

Exposition aux pesticides et maladies neurologiques

Karine AUDOUZE | karine.audouze@univ-paris-diderot.fr

Université Paris Diderot- ComUE Sorbonne Paris Cité, Inserm- UMR-S973, Paris

Mots clés : Etudes épidémiologiques, maladies neurodégénératives, maladies neurodéveloppementales, Parkinson, pesticides, système olfactif

En France, la prévalence des maladies neurodéveloppementales* et neurodégénératives* est en constante augmentation. Des études montrent un lien entre ces maladies et une susceptibilité génétique*, l'alimentation ou encore une exposition aux substances chimiques, et indiquent que certaines maladies ont une étiologie multifactorielle, c'est à dire que leur origine est une association de divers facteurs agissant ensemble. En parallèle, des résidus de pesticides sont retrouvés dans les aliments et l'environnement.

Un risque d'augmentation de certaines maladies neurologiques à cause de l'exposition à des pesticides pour une catégorie de la population est suspecté depuis plusieurs années (1). Des études scientifiques montrent que cette exposition, en France et en Europe est relativement élevée (2). Cependant les liens entre l'exposition aux pesticides et les maladies affectant le système nerveux, notamment celles affectant le cerveau sont encore mal établis (3-6).

Comme présenté dans le premier article, des analyses de revues systématiques d'études épidémiologiques sont réalisées afin d'évaluer les risques de troubles neurologiques dûs à l'exposition aux pesticides. Néanmoins certaines limites sont à prendre en considération dans ce type d'étude.

Le second article étudie la possibilité de détecter de façon précoce des maladies neurodégénératives liées à une exposition aux pesticides dans une population de travailleurs migrants, par l'exploration de la fonction olfactive.

Revue systématique des troubles neurodéveloppementaux et neurodégénératifs liés à l'exposition aux pesticides: caractéristiques méthodologiques et impact sur l'évaluation des risques

Hernández A.-F. et al. (2016). Systematic reviews on neurodevelopmental and neurodegenerative disorders linked to pesticide exposure: Methodological features and impact on risk assessment. *Environ International*, vol.92-93 : p. 657-679.

Résumé

Dans cet article, les auteurs ont cherché à savoir si les revues systématiques (RS) d'études épidémiologiques existantes étaient utilisées de manière régulière et cohérente dans la conduite d'une évaluation de risques des substances chimiques. L'étude réalisée ici est basée sur une recherche exhaustive de RS publiées jusqu'en avril 2015, et sans limitation de langue. Toutes les RS concernant les maladies neurologiques et les pesticides ont été collectées en utilisant différentes sources d'information telles que PubMed* et Web of science*. Chaque revue a été analysée indépendamment par deux experts et leurs désaccords potentiels au sujet des analyses ont ensuite été discutés par d'autres experts. Les données ont été compilées puis évaluées selon plusieurs critères. Les résultats obtenus de cette analyse relative à l'ensemble des RS, suggèrent qu'une exposition prénatale aux pesticides (plus particulièrement ceux de la classe des organophosphorés*) est associée à des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants. En revanche, aucune association significative entre une exposition postnatale aux pesticides et une maladie neurodéveloppementale n'a été mise en évidence.

Concernant les maladies neurodégénératives, telle la maladie de Parkinson (MP), les analyses suggèrent l'existence d'une association MP-pesticides, avec un OR/RR* compris entre 1,28 et 1,94, mais sans que l'on puisse conclure sur une relation causale. Les auteurs discutent certaines lacunes et limites de RS d'études épidémiologiques actuelles, qui comparent des cohortes*. Ces limites entravent l'utilisation potentielle des études épidémiologiques dans l'évaluation des risques*. Par exemple, dans le cas des études MP-pesticides, les techniques de mesure d'exposition aux pesticides varient selon les cohortes en jeu (questionnaires, biosurveillance*, exposition indirecte comme la consommation d'eau). Les auteurs suggèrent qu'il serait bénéfique d'harmoniser les données quantitatives (exprimées en unités normalisées), ce qui permettrait une meilleure interprétation des résultats et faciliterait la comparaison directe des données entre les différentes cohortes, et pourrait contribuer de façon plus pertinente à l'évaluation des risques pour la population.

Commentaire

Cet article a été sélectionné car il soulève un point essentiel : l'importance des études épidémiologiques, à savoir les apports de telles études pour l'évaluation des risques sanitaires. D'après les auteurs, une des recommandations à prendre en considération est d'uniformiser les données mesurées dans les cohortes afin de pouvoir les comparer, dans le but de soutenir des liens maladies- pesticides. Cependant les conclusions de cette étude renforcent les résultats d'une expertise collective Inserm basée à la fois sur des études épidémiologiques mais aussi sur des études

mécanistiques, suggérant une présomption forte de liens entre MP et pesticides (1). Une autre étude menée par l'EFSA (European Food Safety Authority) était parvenue à une conclusion similaire (7).

Néanmoins certaines limites sont à prendre en considération dans ce type d'analyse proposé entre des groupes 'exposés' et 'non-exposés'. Les revues systématiques d'études épidémiologiques incluent des études ayant des niveaux de preuves différentes (cas/témoins, cohortes...) et qui sont traitées sur le même plan. Il n'y a donc pas d'estimation de risque global, contrairement aux méta-analyses qui sont beaucoup plus informatives et plus utiles pour l'évaluation de risques que les revues. De plus une telle analyse ne prend pas en compte les informations potentielles d'hétérogénéité et de sensibilité.

Fonction olfactive chez les travailleurs agricoles d'origine hispanique : effets neurologiques subcliniques dûs à une exposition aux pesticides dans une population vulnérable

Quandt S.-A. et al. (2016). Olfactory function in Latino farmworkers. Subclinical neurological effects of pesticides exposure in a vulnerable population. JOEM, vol. 58 (3): p.248-53.

Résumé

Les auteurs essaient d'identifier un indicateur précoce d'exposition aux pesticides, par l'exploration de la fonction olfactive. Un tel indicateur pourrait être ensuite utilisé dans une étude épidémiologique afin d'établir un lien entre des maladies neurologiques et l'exposition aux pesticides. Il est en effet connu que le déclin de la fonction olfactive est un symptôme fréquent et précoce de la maladie de Parkinson (MP) (8). Dans une population d'hommes et de femmes d'origine hispanique vivant en Caroline du Nord, les auteurs ont comparé la fonction olfactive de 304 ouvriers agricoles ayant travaillé depuis au moins trois ans, à 247 ouvriers non agricoles n'ayant pas travaillé durant les trois dernières années dans des domaines pouvant les exposer régulièrement aux pesticides (agriculture, sylviculture, lutte antiparasitaire). Pour cela des tests d'identification ont été réalisés sur un ensemble de 14 odeurs ainsi que des tests de détection afin de définir une standardisation du seuil de détection*. Les mesures d'exposition aux pesticides ont été réalisées à l'aide de questionnaires remplis par les participants. Dans l'étude, les auteurs ont pris en compte différents facteurs connus pour être associés aux performances olfactives tels que l'âge, le tabagisme et le sexe. Les résultats montrent peu de différence concernant le nombre d'odeurs identifiées correctement entre les deux groupes de participants. Par contre le seuil de détection des odeurs varie selon que les sujets sont exposés ou non aux pesticides. En effet les auteurs ont montré, à travers des analyses statistiques bivariées* et multivariées*, que les ouvriers agricoles avaient des performances significativement plus faibles pour les seuils de détection des odeurs en comparaison avec les autres participants. Cette analyse a aussi montré des seuils de détection significativement plus faibles chez les ouvriers agricoles de sexe masculin. Enfin chez les ouvriers agricoles plus âgés

(donc probablement exposés plus longtemps), il a été mis en évidence non seulement une diminution du seuil de détection mais également une augmentation des troubles olfactifs.

Ces résultats renforcent l'hypothèse de l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et des marqueurs cliniques de dommages neurologiques, et suggèrent qu'il est possible d'utiliser la fonction olfactive comme un indicateur subclinique pour certaines maladies neurodégénératives. Néanmoins des recherches sur le mécanisme doivent encore être menées sur cet aspect.

Commentaire

Les auteurs présentent ici une étude originale, en suggérant que le déclin de la fonction olfactive pourrait servir de marqueur précoce de survenue d'effets neurodégénératifs potentiellement dus à une exposition aux pesticides. Cette approche est très intéressante car plusieurs études montrent que MP commence bien avant le diagnostic, et par conséquent tout signe précoce devrait être pris en considération afin de limiter le risque de l'exposition aux pesticides et ainsi permettre de ralentir ou retarder le développement de la maladie. Toutefois il existe des limites à de telles approches. Par exemple, dans cette étude, l'exposition aux pesticides n'est pas mesurée directement et reste donc imprécise, et elle ne permet en aucun cas de déterminer quel pesticide peut être directement associé aux effets sur l'olfaction. La population témoin peut aussi être exposée à certains pesticides via d'autres sources telles que l'alimentation ou la consommation d'eau. Il est donc possible d'envisager qu'une exposition 'non professionnelle' aux pesticides ait eu lieu, et il faudrait s'en assurer avant de comparer les deux groupes étudiés. De plus, aucun test neurologique n'a été réalisé dans cette étude. D'autres facteurs importants tels que la variabilité génétique* ne sont pas pris en considération (9). Même si les participants sont tous issus d'une même ethnie, il existe des variations génétiques individuelles pouvant modifier la susceptibilité de certains individus à certaines maladies. Cependant cette étude ouvre de nouvelles perspectives par l'utilisation du système olfactif comme marqueur. En effet l'odorat fait intervenir un neurotransmetteur*, la dopamine ; or certaines maladies neurodégénératives telles que MP affectent la production de dopamine. Bien que l'étude de mesures subcliniques soit devenue standard pour certaines maladies ayant une longue période de développement comme les maladies cardiovasculaires (10), leurs utilisations pour détecter des troubles neurologiques restent encore limitées. Ces travaux sont à rapprocher d'une étude récente qui conforte la possibilité d'utiliser des tests olfactifs afin d'augmenter la probabilité d'identifier des personnes à risque élevé pour certaines maladies du cerveau (11).

CONCLUSION GÉNÉRALE

De plus en plus d'études épidémiologiques ont attiré l'attention sur un lien fort probable entre une exposition, même à faible dose, à certains pesticides et les maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives. Néanmoins, il manque encore des preuves scientifiques pour justifier des mesures qui permettraient de mieux protéger la population.

Dans le premier article, les auteurs ont pour objectif de mettre évidence un lien direct entre le développement de maladies neurologiques et l'exposition de l'homme aux pesticides, à travers l'analyse de revues systématiques d'études épidémiologiques issues de la littérature scientifique. L'analyse réalisée montre la possibilité d'identifier des dangers* et souligne les limites des études épidémiologiques actuelles qui entravent leur utilisation dans l'évaluation des risques potentiels.

Le second article vise à identifier des marqueurs précoces de développement de troubles neurologiques dans des populations à risque. L'objectif des auteurs n'est pas de réduire le développement des maladies, mais de les diagnostiquer précocement et de faire un lien entre ces maladies et les pesticides.

GENERAL CONCLUSION

Epidemiological studies have pointed to a potential link between exposure to pesticides, even at low-doses, and neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. However scientific evidences are still lacking to justify proposals that would better protect the population.

In the first article the authors aim to identify a direct link between neurological disorders and human exposure to pesticides, though the analysis of systematic reviews of epidemiological studies from the scientific literature. The conducted analysis allows identifying hazards and highlights the limitations of current epidemiological studies that hinder their use for risk assessment.

The second article focus on identifying early markers of neurological disorders in a population category exposed to pesticides. The aim of the authors is not to reduce the development of diseases, but to diagnose them at early stage, and to link them to pesticides.

In order to assess the risk from chemical exposure including pesticides, regulations exist as REACH to collect all known elements of toxicity for chemical substances and products. However, known information regarding active substances in pesticides such as physico-chemical data, toxicity and ecotoxicity are taken into account when assessing the risk of each product or preparation subject to the marketing authorization. In addition, existing available epidemiological studies information are also taken into consideration in pesticide risk assessment process. Studies and analyzes are also on going regarding mixed effect of pesticides. To better assess the hazards identification of substances, and reduce animal tests, REACH also encourages the development of alternative methods such as the use of computational approaches (12-13).*

So, many questions remain unresolved as which pesticide for which neurological effect. More unified epidemiological and mechanistic studies are needed to assess the risk associated to use of pesticides.

Lexique

Biosurveillance : méthode qui permet de surveiller la présence, dans notre organisme, de substances chimiques de l'environnement ou de leurs produits de dégradation.

Cohorte: ensemble d'individus ayant vécu un même événement au cours d'une même période.

Danger : propriété intrinsèque d'une substance susceptible de causer un dommage à l'intégrité d'un système. Pour évaluer les risques d'exposition aux produits chimiques dont les pesticides, des réglementations existent telles que REACH*, qui visent à collecter les propriétés physico-chimiques, éco- et toxicologiques des substances chimiques. Les évaluations de risque des pesticides sont conduites en utilisant aussi les données issues de REACH. Les études épidémiologiques disponibles, sont aussi prises en compte

dans ce processus d'évaluation des risques. Des études et analyses sont en cours de réalisation afin d'étudier l'effet de mélanges* des pesticides.

Effet de mélanges : effets de substances chimiques sur la santé humaine, prenant en compte les diverses catégories de substance chimiques, les voies d'exposition et les données expérimentales existantes.

Evaluation de risque : méthode qui permet d'estimer la probabilité qu'une personne dans sa vie domestique ou professionnelle, ou que l'environnement, soit atteint par un danger identifié (physico-chimique, toxicologique ou écotoxicologique) selon l'exposition à ce danger.

Neurotransmetteurs : messagers chimiques endogènes qui transmettent des signaux à travers une synapse telle qu'une jonction neuro-musculaire ou entre des cellules nerveuses.

Maladies neurodéveloppementales : maladie due à des altérations de la croissance et/ou du développement du cerveau et du système nerveux, tel que l'autisme ou l'ADHD (troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité).

Maladies neurodégénératives : pathologie progressive qui affecte le cerveau ou le système nerveux dans son ensemble, tel que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

Organophosphorés : composés organiques contenant du phosphore, souvent utilisés comme pesticides et très toxiques.

Odd Ratio (OR) ou rapport des cotes : mesure statistique exprimant le degré d'association entre une exposition et un effet.

PubMed : moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine.

REACH : acronyme de la réglementation européenne sur 'Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals' (Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques).

Risque Relatif (RR) : rapport des taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés.

Seuil de détection : concentration à laquelle, dans le cas présent, une odeur peut être détectée.

Statistiques bivariées : technique permettant d'analyser les relations entre deux variables.

Statistiques multivariées : technique statistique permettant d'analyser les relations entre plusieurs variables.

Susceptibilité génétique ou prédisposition génétique : configuration génétique d'un organisme qui le rend vulnérable à une maladie donnée. Divers facteurs tels que l'environnement peuvent influencer plus ou moins l'apparition ou non de la maladie.

Variabilité génétique : terme utilisé pour décrire la variation de la séquence d'ADN dans chacun de nos génomes. Les individus d'une même espèce ont des caractéristiques similaires, mais elles sont rarement identiques, la différence entre eux étant appelée variation.

Web of science : service d'information basé sur un abonnement, permettant de faire des recherches de littérature scientifique.

Publications de référence

1 Expertise collective. Pesticides: effets sur la santé. *Inserm* 2013

2 Chevrier C, Petit C, Limon G, et al. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). *BEH, Institut de veille sanitaire* 2009;Hors-série:18-22.

3 Grandjean P., Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014;**13** (3):330-8.

4 Baltazar MT, Dinis-Oliveira Rj, de Lourdes Bastos M, et al. Pesticides exposures as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases – a mechanistic approach. *Toxicol Lett.* 2014 ; **230** (2) :85-103.

5 Barouki R. Environnement et santé : les leçons des pesticides. *Med Sci (Paris)* 2013 ;**29** :235-236.

6 Thany SH, Reynier P, Lenaers G. Neurotoxicité des pesticides. Quel impact sur les maladies neurodégénératives ? *Med Sci (Paris)* 2013 ;**29** :273-278.

7 Evangelia EN, Chondrogiorgi M, Ntritsos N, et al. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. *European food and safety agency*, 2013(<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/497e.htm>).

8 Benarroch EE. Olfactory system: functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology.* 2010;**75**(12):1104–1109.

9 Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014;**46**:989-993.

10 Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2006;**166**:71–78.

11 Fullard ME, Tran B, Xie SX, et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;**25**:45-51.

12 Tice RR, Austin CP, Kavlock RJ, Bucher JR. Improving the human hazard characterization of chemicals: a Tox21 update. *Environmental health perspectives* 2013; **121**(7): 756-65.

13 Kongsbak K, Vinggaard AM, Hadrup N, Audouze K. A computational approach to mechanistic and predictive toxicology of pesticides. *ALTEX.* 2014; **31**(1):11-22.

Revue de la littérature

Saeedi Saravi SS, Dehpour AR. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. *Life Sci.* 2016; **145**:255-64.

Ritz BR, Paul KC, Bronstein JM. Of pesticides and Men: a California story of genes and environment in Parkinson's disease. *Curr Environ Health Rep.* 2016;**3**(1):40-52.

Autres publications identifiées

Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, et al. Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men. *J Nutr.* 2016; 146(5):1084-92

Evangelou E, Ntritsos G, Chondrogiorgi M, et al. Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2016;**91**:60-8.

Niehoff NM, Nichols HB, White AJ, et al. Childhood and adolescent pesticide exposure and breast cancer risk. *Epidemiology.* 2016 ;**27**(3) :326-33.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt