



Phytos et impacts sanitaires : que disent les études, les médecins et FNE ?

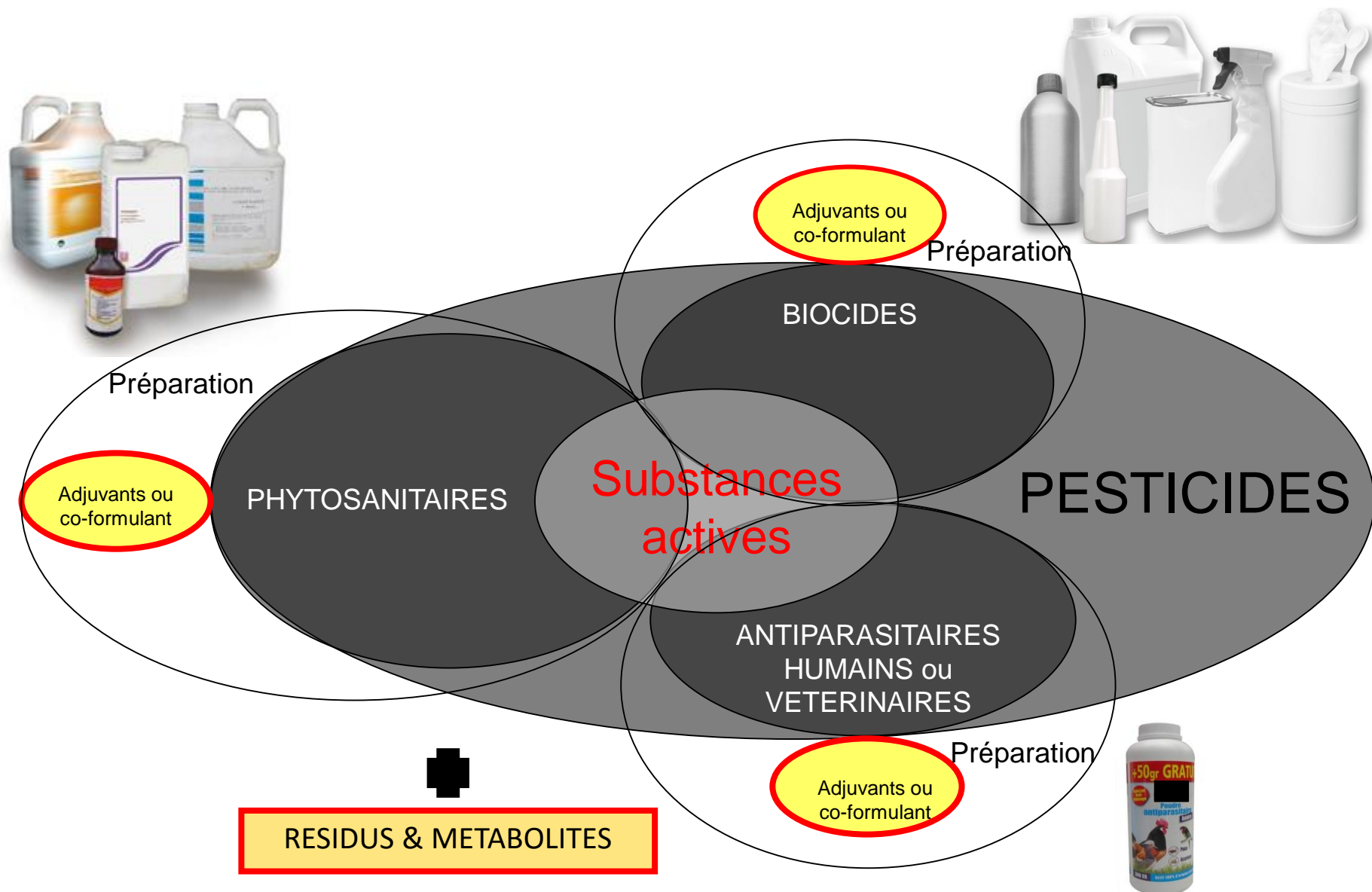
Dr Eric BEN-BRIK

Impacts sanitaires des produits phytosanitaires : 3 enjeux pour demain

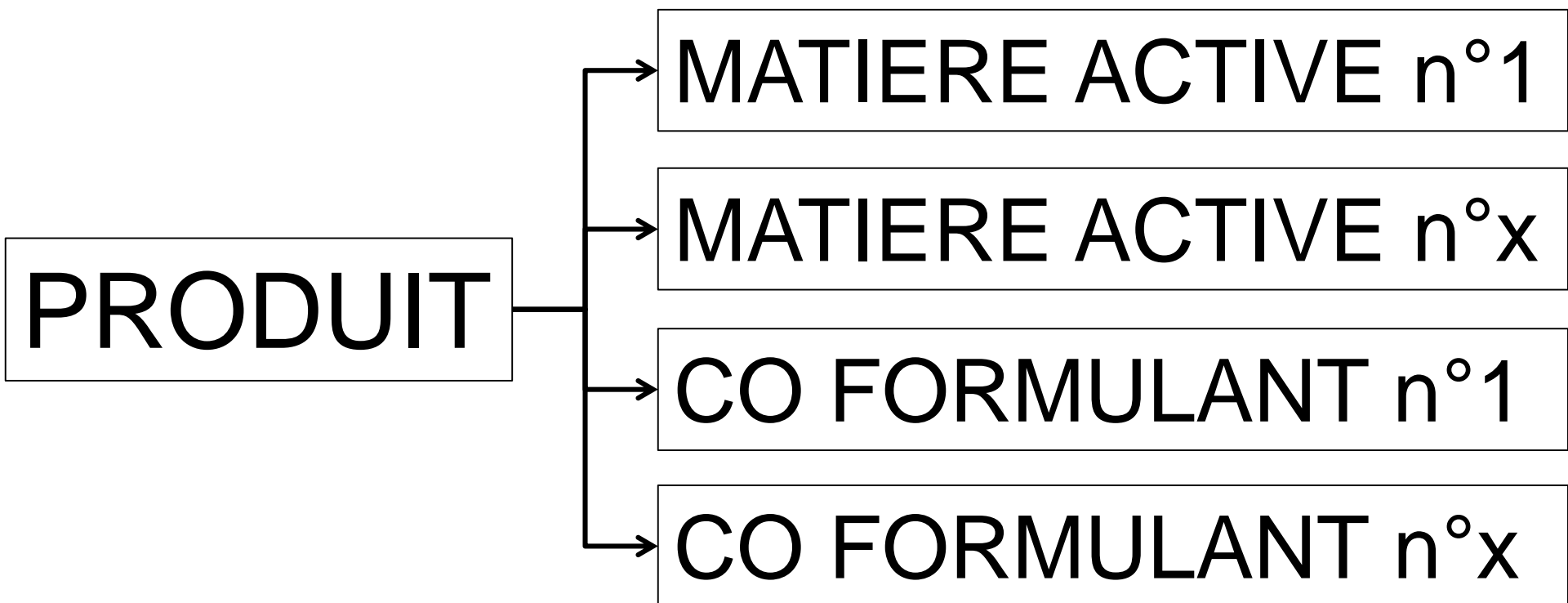
1. Enjeux n°1 : Caractériser les expositions avec de nouveaux biomarqueurs ?
2. Enjeux n°2 : Identifier les produits/matières actives en causes et rechercher les impacts sanitaires des résidus/métabolites et de adjuvants (ou coformulants) ?
3. Enjeux n°3 : Modifier le système de reconnaissance en maladie professionnelle ?

1. CARACTERISATION DES EXPOSITIONS

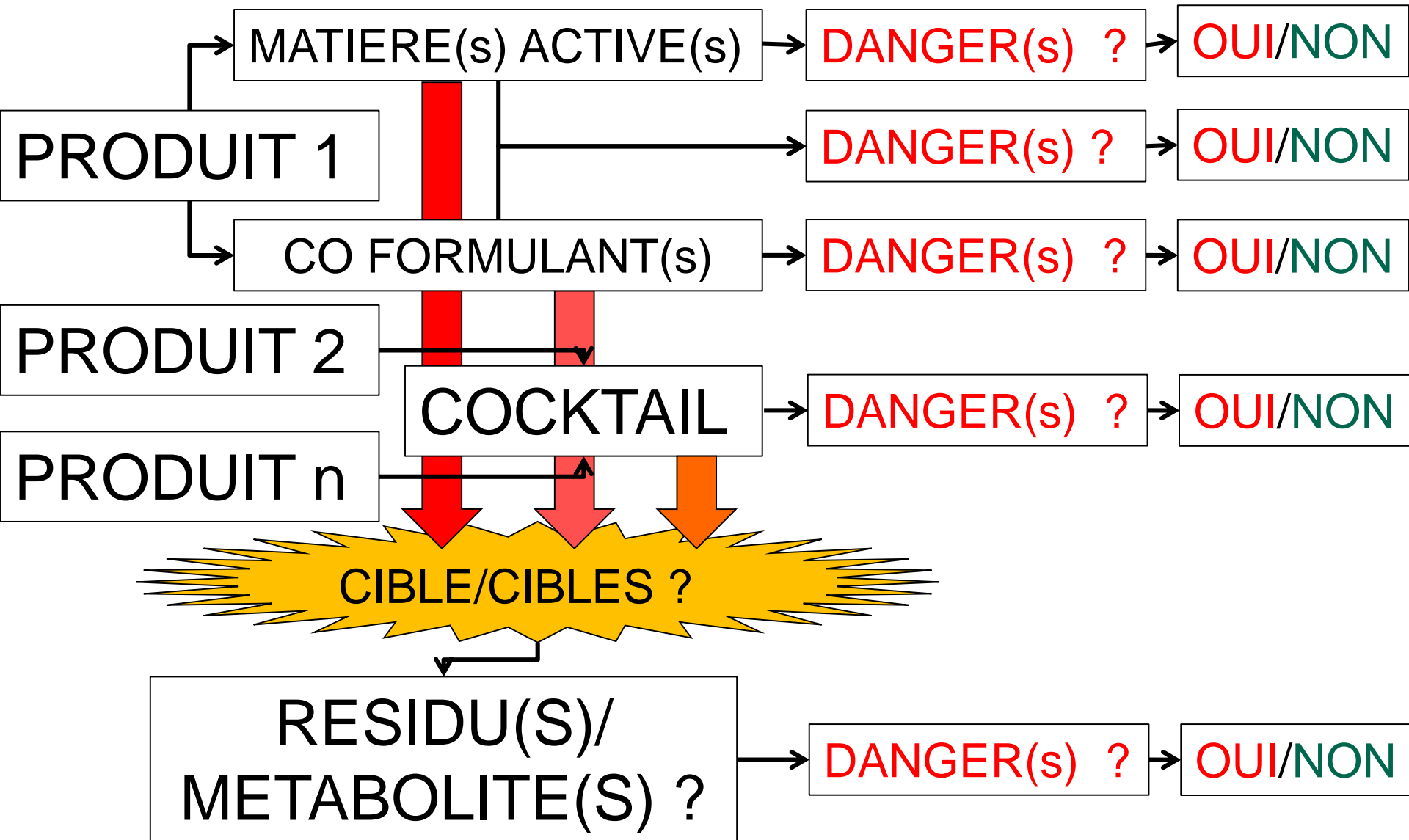
3 « familles » de pesticides emboîtées



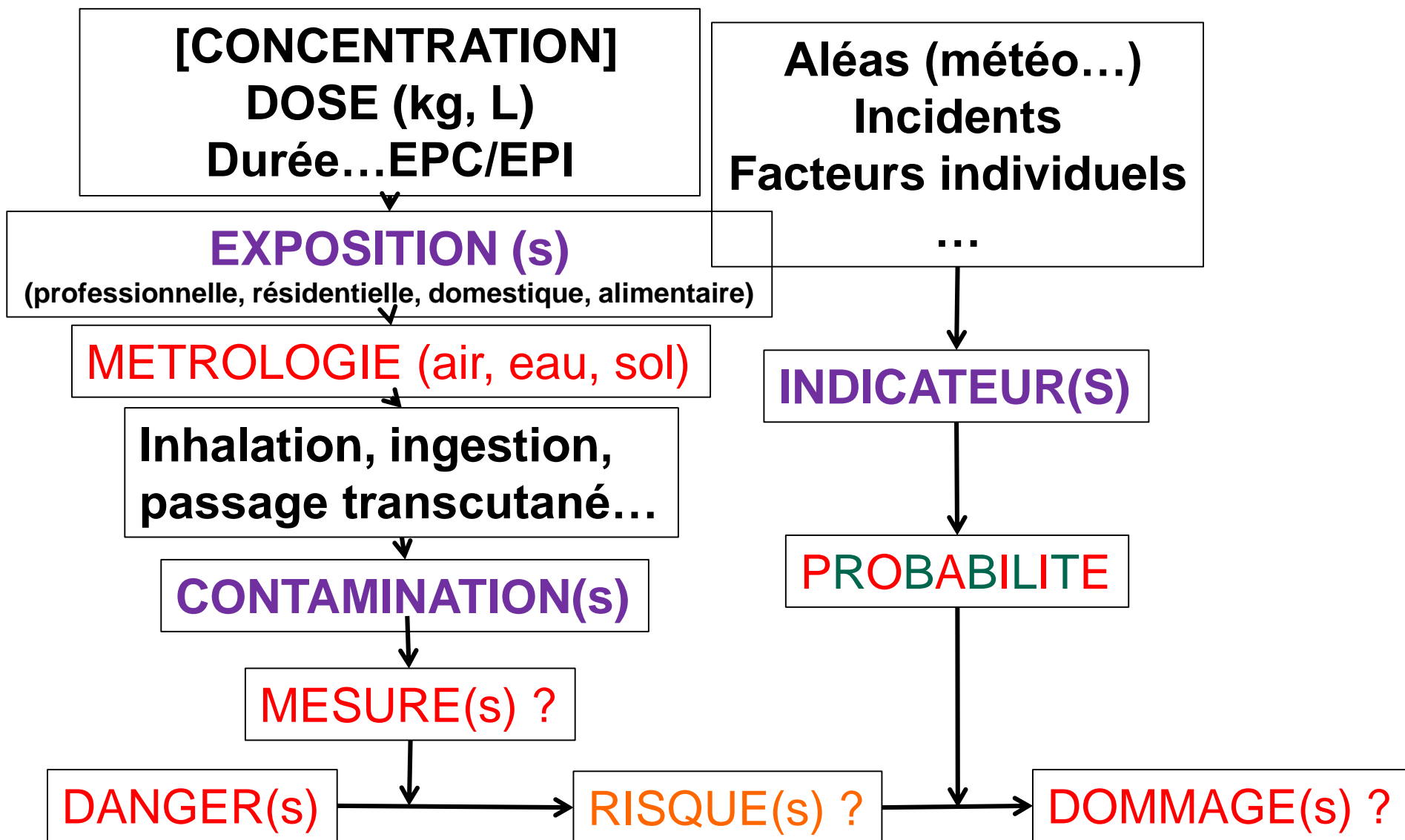
Un produit formé d'un ou +sieurs composants actifs sur la cible et de co-fomulants (solvants...)



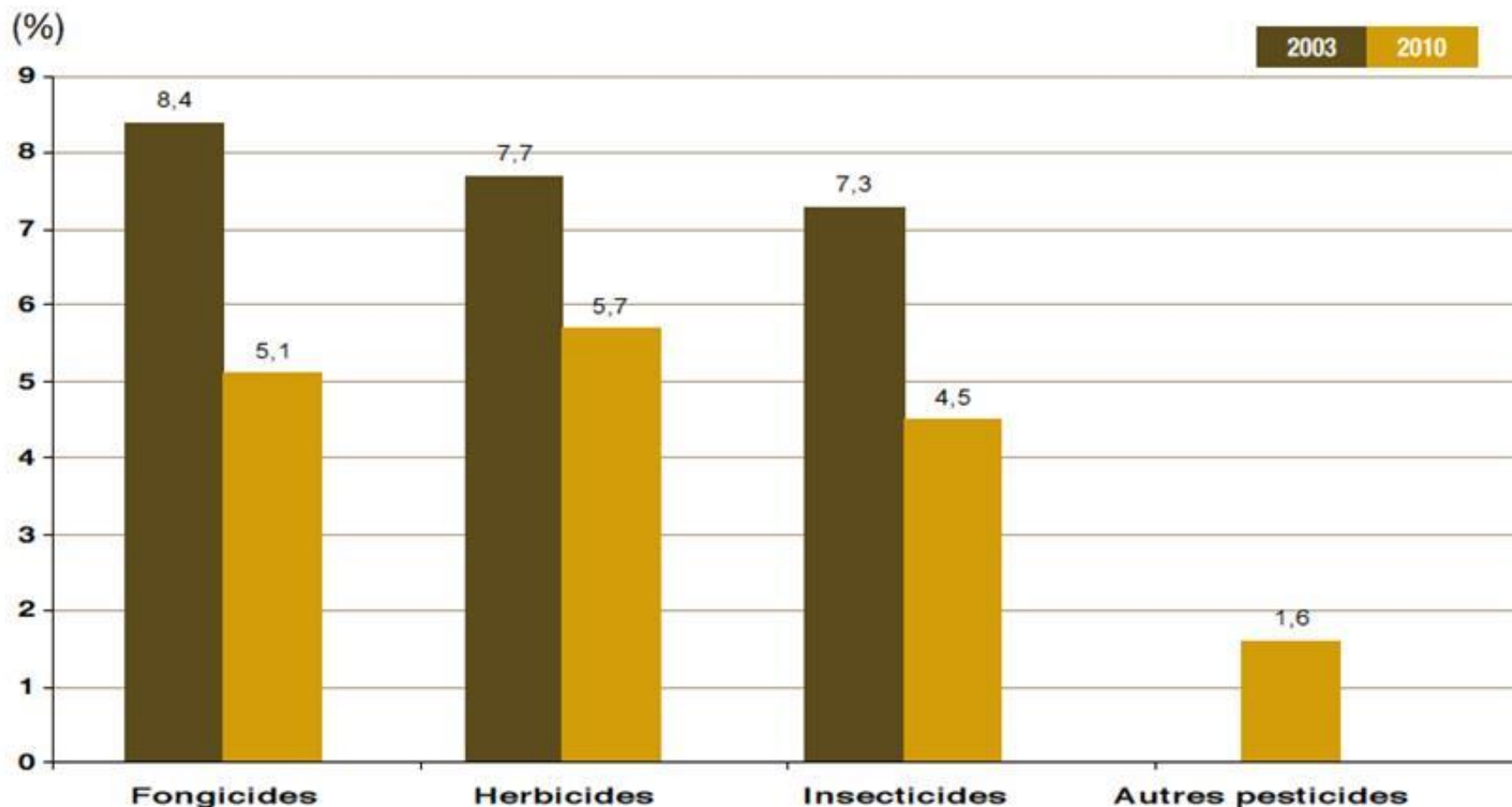
Identification du/des danger(s)



Evaluation du/des risque(s)



■ **Figure 3.** Proportion de salariés exposés à des produits phytosanitaires en 2003 et 2010 au cours de la dernière semaine travaillée (en %)



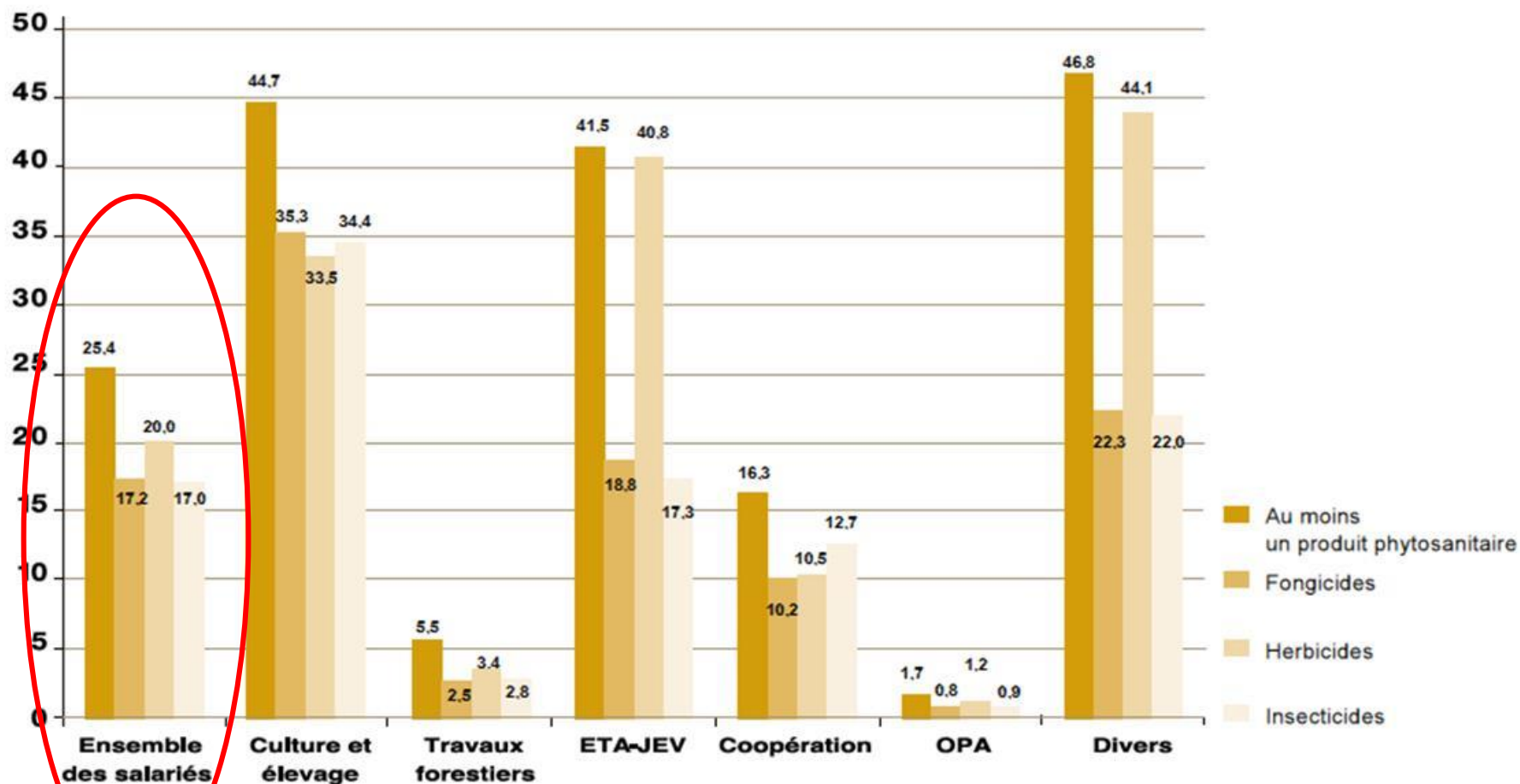
Parmi les salariés exposés à des produits phytosanitaires, 3 % sont exposés à un ou plusieurs produits cancérogènes et 50 % des salariés ne connaissent pas la dangerosité des produits utilisés (« Source : Enquête complémentaire MSA 2010 »).

« source : Fichier enquête SUMER 2010, statistique publique, DARES »

■ **Figure 4.** Proportion de salariés exposés à des produits phytosanitaires en 2010 au cours des douze derniers mois par secteur d'activité (en %)

(%)

ETA : Entreprises de travaux agricoles
JEV : Entreprises de jardins et espaces verts
OPA : Ouvrier Polyvalent Agricole



« source : Fichier enquête SUMER 2010, statistique publique, DARES »

Indicateurs d'exposition et de contamination (« Expologie »)

- Dans le cadre de l'homologation (EUROPOEM ...)
- Par approche globale :
 - Dans la population : ATMO PC..
 - Par métiers/tâches (Samanic, 2008)
- En population agricole :
 - Construction de scores « à priori » (Dosemeci, 2002)
 - Index d'exposition fondé sur des études de terrain (PESTIMAT, PESTEXPO...)
- Par approche mixte : PHYTOTIF...

Indicateurs d'effets sanitaires (Epidémiologie)

- **Biologiques et toxicologiques**
 - Spécifiques d'un ou plusieurs pesticides
 - Biomarqueurs (Thomas, 2009)
 - AChE (acetylcholinestérase) ou BChE (butyrylcholinestérase) : Organophosphorés et carbamates (Remor 2009)
 - ALA-D (acide δ -aminolévulinique déshydratase) (Remor 2009)
 - Non spécifiques d'un ou plusieurs pesticides
 - Comet assay (DNA damages, oxidative stress) (Remor 2009)
 - Micronoyaux
- **Epidémiologiques**
 - Analytiques : rechercher/estimer un effet d'une exposition aux pesticides sur la survenue d'une pathologie : Cohorte (AHS, AGRICAN, PELAGIE), cas témoins, transversales, méta-analyses...

Constats

1. Les expositions ne concernent pas que les agriculteurs
2. Pas assez de documentation des niveaux expositions des utilisateurs de pesticides et tout au long de la vie professionnelle
3. Peu de surveillance des expositions des professionnels non-salariés (exploitants, indépendants...)
4. Pas assez de surveillance des expositions extra professionnelles de la population
5. Pas assez de recherches en biométrie

2. IMPACTS SANITAIRES DES RÉSIDUS/MÉTABOLITES ET DES ADJUVANTS (COFORMULANTS)

Au 24 aout 2015, agents cancérrogènes 1, 2A et 2B, liste non exhaustive (CIRC-IARC)



é

Cas No	Agent	Group	Volume	Year
007440-38-2	Arsenic and inorganic arsenic compounds	1	23, Sup 7, 100C	2012
000058-89-9	Hexachlorocyclohexanes (et notamment gamma- <i>hexachlorocyclohexane</i> (HCH) ou Lindane)	1	113	En préparation
002425-06-1	Captafol (NB: Overall evaluation upgraded to Group 2A with supporting evidence from other relevant data)	2A	53	1991
054749-90-5	Chlorozotocin metabolite of the pesticide chlordimeform (NB: Overall evaluation upgraded to Group 2A with supporting evidence from other relevant data)	2A	50	1990
000050-29-3	DDT (4,4'-Dichlorodiphenyltrichloroethane)	2A	Sup 7, 53, 113	En préparation
000333-41-5	Diazinon	2A	112	En préparation
001071-83-6	Glyphosate (+ métabolite : Aminomethylphosphoric acid (AMPA))	2A	112	En préparation
000121-75-5	Malathion (+ métabolite : malaoxon)	2A	30, Sup 7, 112	En préparation
000057-74-9	Chlordane	2B	79	2001
000143-50-0	Chlordecone (Kepone)	2B	20, sup 7	1987
001897-45-6	Chlorothalonil	2B	73	1999
000094-75-7 (2,4D)	Chlorophenoxy herbicides (2,4 D, 2,4 DB, 2,4 DP ou Dichlorprop, 2,4 MCPP ou 2,4 MCPPA ou mecoprop)	2B	113 (2,4D) et 41, sup 7	En préparation (2,4D) et 1987
004342-03-4	Dacarbazine	2B	26, sup 7	1987
000631-64-1	Dibromoacetic acid	2B	101	2013
000079-43-6	Dichloroacetic acid	2B	84,106	2014
000106-46-7	<i>para</i> -Dichlorobenzene	2B	73	1999
000542-75-6	1,3-Dichloropropene (technical-grade)	2B	41, sup 7, 71	1999
000062-73-7	Dichlorvos	2B	53	1991
000075-60-5	Dimethylarsinic acid	2B	100C	2012
000100-41-4	Ethylbenzene	2B	77	2000
000076-44-8	Heptachlor	2B	79	2001
000118-74-1	Hexachlorobenzene	2B	79	2001
000302-01-2	Hydrazine	2B	4, sup 7, 71	1999
000124-58-3	Methylarsonic acid	2B	100C	2012
000443-48-1	Metronidazole	2B	13, sup 7	1987
002385-85-5	Mirex	2B	20, sup 7	1987
000061-57-4	Niridazole	2B	13, sup 7	1987
000930-55-2	N-Nitrosopyrrolidine	2B	17, sup7	1987
000056-38-2	Parathion	2B	30, sup 7, 112	En préparation
000057-41-0	Phenytoin	2B	66	1996
...	Polychlorophenols and their sodium salts (mixed exposures)	2B	53, 71	1999
022248-79-9	Tetrachlorvinphos	2B	108	En préparation

Synthèse non exhaustive des effets chroniques présumés des pesticides chez l'Homme (présomption d'un lien)

Pathologie	Type	Milieu agricole	Pesticide	Famille	Matière active	Adjuvant
Cancérogénicité	Myélome multiple, LMNH, Leucémie Prostate (Adultes) Tumeurs cérébrales (Glioblastome) Leucémies enfants (Enfants)	++	Myélome multiple(++) LMNH(++) Leucémie(+) Prostate(++) T cérébrales et leucémies enfants(++)	Myélome multiple (toutes familles confondues) LMNH (±OP,+OC,+carbamates,+phénoxyherbicides) Leucémie(+OP,+OC,+carbamates,+chloroacétamides) Prostate(++OC,+OP,+Carbamates,+pyréthriinoïdes)	Toutes hémopathies (Alachlor) Myélome multiple (toutes substances confondues) LMNH (±pentachlorophénol,+butylate, +glyphosate,++lindane,HCH,++DDT , ±aldrine,++ malathion ,+terbufos, +diazinon ,+2,4D/MCPA,±atrazine,±mécoprop) Leucémie (+lindane,+heptachlore,+toxaphène,+chlorpyrifos,+ diazinon ,+fonofos,+ malathion ,+terbufos,+EPTC,+mancozèbe,+alachlore) Prostate (++ chlordécone ,+coumafos,+fonofos,+butylate,+carbofuran,+perméthrine ±malathion) Mélanone (+Mancozèbe)	Leucémie (benzène)
Troubles neurologiques	Parkinson	++ (+Alzheimer,±SLA,±SAD, +cognitifs)	++	++Herbicides, ++Insecticides OP +phénoxyherbicides	+Paraquat,+rotenone +MTPT+2,4D,±Mancozèbe(avec paraquat)	Parkinson (manganèse) trichloroéthylène?
Perturbation Endocrinienne		±	±	±OC, ±OP, ±Carbamate, ±Triazines, ±Pyréthrines de synthèse	±DDT, ±Endosulfan, ±Dieldrine, ±Linuron, ±Methoxychlore, ±Dicolfol, ±toxaphène, ±Chlordécone ±Alachlore, ±Atrazine, ±Nitrophène ±2,4D ±Glyphosate ±Mancozèbe, ±Vinchlozoline ±Aldicarbe +Paraquat,+rotenone +MTPT+2,4D	?
Troubles de la reproduction	Avortement spontané, Mort-foetale, Malf. congénitales	± (expo parents)	Malf. congénitales (++) mort foetale(+) infertilité(+)	croissance pondérale(++OC,++OP) croissance foetale(+triazines)	Croissance pondérale (++) DDE, +HCB Neurodéveloppement(+chlorpyrifos, +malathion) croissance foetale(+atrazine,+propoxur) infertilité(+++ dibromochloropropane DBCP ± Dibromure d'éthylène, chlordécone,	Ethers de glycol

Atteintes des cellules somatiques et germinales *

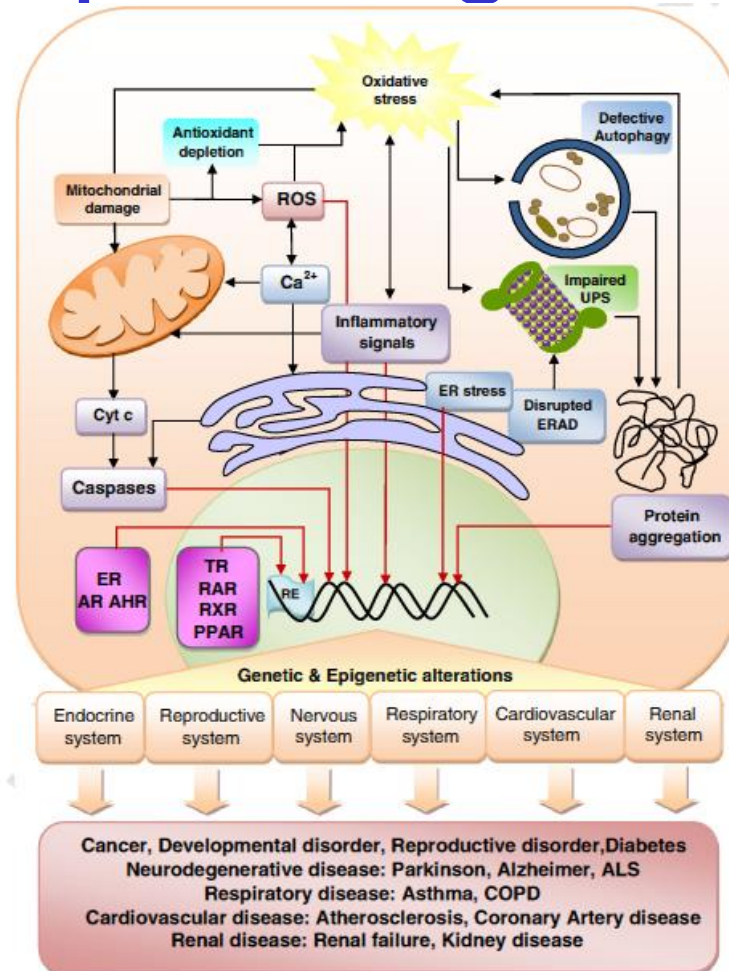


Fig. 3. A simplified model for mechanisms by which pesticides induce and develop chronic disease. ROS: reactive oxygen species, Cyt c: cytochrome c, UPS: ubiquitin proteasome system, ER stress: endoplasmic reticulum stress, ERAD: endoplasmic reticulum associated degradation, ER: estrogen receptor, AR: androgen receptor, AHR: aryl hydrocarbon receptor, TR: thyroid receptor, RAR: retinoic acid receptor, RXR: retinoid X receptor, PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, RE: response element, ALS: amyotrophic lateral sclerosis, COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

*Mostafalou, S. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives, Toxicology and Applied Pharmacology.

Particularités chez la femme enceinte

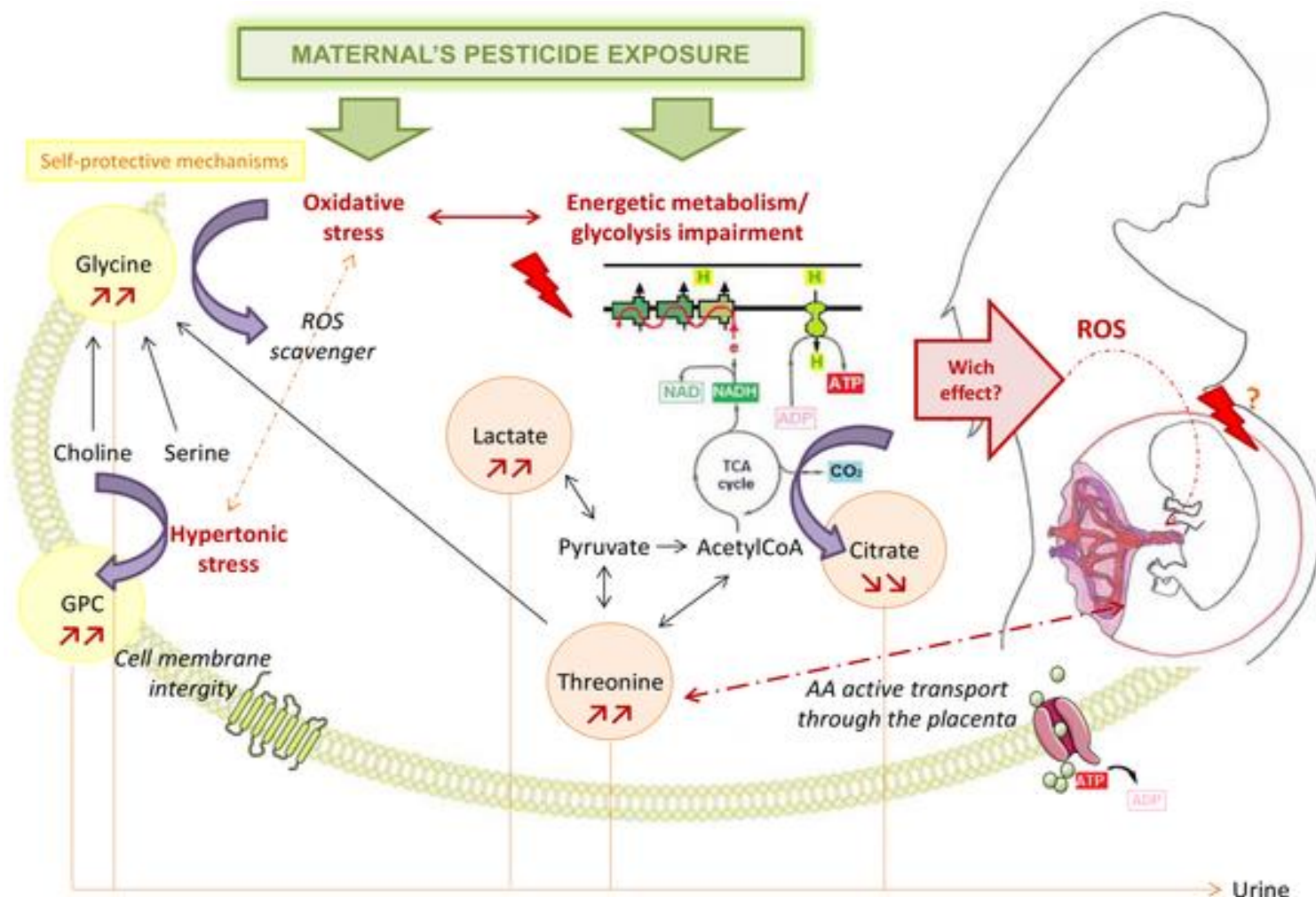


Figure 4. Suggested mechanisms of action of complex and low-dose pesticide mixtures.

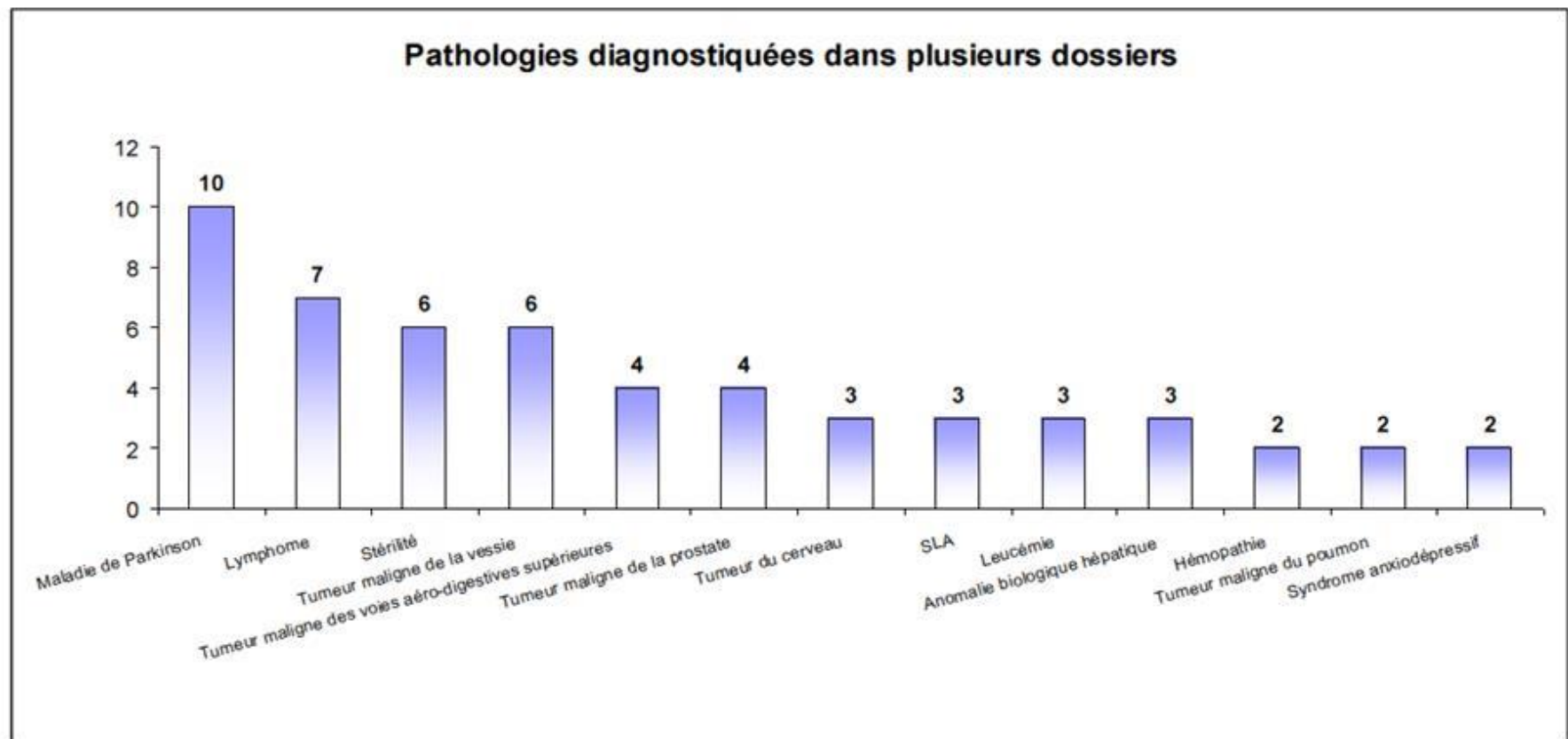
Bonvallot N, Tremblay-Franco M, Chevrier C, Canlet C, et al. (2013) Metabolomics Tools for Describing Complex Pesticide Exposure in Pregnant Women in Brittany (France). PLoS ONE 8(5): e64433. doi:10.1371/journal.pone.0064433

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0064433>

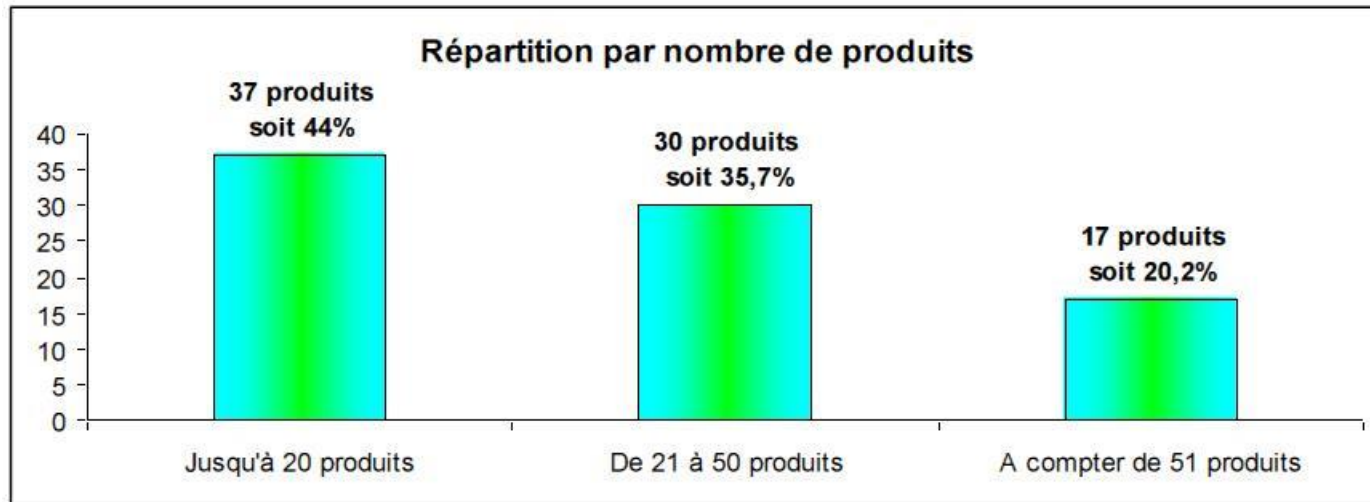
Bilan Phyt'attitude du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010 (pathologies chroniques)(1)

Type de pathologie	Nombre de dossiers
Neurologique (parkinson, SLA, ...)	27
Cancéro-tumoral	24
Hématopathie (leucémie, lymphome,...)	12
Grossesse / stérilité	7
Cardiovasculaire	4
Anomalie biologique	3
Psychiatrique	3
dermatologique	2
ORL	2
Pulmonaire	2
Respiratoire	2
Foie	1
Polysymptomatologie	1
Rénale	1
Total	91

Bilan Phyt'attitude du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010 (pathologies chroniques)(2)



Bilan Phyt'attitude du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010 (pathologies chroniques)(3)



Bilan des observations du 01 janvier 2008 au 31 décembre 2010



Les chiffres mettent en lumière un nombre important de produits utilisés, certains signalements faisant état de plusieurs centaines de produits au cours d'une seule carrière. Par ailleurs, nombre d'entre eux ont été retirés du marché. Il est toutefois difficile d'en tirer des conclusions à partir des listes de produits car le recueil de ces derniers était probablement peu en rapport avec la réalité jusqu'aux années 1995 – 2000.

Bilan Phyt'attitude du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010. Répartition des dossiers selon le statut (4)

Pathologies	Aigues (1998)*	%	Aigues (2010)	%	Chroniques	%
Exploitants	122	27%	84	34%	54	60%
Salariés	293	65%	149	61%	32	35%
Autres	36	8%	12	5%	5	5%
TOTAL	451	100%	245	100%	91	100%

Bilan Phyt'attitude du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010 (5)

CONCLUSION

Le nombre de dossiers « Pathologies chroniques » reçus de 2008 à 2010 s'élève à 91 et représentent 16,6% des dossiers.

Il est important de rappeler que le caractère déclaratif est basé sur le volontariat des signalements effectués au sein du réseau Phyt'Attitude qui interdit une extrapolation des résultats obtenus à l'ensemble de la population exposée. On ne peut pas en conclure de données sur l'existence d'un lien entre exposition aux produits phytosanitaires et pathologie observée.

Constats

1. Pas d'accès aux compositions qualitative et quantitative des produits commerciaux
2. Pas assez de recueil des produits/matières actives en cause ?
3. Quid des résidus/métabolites ?
4. Quid des adjuvants/coformulants ?
5. Quid des mélanges (cocktails) ?

3. REPARATION EN MALADIE PROFESSIONNELLE

Tableaux de Maladies professionnelles et phytosanitaires

		TRG	TRA
Tout pesticide			58 (maladie de Parkinson) et 59 (LMNH)
Fongicides		66 (rhinites et asthmes)	45A (affections respiratoires de nature allergique)
	dithiocarbamates	65 (lésions eczématiformes de mécanisme allergique)	
Insecticides	bromure de méthyle	26 (Intoxication)	23 (Intoxication)
	organochlorés	65	44
	organophosphoré, phosphoramides, carbamates	34 (anticholinestérasiques)	11 (anticholinestérasiques)
Arsenic		20, 20 bis (KBP)	10 (K cutanés baso-cellulaires ou spinocellulaires, KBP, K voies urinaires, K et angiosarcome du foie)
dérivés nitrés du phénol, pentachlorophénol, pentachlorophénates, et par les dérivés halogénés de l'hydroxybenzonnitrile(bromo xynil, ioxynil)- Lindane		14 (Intox aiguë (trbles resp et digestifs) neutropénie)	13, 13 bis (Intox aiguë (trbles resp et digestifs) neutropénie)
Tout produit			44,45 (Affections cutanées ou respiratoires de nature allergique)

Maladies professionnelles reconnues au titre des tableaux du régime agricole

(données de 2002 à 2010, exploitants (non salariés) et salariés du régime agricole)

N° TRA	Principaux effets/Substances	Salariés	Non salariés	Total
10	K cutanés baso-cellulaires ou spinocellulaires, KBP, K voies urinaires, K et angiosarcome du foie/Arsenic et composés minéraux	10	12	22
11	Anticholinestérasiques/Insecticides et fongicides (Organo-phosphorés anticholinestérasiques, carbamates anticholinestérasiques)	7	4	11
13	Intox aiguë (trbles resp et digestifs)/Dérivés nitrés du phénol, etc...	0	1	1
13 bis	Neutropénie/Préparations associant pentachlorophénol et lindane	0	0	0
23	Acc aigu (trbles encéphalo médulaires, épilepsie, coma)/Bromure de méthyle	0	3	3
28	Allergo (dermato, rhinite, asthme)/Aldéhyde formique	5	0	5
44	Affections cutanées de nature allergique/Tous produits	360	89	449
45	Affections respiratoires de nature allergique/Tous produits	303	606	909
48	Encéphalopathie toxique/Solvants organiques liquides	2	3	5
Total		687	718	1405
Nombre de MP reconnues tous tableaux		28 933	13 909	42 842

Maladie de Parkinson seule maladie neurodégénérative provoquée par les pesticides reconnue en MP par la MSA

Décret n°2012-665 du 4 mai 2012

« Tableau n° 58. – *Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides* (1)

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE PRISE en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer cette maladie
Maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie.	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : – lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; – par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

(1) Le terme “pesticides” se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande. »

Quid des syndromes neurologiques de types parkinsoniens ?

Lymphome malin non hodgkinien seule hémopathie maligne provoquée par les pesticides reconnue en MP par la MSA

Décret n°2015-636 du 5 juin 2015

« Tableau n° 59. – *Hémopathies malignes provoquées par les pesticides* (1)

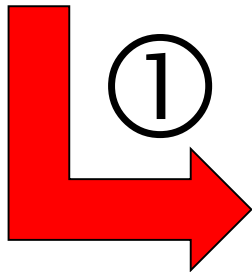
DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lymphome malin non hodgkinien.	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans).	Travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine : – lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; – par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

(1) Le terme “pesticides” se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l’entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu’aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu’ils soient autorisés ou non au moment de la demande. »

Quid des autres hémopathies malignes ?

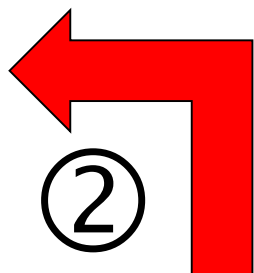
Pour être reconnue MP **hors tableau***, il faut :

1°) Une date de consolidation ou de stabilisation d'une maladie essentiellement et directement causée par le travail habituel de la victime (qui doit en apporter la preuve : pas de présomption d'origine)

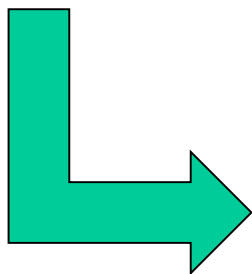


*Art. L461-1 alinéa 4
Code Sécurité Sociale

2°) et entraînant une incapacité permanente avec un taux évalué dans les conditions mentionnées à l'article L434-2 (Barème indicatif d'invalidité*) et au moins égal à un pourcentage déterminé ($\geq 25\%$) ou le décès**



*Annexe I (AT) et II (MP)
application de l'Art R 434-35 CSS
**Art. L461-1 alinéa 4
Code Sécurité Sociale



Exemple *

4.2.5 - Syndrome neurologique de type parkinsonien.

Forme **légère** :

Troubles mineurs réagissant bien au traitement : 10 à 20 %

Forme **moyenne** :

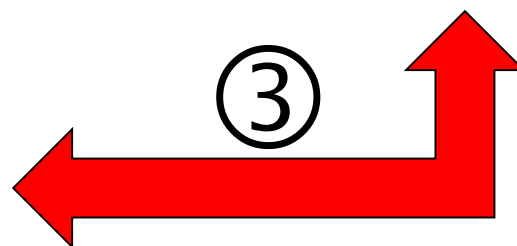
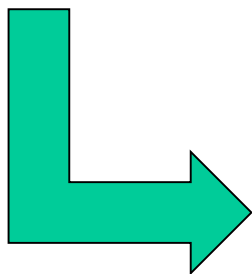
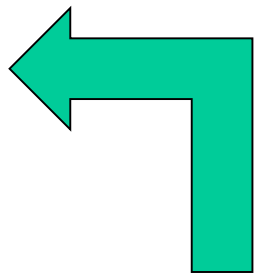
Entraînant une gêne appréciable : 20 à 50 %.

Forme **grave** : 50 à 100 %.

* Extrait de barème indicatif d'invalidité de la Sécurité Sociale
annexe II (MP) application de l'Art R 434-35 CSS

3°) Que la caisse primaire reconnaisse l'origine professionnelle de la maladie après avis motivé d'un Comité Régional de Reconnaissance des MP (CRRMP)*

*Art. L461-1 alinéa 5
Code Sécurité Sociale



Pathologies chroniques reconnues en MP ou CRRMP de 1999 à 2009

TRA 10 (TRG20-20bis)	arsenic	Mélanodermie dyskératose fibrose hépatique, cancer bronchique primitif	5
CRRMP	Insecticides OPh paraquat, manèbe, roténone	maladie de Parkinson	11
	Herbicides insecticides arsenic,aldéhyde s	Tumeurs malignes trachée bronches poumon , cancer ORL	5
	Insecticides,O Ph, herbicides	Leucémie, aplasie,lymphome, myélome, Anémie réfractaire + excès blastes	8
	Fongicides strobilurines	Myopathie mitochondriale	1
	insecticides	Cancer primitif du foie	1
	O Ph, herbicides	Cancer du pancréas	2
	Insecticides	Cancer du cerveau	1



Santé - sécurité au travail - DIVULGATION SANITAIRES - Prévention et produits phytosanitaires

Source : http://www.smsto.fr/public/uploads/actu/196_PHYTATTITUDE.pdf

Cancers reconnues en MP par le CRRMP (MSA)

Année	Dossiers présentés	Avis favorables	Pathologie
2002	2	2	Tumeur maligne de bronche ou poumons (herbicides)
2003	4	3	Leucémie sans précision (insecticides) Tumeurs malignes trachée, bronches et poumon (arsenic, insecticides)
2005	5	4	Tumeur maligne primitive du foie (insecticides) LNHs de type non précisé (insecticides) Tumeur du pancréas (OP)
2006	5	3	Cancer du pancréas (herbicides) Tumeur maligne du cerveau (insecticides) Adénocarcinome pulmonaire (pesticides)
2007	9	3	Lymphome à cellule B (?) Myélome multiple (?) Anémie réfractaire avec excès de blaste (?)
2008	3	2	LNH bas grade médullaire (herbicides) Glioblastome (pesticides)
2009	6	1	?
2010	7	2	Leucémie Myéloïde Aiguë (Pentachlorophénol, Lindane)
2011	9	3	LNH à grandes cellules B LNH LNH à cellules B
TOTAL	50	23 (46%)	

Constats

1. Quasi obligation de déclarer hors tableau
2. Très peu de reconnaissance en MP notamment du fait de nombreux « critères de sélections »
3. Procédure compliquée dans une logique assurantielle ne prenant en compte que les maladies faisant perdre $\frac{1}{4}$ de ces capacités, alors que la pathologie entraîne une incapacité partielle dès 1%...
4. Pas de prise en compte des expositions indirectes (environnementales) et des polyexpositions

Conclusion

- Reconnaissance en maladie professionnelle de la *poly-exposition* aux cancérogènes possible depuis Le jugement du Tribunal des Affaires de Sécurité sociale (TASS) du 9 avril 2014, à Lyon* (cancer « sphère ORL » et exposition amiante, HAP et solvants...
- Application avec la nouvelle classification de l'IARC ?...

*http://www.asso-henri-pezerat.org/wp-content/uploads/2014/04/Cervantes_20140409_TASS.pdf



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Dr Eric BEN-BRIK CHU POITIERS
Unité de Consultations de Pathologies Professionnelles
et Environnementales (UCPPE)

2 rue de la Milétrie
86000 Poitiers

☎ : 05.49.44.30.34