]. 28 févr 2018; Disponible sur: <https://www.lalibre.be/economie/conjoncture/les-maladies-chroniques-pesent-de-plus-en-plus-sur-le-budget-inami-5a9644b9cd70d22eef3cc267>
38. La phytolice [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://fytoweb.be/fr/phytolice>

ANNEXES

1. Classement des pesticides

Tableau 5 : Classement des pesticides par famille, leur utilisation en Wallonie, et effet potentiel sur la santé

Famille	Ex de molécule	x 1 000 Kg	Repro	Neurodév	Prostate	NHL	Onco pédia	Parkinson	Thyroïde	Respiratoire
PESTICIDES		6 647	●	●	●	●	●	●	●	●
INSECTICIDES										
<i>Organochlorés (OC)</i>	DDT, DDE, HCH, HCB	POP	●	●	●	●				
<i>Organophosphorés (OP)</i>	Chlorpyrifos	52		●		●				●
	Malathion, parathion	0	●	●		●				
	Fonophos, coumaphos	0			●	●				
<i>Carbamates</i>	Aldicarbe, carbaryl, carbofuran	0	●	●	●	●				
<i>Pyréthroïdes</i>	Deltaméthrine, perméthrine	0			●					
HERBICIDES										
<i>Triazines</i>	Atrazine, Simazine	0	●			●				
	Terbuthylazine	122	?			?				
<i>Chlorophénoxy</i>	2,4-D	23	●			●				
	MCPA	121				●				
	TCDD	POP				●				
<i>Aminophosphonate</i>	Glyphosate	471	●			●				
<i>Thiocarbamate</i>	Butyate	0			●					
FONGICIDES										
<i>Dithiocarbamates</i>	Mancozèbe	788				●		●	●	
	Manèbe	6						●	●	

2. Tableau récapitulatif de la bibliographie

Premier auteur	Titre	Année	Question	Méthode	Mesure de l'exposition	Molécule	Conclusion
REPRODUCTION							
de Araujo JSA	Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies.	2016	Lien entre exposition au glyphosate et problèmes liés à la grossesse	Revue systématique de douze études cas-témoin	Interview téléphonique, croisement de statistiques agricoles et adresse	Glyphosate	Augmentation des TDAH (OR = 3.6, 1.3-9.6), pas d'association significative pour les autres issues défavorables de grossesse (malformations, avortements, petits poids de naissance, prématurité, modification du sex-ratio, diminution fertilité)
Shirangi A	Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes: a review of the literature: Reproductive outcomes of pesticides.	2011	Lien entre exposition résidentielle et risque de problèmes liés à reproduction	Revue systématique de 25 études cas-témoin et cohorte	Variable : questionnaire, adresse et utilisation de PPP dans état)	Pesticides sans distinction	Association avec malformations congéniales (OR 1,3-3,5 ; avec augmentation des communication intra-ventriculaire, anomalie du tube neural, fente labio-palatine, cryptorchidie). Quant à la mortalité in utéro, le RCIU, et le petit poids de naissance, les preuves ne plaident pas pour une association mais sont suffisantes pour justifier des recherches ultérieures.
Snijder CA	Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review.	2012	Lien entre exposition professionnelle en générale et délai pré conceptionnel.	Revue systématique de 49 études rétrospectives, cas-témoin ; 13 sur l'exposition aux pesticides	Nom du métier pour 7/13, Index d'exposition 5/13 questionnaire 1/13	Pesticides sans distinction	Délai pré-conceptionnel prolongé en lien avec exposition au plomb et aux pesticides.
González-Alzaga B,	A systematic review of neuro-developmental effects of organophosphate pesticide exposure.	2014	Exposition pré-post natale à organophosphorés et développement neurologique et comportemental	Revue systématique de 20 articles examinant	Métabolites urinaires des OP chez enfants ou chez les parents (chlorpyrifos) ; questionnaires	Organophosphorés	Effet délétère sur le développement mental et augmentent les troubles attentionnels ; moins cohérent pour exposition postnatale. Le polymorphisme génétique (paraaxonase1, enzyme du métabolisme des OP) pourrait augmenter les effets des OP

PROSTATE							
Ragin	Farming, Reported Pesticide Use, and Prostate Cancer	2013	Méta-analyse de 12 études cas-témoins (3 978 cas et 7 393 contrôles), dont 5 relèvent l'utilisation de pesticides.	Lien entre cancer de la prostate et agriculture/utilisation de pesticides (témoins avec ou sans HBP)	Questionnaire et interview	Pesticides en général	Les cancers de la prostate ont 4x plus de probabilité d'avoir été agriculteurs que témoin avec ou sans HBP (méta OR = 3.83, 1.96–7.48). Augmentation du risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs (méta OR = 1.38, 1.16–1.64) Utilisation déclarée de pesticide est inversement associée au cancer de la prostate (méta OR = 0.68, 0.49–0.96) dans une étude. Une autre étude ne montre pas d'association. Grande hétérogénéité entre les études.
Silva	Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the littérature	2016	Revue systématique de 49 articles (15 cas-témoin, 34 cohortes)	Lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate	Non explicité	Pesticides en général ou plusieurs pesticides évalués	32/49 articles montrent une association positive avec le cancer de prostate et l'utilisation de pesticides. 12/15 des cas témoin, avec le plus petit OR à 1,74. Les études de cohorte (principalement l'AHS), montrent un risque augmenté pour l'exposition au fonofos, coumaphos et butylate, respectivement 1.83, (1.12–3.00); 1.65, (1.13–2.38), et 2.09, (1.27–3.44). Une étude montre une association lorsqu'on regarde les cancer agressifs (Gleason>7) avec certains OP ou OC (tous interdits en Be). 2 études montrent une corrélation inverse.
Lewis-Mikhael	Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis	2016	Revue systématique de 52 études et méta-analyse de 25 études.	Lien entre exposition professionnelle aux pesticides et cancer de la prostate	Biomarqueurs, questionnaire/interview ; matrice d'exposition professionnelle, avis d'expert	Pesticides en général	Pas d'association entre les basses expositions, mais bien pour les hautes expositions 1.33 (1.02 to 1.63). Grande hétérogénéité et variabilité de l'association en fonction de la méthode utilisée pour mesurer l'exposition (au plus précise est la méthode, au moins d'association)

LYMPHOME NON-HODGKINIEN							
Schinasi	Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis	2014	Lien entre exposition à pesticides (par sous famille et molécules) et survenue de LNH	Revue systématique de 44 articles avec quelques méta-analyses	Interview, questionnaire et/ou matrice d'exposition ; exclusion des marqueurs biologiques	80 molécules dans 21 familles de pesticides	Corrélation entre LNH et phénoxyherbicides, carbamates, OP. Dans une poignée d'articles, des associations entre des pesticides et les sous-types de LNH ont été rapportés ; notamment le lymphome à cellules B et phénoxyherbicides et glyphosate.
Jayakodi	Phenoxyherbicides, soft tissue sarcoma and non-hodgkin lymphoma : a systematic review of evidence from cohort and case-control studies	2015	Lien entre exposition à phénoxyherbicides et NHL/ sarcome tissu mou.	Revue systématique de 43 études de cohorte ou cas témoin.	Cohorte (16) : Fabricant ou applicateur de pesticide Cas-témoin (23) : questionnaire, matrice d'exposition job-related	Phénoxyherbicides	Pas de corrélation mise en évidence, et s'il existe l'augmentation du risque relatif, il devrait être faible.
Smith	2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels	2017	Exposition au 2-4D et NHL	Revue systématique et méta-analyse de 12 études (11 cas-témoins et une cohorte.)	Matrice d'exposition	2,4-D	Augmentation du risque 1.38 (1.07-1.77). Pour les populations fortement exposées le RR monte à 1.73 (95% CI, 1.10-2.72).
Hu	The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis	2017	Lien entre exposition à OP et NHL	Meta-analyse de 10 études, cas-témoin et cohorte	Questionnaire	Terbuphos, malathion, diazinon	Pas d'association avec terbuphos et malathion, mais bien avec diazinon (1,11- 1,73)

Exposition aux pesticides : Effets sur la santé

Luo	Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies	2016		Meta-analyse de 13 articles. Cas-témoin et cohorte, incluant 6582 cas et 9162 contrôles.	Bio-monitoring organochlorés dans tissus adipeux et sang	Organochlorés et métabolites : DDR, DDE, HCH, Chlordane et HCB	Corrélation statistiquement significative entre niveau OP et NHL (1,27-1,56). Les corrélations sont plus fortes pour les études de plus forte qualité.
ONCOLOGIE ET PEDIATRIE							
Van Maele-Fabry	Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis	2010	Revue systématique et méta-analyse de 3 études de cohortes et 22 études cas-témoins	Lien entre exposition professionnelle parentale aux pesticides et leucémie chez les enfants.	Questionnaire : exposition paternelle et/ou maternelle ; fenêtre d'exposition ; catégorie de pesticides	Pesticides par catégorie (herbicide, insecticide et fongicide)	Pas de corrélation pour les études de cohorte. Les preuves les plus solides d'un risque accru de leucémie chez l'enfant proviennent d'études menées auprès de mères exposées professionnellement aux pesticides. Associations avec l'exposition paternelle plus faibles et moins cohérentes. Recommandation de minimiser l'exposition professionnelle des parents aux pesticides. Nécessité de s'appuyer davantage sur des études stipulant clairement l'exposition aux pesticides que sur celles supposant une exposition aux pesticides en raison de l'emploi agricole / agricole.
Van Maele-Fabry	Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: A systematic review and meta-analysis	2013	Revue systématique et méta-analyse de 5 études de cohortes et 16 études cas-témoin	Lien entre exposition parentale professionnelle aux pesticides et survenue de cancer cérébraux chez les enfants.	Interview sur le métier au moment de la naissance, quelques interviews sur l'usage de pesticides. Pas de gradation de l'exposition.	Pesticides et sous catégories	Lien pour les parents potentiellement exposés aux pesticides en milieu professionnel et apparition d'une tumeur cérébrale chez leur progéniture (odds ratio [SOR]: 1,30; 95%: 1,11, 1,53) . Des risques significativement accrus ont été observés pour les fenêtres d'exposition prénatales, pour les parents exposés, pour les expositions définies par des pesticides, ainsi que par titre professionnel / secteur, pour les tumeurs cérébrales astrogliales.

PARKINSON							
Yan	Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies	2017	Lien entre PD et exposition quantitative aux pesticides. Soit exposition est exprimée en journées cumulés (>15journées) ou en années d'exposition (1-5-10 ans)	Meta analyse de 10 articles cohorte et cas-témoins 51 000 pers et 10 500 pers	Interview, questionnaire, pour la plupart rétrospective, matrice d'expo professionnelle dans 1 étude	Pesticides en général	Pas de majoration de risque après >15jours d'exposition cumulée, mais augmentation du risque au fil des années d'exposition. Etudes de meilleure qualité donnent des associations fortes alors que les plus basses qualités ne montrent pas d'association. Plus grande association lorsque l'âge moyen d'apparition du PD est < 65ans, et pas d'association lorsque l'âge moyen d'apparition est > 65 ans
Ahmed	Parkinson's disease and pesticides : A meta-analysis of disease connection and genetic alterations	2017	Lien entre exposition aux pesticides et survenue de PD ou d'altérations génétiques liées à PD	Meta-analyse : 64 études cas-témoins	Non explicités	Pesticides en général	Exposition aux pesticides significativement associé à Parkinson : OR 1.46, [1.21, 1.77]. Altération de certains gènes (GST, PON 1, MDR1, SNCA), beaucoup d'hétérogénéité entre les études
Gunnarson	Parkinson's disease and occupational exposures : a systematic literature review and meta-analyses	2017	Lien entre métier et apparition de PD ; screening et sélection d'articles de qualité haute uniquement	Revue systématique et méta-analyse, de 47 articles cas-témoin cohorte ou transversale ; 23 concernent expositions aux pesticides	Non expliqué	Pesticides en général	Majoration nette du risque avec un méta-OR de 1.67 (1.42–1.97) pour exposition aux pesticides.

<u>PATHOLOGIE RESPIRATOIRE</u>							
Mamane	Occupational exposure to pesticides and respiratory health	2015	Lien entre exposition aux pesticides et santé respiratoire (BPCO, wheezing, asthme, toux chronique, dyspnée, essoufflement ou oppression thoracique)	Revue systématique de 41 articles ; 36 concernent les travailleurs agricoles, 5 les travailleurs industriels.	Questionnaires standardisés	Pesticides en général pour la plupart, quelques études ciblent OP, carbamate	Risque accru avec exposition aux pesticides : toux chronique, respiration sifflante, dyspnée, l'essoufflement ou oppression thoracique. Relation avec l'exposition professionnelle et : asthme et bronchite chronique. Altération de la fonction respiratoire à la spirométrie : syndrome obstructif ou restrictif selon la classe chimique du pesticide. Dose-réponse observé pour le paraquat dans plusieurs études.
Fontana	Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Farmers: A Systematic Review	2017	Revue systématique de 14 études	Prévalence de BPCO chez fermiers	Questionnaire, matrice d'exposition avec gradation de l'exposition	Pesticides, organophosphoré et carbamate, poussières organiques ;	Agriculteur travaillant sous serre sont à haut risque de BPCO (2,6x) car polluants aéroportés confinés (pas lié à pesticide en particulier). Les expositions aux pesticides ont été corrélées à une incidence accrue de maladies respiratoires (asthme, bronchite chronique) et de symptômes (dyspnée, toux et respiration sifflante), principalement en lien avec l'exposition aux pesticides, aux poussières organiques, aux mites, vapeurs d'ammonium,...
<u>THYROÏDE</u>							
Campos	Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function	2016	Revue systématique, de 19 études transversales (sauf 1 cohorte)	Exposition à pesticides non persistants et dosages biologiques de T3 T4 et TSH	Questionnaire et matrice d'exposition pour OP non persistants. Biomarqueurs (ETU) pour dithiocarbamates.	Principalement dithiocarbamates et OP	Quelques études montrent un effet hypothyroïdien, mais qualité des études faible à modérée dans 50% des cas. Dithiocarbamates : ETU sanguin pas corrélé à TSH mais corrélé à taille nodules thyroïdiens Vu la qté de personnes exposées à ces pesticides, même une légère influence peut mener une grande qté de troubles hypothyroïdiens subcliniques.