

Pesticides et cancers :
des mécanismes multiples, au-delà de la toxicité classique
-
Les données de l'expertise Inserm 2021

Xavier Coumoul
Pr. Toxicologie – Université Paris Cité
INSERM UMR-S 1124 HealthFex



L'expertise collective : Une mission de l'Inserm

Apporter un éclairage scientifique sur les grandes thématiques actuelles de santé, utile à un processus décisionnel

- répond à des besoins de partenaires publics
- établit un bilan et une évaluation des connaissances scientifiques internationales sur une question de santé publique
- se fonde sur les données récentes de la recherche biomédicale et des sciences humaines et sociales
- s'appuie sur le savoir-faire de la communauté scientifique

Formuler des recommandations d'action et de recherche

Une étape initiale utile permettant d'étayer les décisions des pouvoirs publics
Un outil de la démocratie en santé

→ plus de 80 expertises coll. menées par l'Inserm depuis 1993, disponibles sur Inserm.fr

Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données

L'Inserm a été saisi en avril 2018 pour réaliser une actualisation de l'expertise collective de 2013 sur les pesticides

5 commanditaires

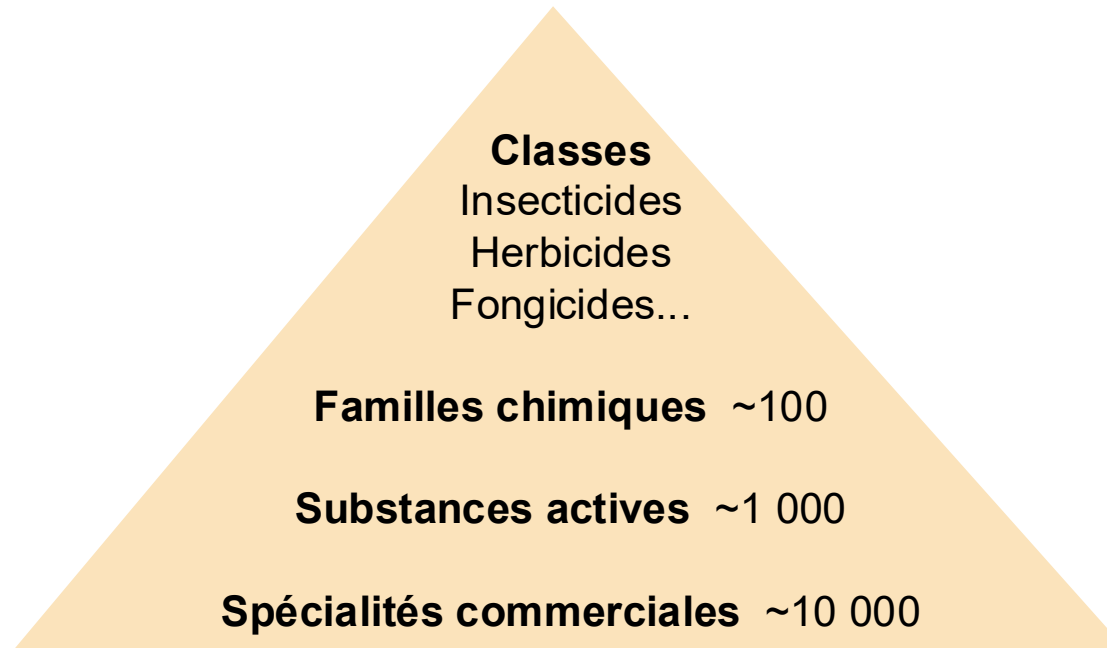
- Direction Générale de la prévention des risques
- Direction Générale de la Santé
- Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation
- Direction Générale du Travail
- Le Secrétariat Général du ministère de l'agriculture et de l'alimentation (avec DGAL)

Qu'entendons-nous par « pesticides » ?

Terme générique

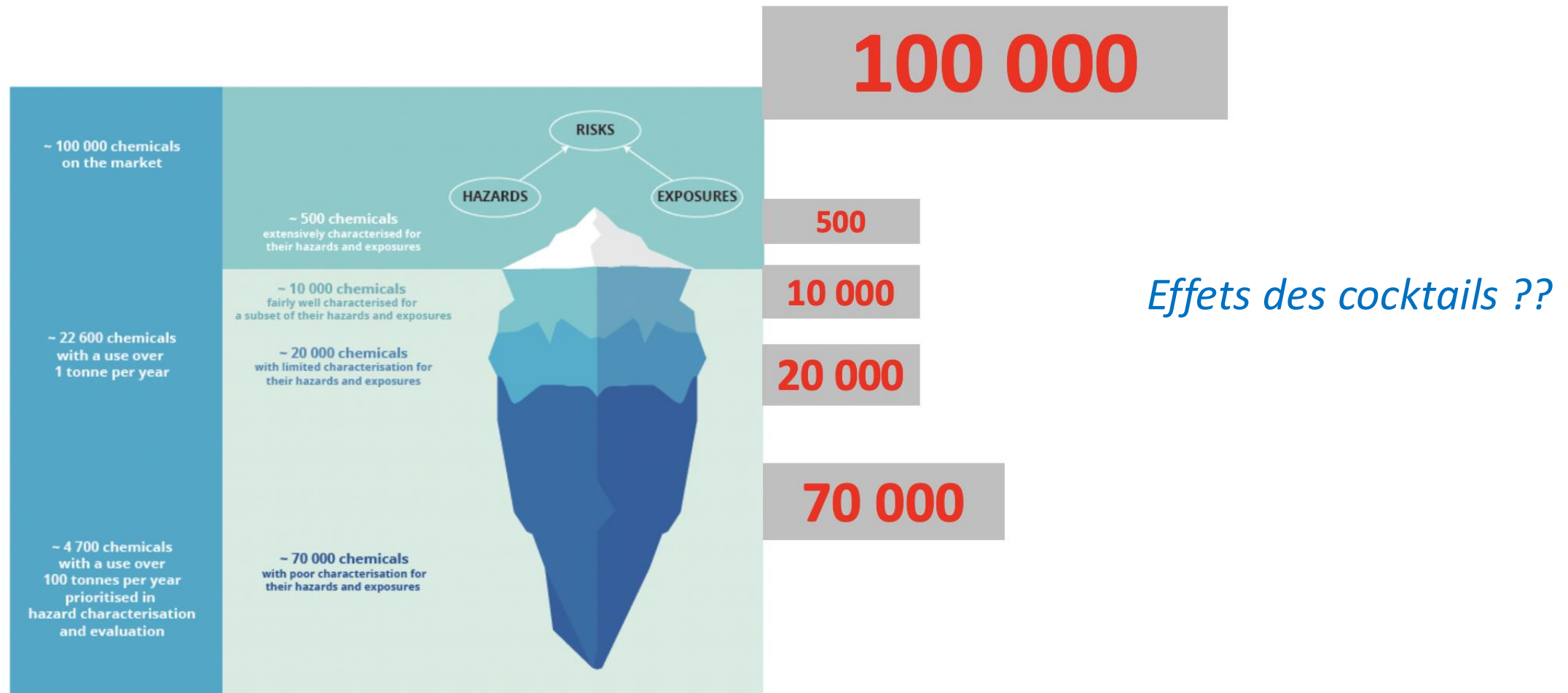
- Substances agissant sur des organismes vivants (insectes, plantes, champignons) pour les détruire, les contrôler, les repousser
- Recouvre les phytopharmaceutiques, des biocides, des produits aux usages vétérinaires

Hétérogénéité



Métabolites,
Coformulants, Impuretés,....

Pesticides et exposome chimique



Effets des cocktails ??

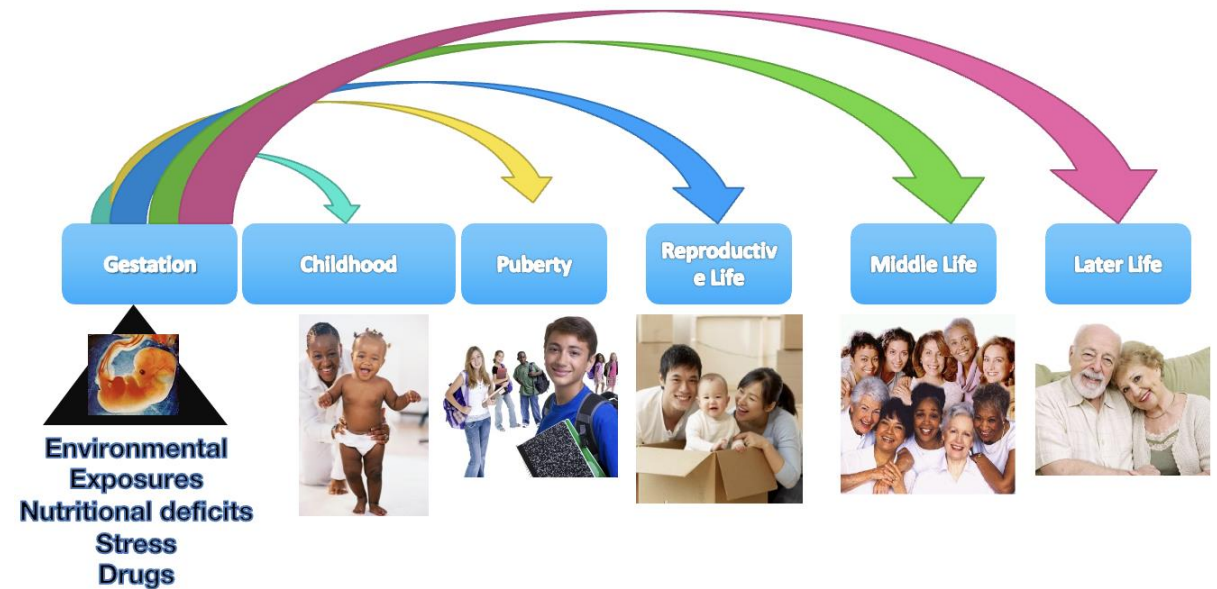
Figure: The unknown territory of chemical risks, EEA⁹⁶

Chemical Strategy for sustainability

Exposome et DOHAD

Wild

- **All life-course environmental exposures** from prenatal period onwards; includes internal body processes, external exposures, and lifestyle factors.



Pesticides et santé : une préoccupation légitime

1. Des **substances actives** sur le vivant

- Développées pour avoir un effet sur certaines espèces animales ou végétales
- **Absence de spécificité**

2. Une **contamination généralisée de l'environnement**

- > 80% des eaux souterraines contaminées

3. Une **exposition humaine fréquente**

- Milieu professionnel
- Population générale : retrouvés dans plus d'un tiers des aliments (EAT, Anses)
- 10% de la population consomme une eau du robinet non conforme à la réglementation à un moment de l'année en termes de présence de pesticides
- 100% de la population générale a des niveaux d'au moins une famille de pesticides détectables dans l'organisme

Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données

La saisine avait pour objectifs d'étudier :

« ... **les pathologies** potentiellement en lien avec une exposition aux pesticides, professionnelle ou non, **qui n'avaient pas pu être investiguées** dans l'expertise de 2013 - en ciblant plus particulièrement **les populations vulnérables** dont les enfants et femmes enceintes ainsi que les riverains de zones agricoles. »

« ... **le glyphosate** afin de disposer des nouvelles données disponibles compte-tenu des incertitudes sur la toxicité de la molécule...en particulier sur la caractérisation des effets sanitaires potentiellement induits par les usages des préparations à base de cette substance active pour **les professionnels exposés, les populations riveraines et les consommateurs.** »

« ...le sujet de **la chlordécone** soit également étudié en priorité dans le cadre de cette expertise, **pour l'ensemble des expositions et des effets possibles.** »

Méthodologie de l'expertise

- Les enjeux sociétaux posés par les pesticides ont été explorés à travers une **approche sociologique** pour mieux apprécier le contexte de l'expertise
- Conservation de l'approche multidisciplinaire de 2013 intégrant **l'expologie, l'épidémiologie et la toxicologie** pour traiter les différentes pathologies et substances actives examinées
- Entrée par pathologies et paramètres de santé pour lesquels suffisamment de nouvelles connaissances ont été acquises pour justifier un travail d'actualisation
- Focus sur des substances actives (glyphosate et chlordécone), ainsi que la famille des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase

Les domaines couverts

Neurologie

Développement
neuropsychologique

Troubles cognitifs

Troubles anxio-dépressifs

Maladie d'Alzheimer

Maladie de Parkinson

SLA

Sociologie
Exposition

Santé respiratoire
Endométriose
Pathologies thyroïdiennes

Chlordécone
Glyphosate
Fongicides SDHi

Cancer

Enfant
Système nerveux central
Rein et vessie
Sarcomes
Sein
Prostate
Hémopathies
Poumon *
Cohorte Agrican *

Populations concernées et modes d'exposition

Exposition professionnelle

- Survient dans des métiers divers lors de tâches variées (préparation, application, nettoyage, rentrée, cueillette, tri...)
- Principalement par voie cutanée (en particulier en milieu agricole)
- Autres voies : respiratoire, ingestion

Exposition environnementale

- Contamination par l'air, l'eau, l'alimentation, les environnements intérieurs
- Population générale ou riveraines des zones agricoles, industrielles
- Usages domestiques

Facteurs à prendre en compte

- La nature, la durée, et le niveau de l'exposition
- L'influence des périodes sensibles (développement prénatal, enfance)

Approche épidémiologique

Exposition aux pesticides



Effets sur la santé

Multiples et variables dans le temps en termes d'usage et d'intensité

Hétérogènes et pouvant être difficiles à définir (types et sous-types de tumeurs...)

La qualité et la portée des conclusions dépendent :

- Du schéma d'étude (cohorte, cas-témoins, écologique)
- De la population étudiée (adultes, femmes enceintes, enfants..)
- Des méthodes pour estimer l'exposition et les effets de santé
- De la qualité des données (puissance, contrôle des biais et facteurs de confusion)

Le niveau de présomption d'un lien

Mêmes critères de jugement qu'en 2013, selon les grandes lignes suivantes :

(++) La présomption d'un lien est forte : une méta-analyse de bonne qualité qui montre une association statistiquement significative, ou plusieurs études de bonne qualité et d'équipes différentes qui montrent des associations statistiquement significatives

(+) **La présomption d'un lien est moyenne** : au moins une étude de bonne qualité qui montre une association statistiquement significative

(±) **La présomption d'un lien est faible** : si les études ne sont pas de qualité suffisante ou sont incohérentes entre elles ou n'ont pas la puissance statistique suffisante pour permettre de conclure à l'existence d'une association



La présomption d'un lien \neq preuve d'un lien de causalité

Approche mécanistique

Les études toxicologiques sont indispensables pour évaluer la plausibilité d'un lien entre une substance active et la survenue d'une pathologie

- Elles se basent sur des études expérimentales *in vitro* et *in vivo*
- Elles peuvent être initiées car des associations ont été retrouvées dans des études épidémiologiques
- Elles peuvent être à l'initiative de recherches épidémiologiques

Lien avec la santé : principaux résultats - niveau de preuve FORT (++)

	Pathologie	Exposition	Présomption d'un lien
Effets sur la santé de l'enfant	Altération des capacités motrices, cognitives et sensorielles	Exposition pendant la grossesse aux organophosphorés (sans distinction)	++
	Troubles du comportement, en particulier de type internalisé (anxiété)	Exposition pendant la grossesse aux pyréthrinoïdes (sans distinction)	++
	Tumeurs du système nerveux central (enfant)	Exposition aux pesticides (sans distinction) durant la période prénatale	++
	Leucémies aigües myéloïdes (LAM, enfant)	Exposition domestique aux pesticides (sans distinction)	++
	Troubles cognitifs de l'adulte	Exposition aux pesticides organophosphorés	++
Effets sur la santé de l'adulte	Maladie de Parkinson	Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)	++
	Cancer de la prostate	Exposition au chlordécone	++
	Lymphome non hodgkinien	Pesticides organophosphorés (++) ; dont diazinon (++)	++
	Myélome multiple	Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)	++
	BPCO, bronchite chronique	Exposition aux pesticides sans distinction	++

Substances désormais interdites dans l'UE : diazinon, chlordécone

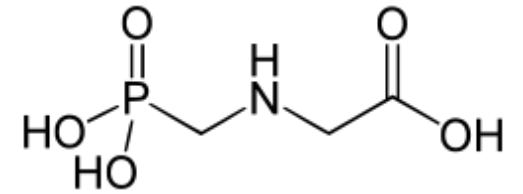
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

[Effects of pesticides on health: New data \[Internet\]](#). INSERM Collective Expertise Centre. Montrouge (FR): EDP Sciences; 2022.

Lien avec la santé : principaux résultats - niveau de preuve MOYEN (+)

	Pathologie	Exposition	Présomption d'un lien
Effets sur la santé de l'enfant	Altération des capacités motrices, cognitives et sensorielles	Exposition résidentielle pendant la grossesse (usage domestique, proximité aux activités agricoles)	+
	Comportement évocateur des troubles du spectre autistique	Exposition pendant la grossesse aux organophosphorés (sans distinction)	+
Effets sur la santé de l'adulte	Maladie d'Alzheimer	Exposition aux pesticides sans distinction	+
	Cancer du sein	Exposition au DDT dans l'enfance	+
	Lymphome non hodgkinien	Pesticides organophosphorés ; dont chlordane (+) et glyphosate (+)	+
	Myélome multiple	Perméthrine (+)	+
	Leucémie	Deltaméthrine, terbufos, DDT	+
	Cancer du rein et de la vessie	Exposition professionnelle aux pesticides sans distinction	+
	Tumeurs des tissus mous et des viscères	Exposition aux pesticides sans distinction	+
	Pathologies thyroïdiennes	Exposition aux pesticides sans distinction	+

GLYPHOSATE



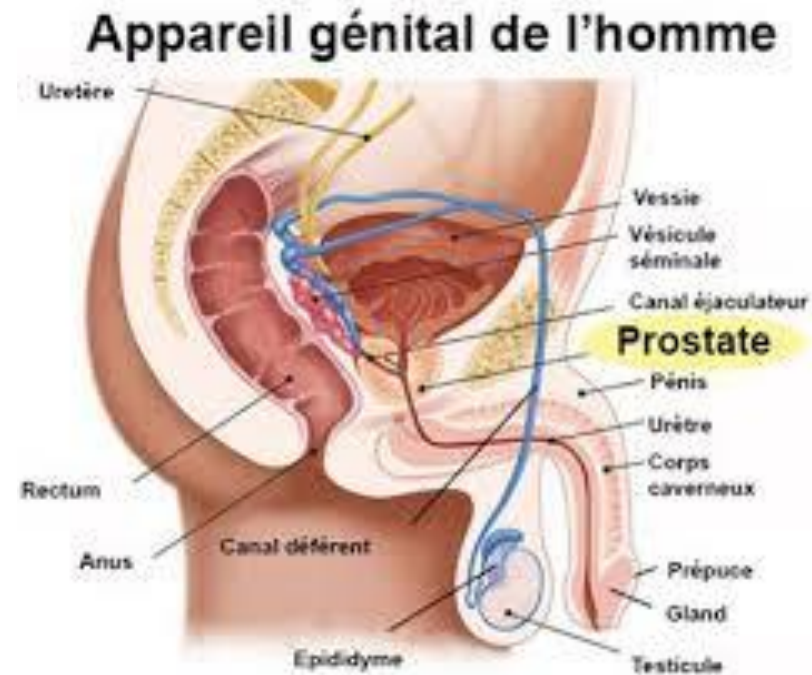
- Débats scientifiques et sociétaux remontant au moins à
 - la classification par le [CIRC](#) du glyphosate comme « cancérogène probable » (catégorie 2A) en 2017
 - Ce classement n'était pas en accord avec l'évaluation des [autorités scientifiques européennes](#) (EFSA)
- L'expertise collective de l'Inserm conclut que :
 - Il existe une présomption de lien
 - de niveau moyen (+) concernant le [risque de lymphome non-hodgkinien](#)
 - plus faible pour les autres cancers
 - L'expérimentation animale est plutôt en faveur d'un [effet génotoxique](#) du glyphosate
 - Il pourrait exister d'autres mécanismes d'action du glyphosate sur l'organisme
 - perturbation endocrinienne
 - effet sur le microbiote intestinal...

CHLORDECONE

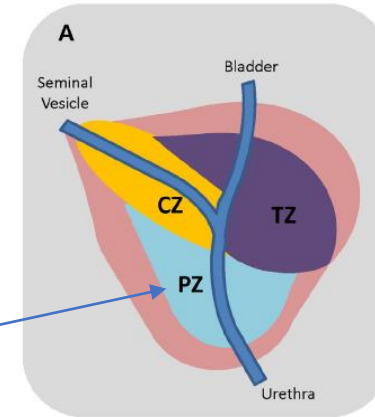
- Organochloré -> cancer de la prostate ?

Prostate

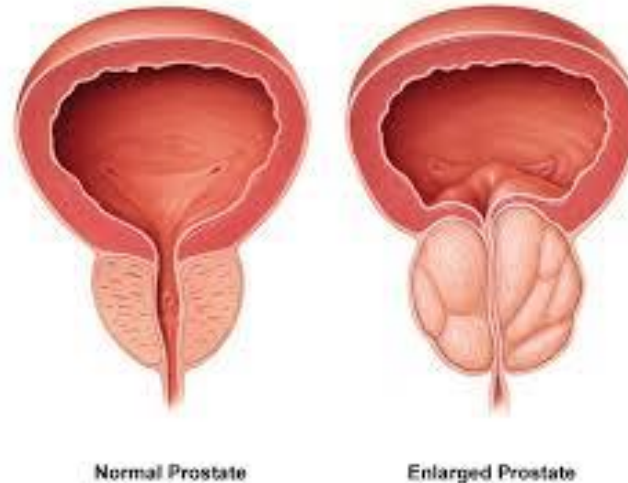
- Glande de l'appareil uro-génital masculin
- Principale fonction: produire et stocker des composants du liquide séminal
- Localisation: confluence des canaux déférents et urètre



Cancers de la Prostate



- Majorité: adénocarcinome
- Multiplication de cellules cancéreuses dérivées d'un épithélium glandulaire



Mécanismes → Cancers de la Prostate

- Nombreux
- Associé aux mécanismes qui gouvernent le développement de l'organe
- **Androgènes (Précoce?)**
 - Récepteurs aux androgènes
- Mais aussi..... **œstrogènes (Tardif?)**
 - Récepteurs aux œstrogènes: liaison à ER- α (effet +) et ER- β (effet -)
 - Effet de l'hyperméthylation ER- β : prolifération

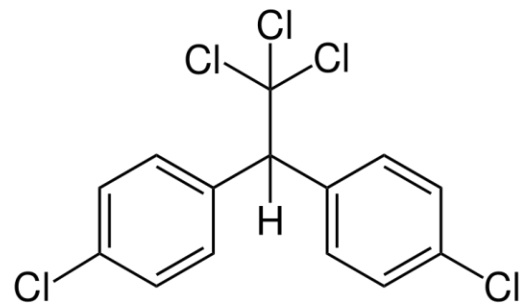
Mécanismes → Cancers de la Prostate

- Nombreux
- Associé aux mécanismes qui gouvernent le développement de l'organe
- Androgènes (Précoce?)
 - Récepteurs aux androgènes
- Mais aussi..... œstrogènes (Tardif?) & récepteurs aux œstrogènes
- **Stress oxydant**
- **Blocage de l'apoptose**
- **Inflammation**

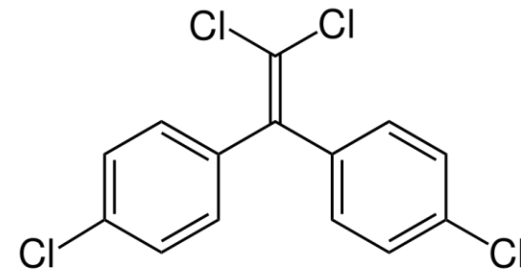
Quel rôle pour les organochlorés ?

Organochlorés

- **β -HCH (β -hexachlorocyclohexane):** activation de STAT3 (10 μ M, LNCaP)
- **γ -HCH (lindane):** génotoxique *in vitro* et interfère avec la signalisation androgénique à très faible dose
- **Majorité des études sur DDE et DDT (exposition)**
 - Emeville et al.: niveaux de DDE \rightarrow Cancer de la prostate
 - Kumar et al: niveaux de β -HCH, γ -HCH et DDE \rightarrow Cancer de la prostate



DDT (dichlorodiphenyltrichloroéthane)



DDE (dichlorodiphenyltrichloroéthylène)

Organochlorés

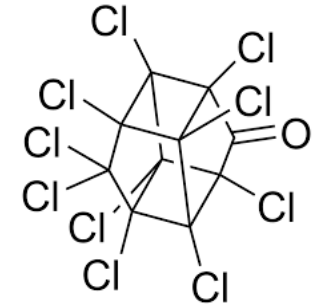
- **β-HCH (β-hexachlorocyclohexane):** activation de STAT3 (10 μM, LNCaP)
- **γ-HCH (lindane):** génotoxique in vitro et interfère avec la signalisation androgénique à très faible dose
- **Majorité des études sur DDE et DDT (exposition)**
 - **Effet anti-androgénique suspecté – Est ce un paradoxe ?**
 - Wong et al. DDT et DDE baissent la PSA (2 lignées) → faux diagnostic
 - Di Donato et al. **Sélection de tumeurs AR-indépendantes agressives ?**
 - **Shah et al → effet différentiel sur AR et variants de AR (geno-exposome)**
 - Effet anti-androgénique sur AR normal
 - Effet agoniste sur le variant 7 du AR (cellules tumorales plus avancées)
 - **Autres mécanismes suspectés: activation des MAPK**

Des mécanismes qui ne sont pas pris en compte par la réglementation

Organochlorés

- **β -HCH (β -hexachlorocyclohexane):** activation de STAT3 (10 μ M, LNCaP)
- **γ -HCH (lindane):** génotoxique in vitro et interfère avec la signalisation androgénique à très faible dose
- **Majorité des études sur DDE et DDT (mécanismes)**
- **Chlordécone** : activité androgénique (lignée PC-3)

Chlordécone (Organochloré)



- Initiation → Études *in vivo* et *in vitro*: non mutagène et non génotoxique
- **Promotion** →
 - **Inhibition des communications cellulaires**
 - **Inhibition des jonctions adhérentes** (cellules épithéliales mammaires)
 - Mécanisme d'action sur **PXR/CYP** proche du phénobarbital
 - Augmentation de la fuite de Ca intracellulaire (→ ext, mito, noyau)
 - **Dérégulation mitochondriale ? ATPase → Effet Warburg**
 - **Activation de la PKC ?**
 - ++ Ornithine Décarboxylase → polyamines → replication et qualité de la transcription
 - Prolifération
 - Activation des voies œstrogéniques génomiques et **non génomiques**

Des mécanismes qui ne sont pas pris en compte par la réglementation

Conclusion : Pesticides et santé

- Préoccupation sociétale importante justifiée par **l'exposition généralisée aux pesticides**, les **effets sanitaires de nombreux pesticides** et l'existence d'alternatives pour produire avec un apport minimal de pesticides
- L'essor de l'épidémiologie moléculaire (s'appuyant sur les biomarqueurs d'exposition) lui permet désormais de fournir davantage de résultats spécifiques à certains pesticides, en complément avec les travaux toxicologiques
- Beaucoup des conclusions de l'expertise collective Inserm sur le même sujet de 2013 ont été renforcées (et pas affaiblies)
- Au-delà de cancers et maladies neurodégénératives (déjà identifiés en 2013), l'expertise identifie d'autres effets systémiques possibles de certains pesticides (myélomes multiples et perméthrine, santé respiratoire, troubles thyroïdiens...)
- **Le cadre réglementaire européen ne prend pas suffisamment en compte l'ensemble des processus cancérogéniques**

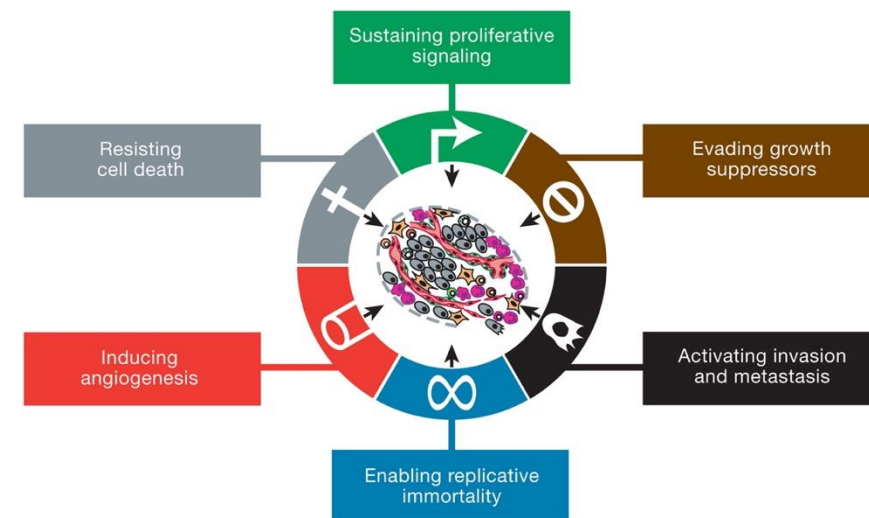
Classes
Insecticides
Herbicides
Fongicides...

Familles chimiques ~100

Substances actives ~1 000

Spécialités commerciales ~10 000

Métabolites,
Coformulants,
Impuretés,....



Conclusion : Pesticides et santé

- Préoccupation sociétale importante justifiée par **l'exposition généralisée aux pesticides**, les **effets sanitaires de nombreux pesticides** et l'existence d'alternatives pour produire avec un apport minimal de pesticides
- L'essor de l'épidémiologie moléculaire (s'appuyant sur les biomarqueurs d'exposition) lui permet désormais de fournir davantage de résultats spécifiques à certains pesticides, en complément avec les travaux toxicologiques
- Beaucoup des conclusions de l'expertise collective Inserm sur le même sujet de 2013 ont été renforcées (et pas affaiblies)
- Au-delà de cancers et maladies neurodégénératives (déjà identifiés en 2013), l'expertise identifie d'autres effets systémiques possibles de certains pesticides (myélomes multiples et perméthrine, santé respiratoire, troubles thyroïdiens...)
- **Le cadre réglementaire européen ne prend pas suffisamment en compte l'ensemble des processus cancérogéniques**

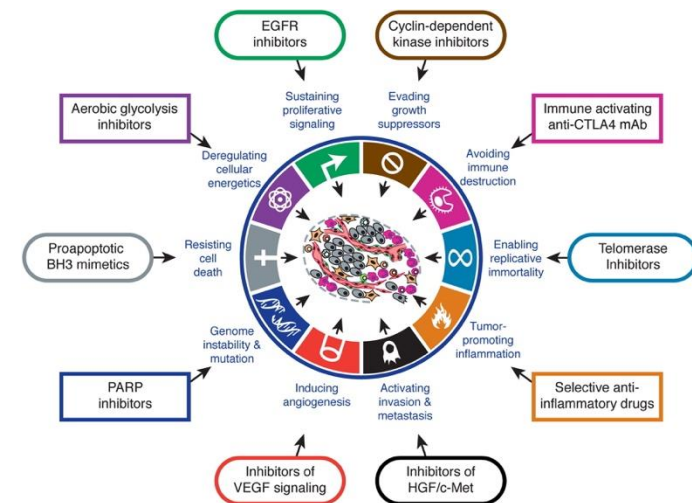
Classes
Insecticides
Herbicides
Fongicides...

Familles chimiques ~100

Substances actives ~1 000

Spécialités commerciales ~10 000

Métabolites,
Coformulants,
Impuretés,....



Merci de votre attention !

