

10

Tumeurs du système nerveux central

Les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC)²⁴ regroupent des entités diverses qui se développent à partir de cellules spécialisées. On distingue de nombreux types histologiques qui sont classés selon leur origine en plusieurs groupes ; principalement les tumeurs neuroépithéliales (représentées en majorité par les gliomes), les tumeurs des méninges (méningiomes), les tumeurs des nerfs crâniens (neurinomes) et les lymphomes primitifs du SNC. Les tumeurs neuroépithéliales représentent près de la moitié des tumeurs du SNC. Elles ont pour origine, soit les neurones, soit les cellules gliales entourant les neurones. Les tumeurs du SNC sont rares ; les formes malignes représentent 1,5 % de toutes les formes de cancer en France, mais elles constituent un problème de santé important en raison de leurs taux de morbidité et de mortalité élevés.

Les dernières estimations réalisées par le réseau FRANCIM portent à 3 280 nouveaux cas annuels le nombre des tumeurs malignes du SNC chez l'homme et à 2 606 nouveaux cas chez la femme en France (Defossez et coll., 2019), soit un taux d'incidence d'environ 11 cas pour 100 000 habitants par an. À ce nombre, comme le préconisent les recommandations internationales, il faut ajouter celui des tumeurs dites bénignes (et en particulier les méningiomes), qui sont en nombre presque équivalent et dont le pronostic peut également être défavorable. Le registre des tumeurs du SNC de Gironde estime que l'incidence des tumeurs bénignes et malignes dépasse 20 pour 100 000 habitants par an. Ce même registre a observé sur la période 2000 à 2012 une augmentation de l'incidence des tumeurs du SNC de l'ordre de 2,7 % par an (Pouchieu et coll., 2018a).

En dehors des radiations ionisantes et de certains syndromes génétiques particuliers, les tumeurs du SNC, quel que soit le type histologique (gliomes,

24. Le chapitre correspondant dans l'expertise collective Inserm de 2013 était intitulé « Tumeurs cérébrales ». Le changement de dénomination vise à inclure également les tumeurs de la moelle épinière qui comptent pour environ 10 % des tumeurs du système nerveux central.

méningiomes, neurinomes, lymphomes...) ne disposent à ce jour d'aucun facteur étiologique reconnu (Bondy et coll., 2008). Plusieurs éléments pointent une prédisposition génétique : le fait d'avoir un membre de famille proche atteint d'une tumeur du SNC augmente le risque et elles sont associées avec certaines maladies rares (la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse...).

Résumé et conclusions de l'expertise collective Inserm de 2013

Lors de la précédente expertise collective sur ce sujet (Inserm, 2013), le nombre d'études existantes portant sur le lien entre tumeurs cérébrales et pesticides était relativement limité, environ une vingtaine si on ne prend pas en compte les cohortes historiques et les études cas-témoins professionnelles générales qui n'explorent que très imparfaitement l'exposition aux pesticides ou portent sur un nombre de cas très faible.

À partir de ces données, l'expertise collective a conclu à une présomption faible d'un lien entre l'exposition aux pesticides dans les populations agricoles et les tumeurs cérébrales (gliomes et méningiomes) mais n'avait pas pu conclure sur des matières actives précises. Seule une élévation significative du risque de tumeurs cérébrales était rapportée dans la cohorte *Agricultural Health Survey* (AHS) aux États-Unis chez les personnes les plus exposées au chlorpyrifos.

Depuis, douze études nouvelles ont été réalisées dont une méta-analyse, sept études de cohortes et quatre études cas-témoins (tableau 10.I, voir en fin de ce chapitre).

Nouvelles données épidémiologiques

Méta-analyses

Dans la précédente expertise collective, deux méta-analyses sur le risque de cancer chez les agriculteurs, incluant respectivement 18 et 28 études publiées entre 1963 et 1994, concluaient à une augmentation du risque de tumeurs cérébrales d'environ 5 % (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998). Une troisième méta-analyse portant spécifiquement sur les tumeurs cérébrales en milieu agricole, et incluant 33 études publiées entre 1981 et 1996, mettait en évidence une élévation du risque (méta RR = 1,3 ; IC 95 %

[1,09-1,56]) (Khuder et coll., 1998). Depuis, une quatrième méta-analyse a été publiée sous le format d'une lettre (Li et coll., 2015a). Alors que les précédentes méta-analyses portaient de manière large sur les tumeurs cérébrales en milieu agricole, sans distinction du type de tumeur ou du schéma d'étude et sans prise en compte de l'exposition aux pesticides, cette nouvelle méta-analyse était centrée sur 11 études cas-témoins ayant estimé le risque de gliomes chez les adultes en lien avec l'exposition aux pesticides. À partir de 6 393 cas et 15 258 témoins inclus dans ces études, elle conclut à une élévation de risque de 15 % non significative pour l'exposition aux pesticides, et souligne le faible nombre d'études et l'hétérogénéité existant entre elles. La brièveté de cet article ne permet pas une description détaillée de la méthode ni une discussion précise des limites. Surtout, cette analyse est restreinte à un sous-ensemble d'études ciblées sur un type de tumeur et un schéma d'étude.

Études de cohortes

Un certain nombre de cohortes historiques apportant des informations sur les tumeurs cérébrales avaient été précédemment identifiées, ainsi que deux cohortes prospectives (AHS et AGRICAN). Les cohortes historiques analysant la mortalité de professionnels exposés (applicateurs de pesticides en agriculture ou dans d'autres secteurs) obtenaient des résultats discordants : certaines montraient des excès de risque (Figà-Talamanca et coll., 1993 ; Kross et coll., 1996 ; Navas-Acién et coll., 2002), d'autres non (Bond et coll., 1988 ; Morrison et coll., 1992 ; Burns et coll., 2011). Du fait des petits nombres de cas exposés, l'AHS n'avait pu analyser le lien qu'avec trois pesticides : elle ne trouvait pas d'association avec l'alachlore et l'atrazine (Lee et coll., 2004a) mais observait une élévation du risque de tumeur cérébrale avec le chlorpyrifos sur la période 1993-2001 (RR = 1,77 ; IC 95 % [0,70-4,50]). Celle-ci était significative pour les applicateurs ayant le niveau d'exposition le plus élevé, évalué par un score cumulé prenant en compte les tâches réalisées (RR = 4,0 ; IC 95 % [1,2-13,8]) (Lee et coll., 2004b).

Depuis, le métolachlore et l'alachlore ont été réétudiés dans l'AHS en lien avec les tumeurs cérébrales chez les applicateurs, sans montrer d'association positive claire (Silver et coll., 2015 ; Lerro et coll., 2018). Le suivi de l'incidence des cancers dans la cohorte jusqu'en 2012-2013 a permis par ailleurs d'analyser le risque pour les conjointes des applicateurs (n = 28 909) en lien avec leurs utilisations personnelles d'organochlorés, estimées par une question portant sur l'usage professionnel ou domestique de sept pesticides

organochlorés, sur l'ensemble de leur vie. Alors qu'il n'était pas mis en évidence de lien avec la plupart des cancers, une élévation du risque de gliomes ($n = 44$ dont 11 cas exposés) était observée chez les utilisatrices d'organochlorés ($RR = 3,52$; IC 95 % [1,72-7,21]), plus marquée chez celles qui déclaraient avoir appliqué du lindane ($RR = 4,45$; IC 95 % [1,36-14,55]), et présente également chez les utilisatrices de chlordane bien que non significative ($RR = 1,81$; IC 95 % [0,64-5,12]) (Louis et coll., 2017). Une autre analyse menée chez les conjointes d'applicateurs en lien avec les usages d'organophosphorés ne mettait en évidence qu'une légère augmentation du risque non statistiquement significative en considérant globalement le groupe des organophosphorés ($RR = 1,29$; IC 95 % [0,53-3,12]) ou en étudiant séparément le malathion ($RR = 1,57$; IC 95 % [0,65-3,78] ; $n = 38$ cas) (Lerro et coll., 2015).

En France, la cohorte AGRICAN, qui inclut environ 180 000 personnes affiliées à la Mutualité sociale agricole (MSA) dans des départements français disposant de registres de cancer, a également permis d'analyser le risque de tumeurs du SNC en lien avec les expositions agricoles (Piel et coll., 2017). Entre l'inclusion et la fin de l'année 2011, 273 cas de tumeurs du SNC ont été observés parmi les participants dont 126 gliomes et 87 méningiomes. Les analyses ont porté sur les expositions à des cultures (prairie, vignes, blé/orge, maïs, pois, betteraves, tournesol, colza, tabac, pommes de terre, arbres fruitiers) et à des élevages (bovins, ovins, porcs, volailles, chevaux), et sur les tâches réalisées – incluant l'usage de pesticides. Deux populations de référence ont été prises en compte : celle des personnes n'ayant pas travaillé sur la culture ou l'élevage considéré – même si elles avaient travaillé sur une exploitation –, et celle des personnes affiliées à la MSA n'ayant pas travaillé sur une exploitation (14 % de la population d'étude travaillant dans des secteurs connexes : sylviculture, apiculture, espaces verts, agroalimentaire, distribution, coopératives, caisses de crédit et d'assurance...). Les analyses ont pris en compte des facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, histoire tabagique). Toutes tumeurs du SNC confondues, les personnes ayant travaillé dans au moins une culture ou un élevage avaient un risque élevé et significatif de tumeur ($HR = 1,73$; IC 95 % [1,01-2,94]). Pour les gliomes le risque était augmenté ($HR = 1,55$; IC 95 % [0,79-3,03]) ainsi que pour les méningiomes ($HR = 1,54$; IC 95 % [0,59-3,97]), mais ces résultats par type de tumeurs n'étaient pas statistiquement significatifs. Les risques étaient plus élevés, de manière statistiquement significative, pour les personnes ayant travaillé dans certaines cultures : le pois fourrager ($HR = 2,48$; IC 95 % [1,45-4,26]), les betteraves ($HR = 2,07$; IC 95 % [1,39-3,07]) et les pommes de terre ($HR = 1,64$; IC 95 % [1,13-2,39]) ainsi que pour les personnes ayant appliqué des pesticides ($HR = 1,96$; IC 95 % [1,11-3,47]).

Deux autres études menées dans AGRICAN ont porté spécifiquement sur le lien entre les tumeurs cérébrales survenues dans les sept premières années de suivi de la cohorte ($n = 381$) et les pesticides de la famille des carbamates, qui comporte à la fois des insecticides, des herbicides (dont des thiocarbamates) et des fongicides (dont des dithiocarbamates). L'étude portant sur les insecticides carbamates montrait une élévation du risque de tumeurs du SNC (HR = 1,47 ; IC 95 % [1,03-2,10]) retrouvée pour l'ensemble des 19 molécules de ce groupe d'autant plus marquée que la durée d'exposition était importante (Piel et coll., 2019b). Le niveau de risque variait avec les molécules et le type de tumeur. Ainsi le risque de gliome était particulièrement augmenté chez les personnes exposées au formétanate (HR = 4,60 ; IC 95 % [1,67-12,7]), au dioxacarbe et/ou au promécarbe (HR = 3,0 ; IC 95 % [1,46-6,17]), à l'isolane (HR = 2,40 ; IC 95 % [1,12-5,12]), au fénoxycarb (HR = 2,10 ; IC 95 % [1,04-4,24]), au méthiocarbe et/ou thiodiocarbe (HR = 1,78 ; IC 95 % [1,03-3,08]). Certains insecticides carbamates étaient par ailleurs associés à des triplements de risque de méningiome : le thiofanox (HR = 3,67 ; IC 95 % [1,16-11,56]), l'isolane (HR = 3,59 ; IC 95 % [1,38-9,34]), le dioxacarbe et/ou le promécarbe (HR = 3,43 ; IC 95 % [1,44-8,19]).

Une deuxième étude portait sur les herbicides carbamates ou thiocarbamates et les fongicides carbamates ou dithiocarbamates (Piel et coll., 2019a). Elle montrait une élévation du risque de tumeurs du SNC chez les personnes exposées à ces molécules pour les fongicides (HR = 1,88 ; IC 95 % [1,27-2,79]) et pour les herbicides (HR = 1,44 ; IC 95 % [0,94-2,22]). Cette élévation de risque a été observée pour toutes les substances et était plus importante pour des expositions plus longues pour les fongicides (p de tendance < 0,01). Le risque de gliome était significativement plus élevé chez les personnes exposées aux herbicides chlorprophame et/ou prophame (HR = 2,28 ; IC 95 % [1,06-4,91]), surtout utilisés en association pour la conservation des tubercules de pommes de terre, au fongicide propamocarbe (HR = 2,94 ; IC 95 % [1,09-7,90]), et des doublements de risque significatifs étaient observés pour la plupart des dithiocarbamates : cuprobame, cuprèbe, ferbame, mancozèbe, manèbe, métirame, propinèbe, thirame, zirame, et zinèbe. Lorsque des molécules étaient très corrélées entre elles ($r > 0,80$), les matières actives n'ont pas été analysées séparément car on ne pouvait distinguer leurs effets. C'est le cas par exemple du prophame et du chlorprophame, ou encore de certains fongicides dithiocarbamates à large spectre (mancozèbe, manèbe et métirame) ou utilisés pour des traitements en viticulture ou arboriculture (cuprèbe, ferbame, propinèbe, zinèbe et/ou zirame). Le risque de méningiome était significativement augmenté chez les personnes exposées aux herbicides diallate (HR = 3,65 ; IC 95 % [1,24-10,71]), chlorprophame et/ou prophame

(HR = 2,64 ; IC 95 % [1,02-6,81]) ainsi qu'avec le cuprobame (HR = 3,22 ; IC 95 % [1,42-7,28]). Les différentes analyses de sensibilité (inclusion de tous les participants non exposés à la matière active étudiée dans les groupes de référence, prise en compte des éventuelles expositions indirectes – tâches de réentrée –, exclusion des participants aux parcours non agricoles...) n'impactaient que modérément les résultats des analyses principales.

En résumé, les études de cohortes sur les familles ou les substances actives de pesticides apportent des données nouvelles. La cohorte américaine montre des excès de risques significatifs pour les organochlorés et le lindane, mais seulement chez les femmes d'applicateurs de pesticides. La cohorte AGRICAN qui utilise pour la première fois la matrice emploi-exposition PESTIMAT pour caractériser l'exposition à des substances actives, a exploré les pesticides carbamates, sur la base d'arguments toxicologiques. Dans cette cohorte, des élévations de risque ont été mises en évidence pour de nombreuses molécules carbamates. L'interprétation des résultats doit être prudente, en raison des corrélations entre molécules, même si elles ont été prises en compte dans les analyses. Cependant, les associations avec certaines molécules atteignaient des doubléments ou des triplements de risque, en particulier pour des molécules utilisées en viticulture, arboriculture, sur les pommes de terre et les betteraves, et les associations persistaient dans les analyses de sensibilité.

Études cas-témoins

Dès les années 1980, un certain nombre d'études cas-témoins basées sur des intitulés de professions avaient mis en évidence un lien entre tumeurs cérébrales et emplois en secteur agricole et/ou autres emplois exposant aux pesticides (secteur du bois, des forêts...) (Cordier et coll., 1988 ; Musicco et coll., 1988 ; Reif et coll., 1989 ; Brownson et coll., 1990 ; Demers et coll., 1991 ; Preston-Martin et coll., 1993 ; Rodvall et coll., 1996 ; Miranda-Filho et coll., 2012), même si certaines autres études n'avaient pas identifié de lien (Fincham et coll., 1992 ; Forastiere et coll., 1993).

À partir des années 2000, des études cas-témoins ont apprécié plus finement l'exposition aux pesticides à l'aide de questionnaires plus élaborés. C'était notamment le cas de trois études (deux menées aux États-Unis et une en France) (Lee et coll., 2005 ; Provost et coll., 2007 ; Samanic et coll., 2008) ainsi que des études de l'*Upper Midwest Health Study*. Cette dernière, menée dans l'Iowa, le Michigan, le Minnesota et le Wisconsin entre 1995 et 1997 ne mettait globalement pas en évidence d'élévation de risque de gliome en lien avec les expositions aux pesticides, à partir de l'analyse de 798 cas et de

1 175 témoins en population générale (Ruder et coll., 2004 ; Ruder et coll., 2006). Cependant, pour les herbicides de la famille des carbamates, il existait une tendance à une augmentation du risque chez les femmes (OR = 3,0 ; IC 95 % [0,9-9,5]), qui n'atteignait pas la significativité statistique, en raison du faible nombre de personnes exposées à cette famille de pesticides (Carreón et coll., 2005). Des analyses complémentaires, prenant en compte le calendrier des cultures, la résidence dans la ferme pendant l'enfance, les diverses tâches réalisées sur les cultures et les pratiques, confirmaient globalement l'absence d'association (Ruder et coll., 2009). Une élévation de risque statistiquement significative était néanmoins mise en évidence pour les personnes déclarant ne pas se laver après les traitements (OR = 3,08 ; IC 95 % [1,78-5,34]) ou ne pas changer de vêtements (OR = 2,84 ; IC 95 % [1,04-7,78]), ainsi que pour quelques cultures spécifiques. Des analyses complémentaires ont été menées par la suite afin d'intégrer la durée et l'intensité de l'exposition aux pesticides, en mettant en œuvre une expertise de l'exposition (Yiin et coll., 2012). Ces analyses sur 645 personnes ayant utilisé des pesticides agricoles (228 cas et 417 témoins) n'ont pas davantage montré d'association positive entre les gliomes et l'exposition aux pesticides. Des tendances à la diminution du risque étaient même observées en lien avec la durée d'exposition aux phénoxyherbicides ainsi qu'avec les usages professionnels non agricoles, les usages domestiques et le jardinage. Cette diminution de risque n'était observée que lorsque les questionnaires complétés par les proches étaient pris en compte, un effet qui pourrait s'expliquer par la difficulté des proches à rapporter de manière fiable les expositions.

Onze études cas-témoins avaient ainsi été identifiées lors de l'expertise collective publiée en 2013. Quatre nouvelles ont été identifiées depuis lors : une menée en France, deux en Italie et une en Inde (tableau 10.I, voir en fin de ce chapitre).

En France, l'étude CERENAT (Gironde, Manche, Calvados, Hérault) a inclus 596 cas et 1 192 témoins en population générale recrutés sur la période 2004-2006, et a analysé le risque de tumeur cérébrale en fonction de l'exposition résidentielle des participants. Après géocodage de l'ensemble des calendriers résidentiels, l'exposition a été estimée par la proximité des domiciles par rapport aux zones agricoles (grandes cultures, vignes, arboriculture), d'une part en utilisant les données de *CORINE Land Cover*, une base de données européenne sur l'occupation des sols, d'autre part en utilisant les données des recensements agricoles disponibles à l'échelle communale. Des tendances à une élévation du risque de méningiome ont été observées pour les personnes résidant dans des zones de grandes cultures, de vignes ou de vergers. Une élévation du risque statistiquement significative (OR = 2,3 ;

IC 95 % [1,04-5,10]) a été mise en évidence pour les scores les plus élevés d'exposition aux grandes cultures (75^e percentile du score calculé à partir du recensement agricole) (Carles et coll., 2017).

En Italie, une étude cas-témoins a été réalisée à partir de 174 cas (ménin-
giomes malins et tumeurs cérébrales malignes) opérés dans le service de neuro-
chirurgie de Pise entre 1990 et 2000 et de 522 témoins identifiés dans le
même service mais ne présentant pas de pathologie tumorale (Fallahi et coll.,
2017). Leur histoire professionnelle a permis de les classer en agriculteurs et
non-agriculteurs. Un doublement du risque a été observé chez les agriculteurs
(OR = 2,2 ; IC 95 % [1,2-4,0]). Une autre étude cas-témoins a été menée en
Italie dans la province de Vercelli par Salerno et coll. sur la période
2002-2009, consistant à comparer la fréquence d'agriculteurs chez des
patients atteints de cancers incidents (identifiés par un registre hospitalier
et les certificats de décès), à celle de témoins de même âge en population
générale dans la même province (Salerno et coll., 2016). La profession agri-
cole, déterminée par les registres de la sécurité sociale, servait de proxy pour
classer les personnes comme exposées aux pesticides, dans un contexte où
l'activité agricole était presque exclusivement de la riziculture. Dix-sept cas
de tumeurs du SNC ont été pris en compte dans les analyses, et ont conduit
à l'estimation d'un triplement de risque (OR = 2,93 ; p = 0,06).

L'étude indienne s'est déroulée dans la région de production fruitière du
Cachemire entre 2005 et 2008 et a permis d'inclure 432 cas de tumeurs
cérébrales primitives malignes opérées et 557 témoins (457 hospitaliers et
100 en population générale) (Bhat et coll., 2010). La baisse de l'acétyl-
cholinestérase sérique a été utilisée comme marqueur d'exposition. Elle est
un proxy des expositions aux organophosphorés et aux carbamates mais sur
le court terme. Une plus grande proportion de cas que de témoins présentait
des valeurs inférieures à la normale (les témoins étaient moins exposés par
des activités agricoles que les cas). Les auteurs concluent à l'implication
probable des pesticides dans la survenue des tumeurs, dont l'incidence semble
augmenter dans la population de cette région.

Autres études

Lors de la précédente expertise collective, des travaux menés au Brésil
avaient été identifiés. Dans l'État de Rio de Janeiro, une étude cas-témoins
menée à partir des certificats de décès sur la période 1996-2005 mettait
en évidence une élévation du risque de décès par tumeur cérébrale
chez les hommes ayant exercé une profession agricole (OR = 1,82 ;
IC 95 % [1,21-2,71]), ainsi que chez les personnes résidant dans les zones où

les plus fortes utilisations de pesticides étaient enregistrées (Miranda-Filho et coll., 2012). Dans le prolongement de cette analyse, l'équipe brésilienne a analysé la mortalité par tumeur cérébrale et son évolution dans la région fortement agricole de Serrana et l'a comparée à une zone urbaine (Miranda Filho et coll., 2014). La mortalité par tumeur cérébrale était plus élevée en zone agricole et augmentait sur la période 1996-2010, une tendance qui était inverse en zone urbaine. Les auteurs ne retiennent pas l'explication d'un meilleur accès aux moyens diagnostiques dans la zone urbaine (IRM, scanner), sur l'argument que le taux de mortalité à Serrana reste inférieur à celui de Rio de Janeiro, alors que celle-ci dispose de meilleurs équipements. À noter par ailleurs, la tendance était plus marquée pour les générations les plus jeunes, suggérant un lien avec des facteurs de risque apparus récemment.

En résumé, quatre nouvelles études cas-témoins ont été identifiées depuis la précédente expertise collective ; une en France, deux en Italie et une en Inde. Elles vont toutes les quatre dans le sens d'une élévation du risque en milieu agricole mais ne permettent pas de préciser la force de l'association ni de conclure sur les substances potentiellement en cause. Des résultats nouveaux ont également été produits par deux grandes cohortes prospectives ; l'AHS aux États-Unis et AGRICAN en France. La cohorte américaine a mis en évidence un lien entre la survenue de gliomes et l'exposition aux organochlorés chez les femmes, notamment avec le lindane. La cohorte française observe des excès de gliomes et de méningiomes chez les cultivateurs et les éleveurs, plus marqués pour certaines cultures et chez les utilisateurs de pesticides et des associations significatives avec des molécules carbamates insecticides, fongicides et herbicides.

Tumeurs du système nerveux central et pesticides – approches mécanistiques

Les études épidémiologiques décrites ci-dessus ont mis en évidence des associations entre l'exposition à certaines substances actives ou familles de pesticides et le risque de survenue de tumeurs du SNC. Nous présentons ci-dessous les connaissances expérimentales susceptibles d'apporter des arguments à la plausibilité biologique de l'association en nous focalisant sur le lindane, le chlorpyrifos (CPF), et les carbamates qui ont été identifiés par ces études.

Lindane

Le lindane est un pesticide organochloré qui cible le récepteur GABA-A et bloque l'effet de son ligand, le GABA (acide γ -aminobutyrique). Classé par le Circ comme un cancérogène avéré (groupe 1) en 2015 et interdit pour l'utilisation agricole en France depuis 1998, il a été très utilisé en agriculture mais aussi en usage domestique (punaises, poux, tiques...). Il possède des propriétés de perturbateur endocrinien, liées à sa capacité à stimuler la production de 16-hydroxycéstrone, un métabolite pro-œstrogénique et anti-androgénique associé au cancer du sein (Mrema et coll., 2013).

Dans le système glial, une seule étude rapporte son effet sur l'import d'uridine et d'acide α -aminoisobutyrique, qui est rapidement bloqué. Les auteurs mentionnent pour conséquence potentielle, une inhibition de la synthèse protéique et du transport des protéines (Roux et coll., 1980).

Chlorpyrifos

Le CPF est un pesticide organophosphoré qui inhibe, entre autres, l'acétylcholine estérase (AChE), l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine (ACh) qui joue un rôle fondamental au niveau synaptique pour éviter une accumulation du neurotransmetteur et une sur-stimulation des récepteurs cholinergiques (Yi et coll., 2006 ; Padilla et coll., 2007 ; Satpal et coll., 2010). Une accumulation d'ACh conduit à des paralysies chez les insectes et bloquent ainsi la respiration. Compte tenu de la conservation de ce système dans l'évolution, les inhibiteurs de l'AChE sont donc aussi susceptibles de cibler les mammifères (ou des insectes non pathogènes). Chez l'être humain, le CPF est métabolisé au niveau hépatique en CPF oxon (CPO). Le CPF et le CPO font tous deux l'objet d'études sur des modèles de gliomes.

Les cellules C6 de rat représentent un modèle classique qui peut être utilisé aussi bien à l'état non différencié (prolifératif) que différencié ; ainsi le taxol ou la dexaméthasone peuvent être utilisés comme agent de différenciation neuronale ainsi que le butyrate qui induit un étalement des cellules et l'apparition d'extensions membranaires. Ces cellules peuvent être donc étudiées à l'état non différencié, au cours de la différenciation ou à l'état différencié. À l'état non différencié, le CPF bloque de façon dose-dépendante la synthèse d'ADN sans qu'il y ait implication de la signalisation cholinergique (pas de blocage de l'AChE). Cet effet est aussi observé avec des astrocytes de rat fœtal et une lignée humaine d'astrocytome (1321N1) avec des IC50²⁵ entre 45 et 57 μ M (Guizzetti et coll., 2005).

Une interaction directe entre le CPO et les adénylate cyclases dans une lignée neuroblastome-gliome (NG108-15) a également été identifiée (Huff et Abou-Donia, 1995). Le traitement avec le CPO, à des concentrations de l'ordre du mM, conduit à une inhibition de l'activité de ces enzymes produisant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un second messenger. Ce dernier est associé au processus de différenciation cellulaire suggérant que le CPO soit à l'origine d'un blocage de celui-ci et au maintien des cellules dans un état prolifératif. Cet effet sur les adénylate cyclases est aussi observé sur les cellules C6, différenciées ou non, traitées avec du CPF à 5 mg/l (soit 14 μ M), avec un effet plus prononcé dans les cellules natives (Garcia et coll., 2001). Cette hypothèse mécanistique est vérifiée par Sachana et coll. qui montrent que la différenciation est bloquée par le CPO à des concentrations comprises entre 1 et 10 μ M (Sachana et coll., 2008). Compte tenu de l'implication du cytosquelette dans la formation des extensions membranaires, les auteurs ont analysé plusieurs composants de ce dernier : un traitement court au CPF (4 h) diminue les niveaux protéiques de MAP1B, une protéine du cytosquelette ; le même phénomène est observé sur l'expression de la tubuline et de MAP2c après un traitement de 24 h.

Au cours de la différenciation des cellules C6, le CPF provoque une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et une baisse de l'activité du facteur de transcription Sp1 (Garcia et coll., 2001). Les ERO sont associées dans d'autres cellules à l'activation de voies de signalisation de la prolifération et l'apparition de dommages sur des macromolécules clés (ADN, protéines, lipides).

Dans des cellules C6 différenciées, Munoz et coll. montrent par ailleurs que le CPF (24 h, 10 μ M) conduit à une augmentation d'activité de la transglutaminase 2 (TG2) sans modifier son niveau d'expression (Munoz et coll., 2010). Or, la TG2 est un facteur qui peut favoriser la survie des gliomes et/ou leur prolifération (phénomènes démontrés par l'utilisation d'inhibiteurs) (Gundemir et coll., 2017).

Carbamates

Un carbamate est un groupement chimique dérivé de l'acide carbamique (NH_2COOH) rencontré dans de nombreuses molécules à usage multiple (plastiques, cosmétiques et pesticides de nature variée). Trois types de pesticides sont des carbamates : les insecticides (carbamates, inhibiteurs de l'AcChE, utilisés depuis les années 1950), les herbicides (carbamates ou thio-carbamates, avec un atome de soufre remplaçant un atome d'oxygène) et les fongicides (essentiellement dithiocarbamates, deux atomes de soufre à la

place des atomes d'oxygène). Compte tenu de leur utilisation relativement ancienne, ils ont donc été, pour certains, très étudiés à l'aide de protocoles expérimentaux variés. Dans cette section, sont distinguées les études sur les carbamates présentant (ou non) des propriétés mutagènes, génotoxiques ou cancérogènes et suspectés d'être associés au travers des études épidémiologiques précédemment décrites à un risque de tumeurs du SNC. Les dithiocarbamates (fongicides, souvent chélateurs de métaux) ont été particulièrement étudiés dans le cadre des pathologies neurodégénératives notamment la maladie de Parkinson.

Études présentant des effets mutagènes, génotoxiques ou cancérogènes mais à des doses relativement élevées

Plusieurs études assez anciennes font référence au prophame (carbamate) comme inhibiteur de la division cellulaire dans des lignées cellulaires (Magistrini et Szollosi, 1980 ; Zilkah et coll., 1981) ou inducteur d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains en culture (Georgian et coll., 1985).

L'exposition au chlorprophame (carbamate), un herbicide, administré oralement à des rates pendant la période de gestation à des doses relativement élevées (50-100 mg/kg/j) ne provoque pas d'effets fœtotoxiques ou tératogéniques macroscopiques (Srivastava et coll., 1992). En revanche, aux doses les plus élevées, une étude plus récente a montré une augmentation de l'incidence totale de malformations externes, et à la dose la plus élevée, de l'incidence des portées qui ont un raccourcissement de la queue (Tanaka, 1997 ; Tanaka et coll., 1997). L'utilisation d'un modèle de poulet suggère aussi une fœtotoxicité (Caporiccio et coll., 1981). D'autres études rapportent des effets contradictoires suggérant soit une absence d'effet génotoxique (Dolara et coll., 1993), soit une mutagénicité (Takahashi et coll., 2000). À des doses élevées, le chlorprophame semble toutefois conduire à une hématotoxicité (Fujitani et coll., 1997 ; Fujitani et coll., 2000 ; Fujitani et coll., 2001 ; Fujitani et coll., 2004). Par ailleurs, plusieurs études utilisant le chlorprophame en mélange montrent des effets génotoxiques (Dolara et coll., 1994 ; Lodovici et coll., 1994 ; Lodovici et coll., 1997).

Le propinèbe (dithiocarbamate) présente également des propriétés génotoxiques et cytotoxiques chez la souris, à des doses relativement élevées (Hasegawa et coll., 1993 ; Rasgele et coll., 2014 ; Rasgele, 2014), mais ces résultats ne sont pas confirmés par tous les protocoles d'étude (Rolandi et coll., 1984 ; Hakoi et coll., 1992).

Plusieurs études indiquent que le thirame (dithiocarbamate) peut exercer des effets génotoxiques à dose croissante (par exemple sur des lymphocytes

humains en culture pour des doses supérieures à 1,2 µg/ml) (Santovito et coll., 2012). Des effets pro-oxydants potentiellement en lien avec des effets pro-inflammatoires sont plus précisément observés (Grosicka et coll., 2005 ; Grosicka-Maciag et coll., 2008 ; Kurpios-Piec et coll., 2015a ; Kurpios-Piec et coll., 2015b). Plusieurs études démontrent aussi un potentiel effet génotoxique du thirame sur différents modèles *in vitro* et *in vivo* (Mosesso et coll., 1994 ; Hemavathi et Rahiman, 1996 ; Shukla et coll., 1996 ; Agrawal et coll., 1997 ; Ardito et coll., 1997).

Études présentant des effets pro-oxydants

La production de dérivés réactifs de l'oxygène voire d'un stress oxydant (production dépassant les limites anti-oxydantes) est un processus communément décrit en cas d'exposition aux carbamates.

Le méthiocarbe (carbamate) a fait l'objet de plusieurs études sur son rôle potentiel pro-oxydant dans divers systèmes. Il est ainsi suspecté, sur des expositions à doses relativement faibles, d'induire une peroxydation lipidique (Ozden et coll., 2009 ; Ozden et Alpertunga, 2009 ; Ozden et coll., 2013) notamment au niveau membranaire et nucléaire (et donc à l'origine d'une génotoxicité). Ces effets de peroxydation sont observés dans divers organes dont le cerveau (Ozden et Alpertunga, 2010).

Si des effets de dommage à l'ADN sont référencés pour le zinèbe (dithiocarbamate polymérisé avec du zinc) (Tripathy et coll., 1988 ; Franekic et coll., 1994 ; Soloneski et coll., 2001), le plus grand nombre d'études porte sur ses effets pro-oxydants dans plusieurs régions cérébrales comme la substance noire, le cortex ou l'hippocampe (Astiz et coll., 2009 ; Astiz et coll., 2012). Ces effets sont observés à des doses relativement élevées ; ils ont été associés à une activation de la voie NFκB (*Nuclear Factor kappa B*) ou de l'apoptose *via* la stimulation de la caspase 3 (Jia et Misra, 2007b ; Jia et Misra, 2007a) et ce, dans de nombreux systèmes cellulaires (Grosicka-Maciag et coll., 2012 ; Grosicka-Maciag et coll., 2013 ; Ali et coll., 2018).

Ces propriétés sont retrouvées pour le manèbe (dithiocarbamate polymérisé avec du manganèse) et le mancozèbe (combinaison du manèbe et du zinèbe) (Domico et coll., 2006) ; elles démontrent une mutagénicité, une génotoxicité ou une carcinogénicité de ces carbamates classiquement associés à la maladie de Parkinson (comme le zirame, diméthylldithiocarbamate-zinc) (National Toxicology Program, 1983 ; Scarabelli et coll., 1993 ; Franekic et coll., 1994 ; Cheng et coll., 2014), en lien avec leurs propriétés pro-oxydantes (voir également plus loin pour la maladie de Parkinson) (Kurzatkowski et Trombetta, 2013). Une étude de transcriptomique assez

récente menée sur une lignée de neuroblastome avec le manèbe et/ou le paraquat, montrent que le manèbe seul conduit à des changements plus importants que le paraquat ou le mélange. L'une des voies de signalisation activées par le manèbe seul était la prolifération cellulaire ce qui est parfaitement cohérent avec une production accrue des dérivés réactifs de l'oxygène connus pour activer certaines voies de signalisation pro-prolifératives comme NFkB (Roede et Jones, 2014).

Études présentant des effets immunomodulateurs

Le manèbe, le métirame (dithiocarbamate-zinc, non décrit comme cancérigène après exposition chronique), le thirame, le zirame et le méthiocarbe ont été décrits comme des immunomodulateurs bloquant la fonction de lyse des cellules « *natural killer* » (NK) ou la prolifération des cellules T dépendantes de l'interleukine 2. Ces effets sont obtenus à des doses, pour la plupart, relativement élevées (10 µM) (Casale et coll., 1993 ; Whalen et coll., 2003 ; Taylor et coll., 2005 ; Taylor et Whalen, 2009 ; Taylor et Whalen, 2011 ; Li et coll., 2012 ; Li et coll., 2014 ; Li et coll., 2015b ; Li et coll., 2015c). Toutefois, certains de ces effets sont obtenus à des faibles doses (< 1 µM) (Wilson et coll., 2004). Ces inhibitions de fonction peuvent potentiellement conduire à une diminution de la vigilance du système immunitaire vis-à-vis de cellules cancéreuses naissantes.

Études présentant des effets cytotoxiques

Une étude des rats mâles Wistar exposés au thiodicarbe (carbamate, inhibiteur d'AChE) pendant 28 j à des doses inhibant AChE (2,9 ou 5,8 mg/kg/j) montre que cette exposition modifie peu les paramètres biochimiques et métaboliques comme la glycémie, les concentrations de protéines plasmatiques, d'urée, de créatinine, d'aspartate et d'alanine aminotransférases (bien qu'ils subissent une augmentation transitoire) ou de la phosphatase alcaline (Satpal et coll., 2010). Toutefois, une étude plus récente réalisée avec des doses légèrement plus élevées (10-40 mg/kg/j) pendant 30 j ne montre pas d'atteinte des paramètres hématologiques mais une augmentation stable de ceux de l'aspartate aminotransférase et de la phosphatase alcaline. Ces résultats sont cohérents avec une atteinte tissulaire notamment hépatique (vacuolisation, microhémorragies) et rénale (glomérulaire et tubulaire). Des modifications sont aussi observées dans la rate, le thymus et le testicule. Sur le plan cytologique, une augmentation des lymphocytes T est observée (Dias et coll., 2013).

Le dioxacarbe (carbamate) est cytotoxique sur des lymphocytes humains à des doses > 250 ppm, et la quantification des aberrations chromosomiques à

une dose plus faible (62,5 ppm) ne révèle pas d'effets génotoxiques (Eren et coll., 2015). La molécule ne présente pas de propriétés mutagéniques dans le test d'Ames en présence ou en absence d'activation métabolique (Konuk et coll., 2008).

Un effet cytotoxique du propamocarbe (carbamate) est retrouvé par Aydemir et coll. qui ont montré une réduction de l'index mitotique de cellules de moelle osseuse de souris exposées à des doses élevées (50-400 mg/kg), mais sans atteinte génotoxique (Aydemir et Bilaloglu, 2004). L'utilisation de cultures primaires de neurones de rat a permis de montrer une atteinte des neurofilaments en cas d'exposition au propamocarbe (Schmuck et Mihail, 2004). Les auteurs posent l'hypothèse d'une liaison du pesticide sur des groupements thiols de ces protéines fibrillaires. Skandrani et coll. démontrent également que les concentrations de 4 pesticides dont 3 carbamates (formétanate, méthomyl, pyrimicarbe) dans 4 formulations sont beaucoup plus élevées que celles capables de provoquer une cytotoxicité sur le modèle pulmonaire A549 avec notamment un stress du réticulum endoplasmique (et une diminution associée de synthèse protéique) (Skandrani et coll., 2006).

Le propinèbe provoque un remaniement du cytosquelette à la fois sur modèles cellulaires astrocytaires et musculaires (Schmuck et coll., 2002 ; Marinovich et coll., 2003). Il provoque une libération de l'ACh par les cellules PC12 de phéochromocytome de rat (Viviani et coll., 2008). L'effet est dose-dépendant entre 0,001 et 100 nM mais avec un effet maximal observé aux doses intermédiaires (0,1-1 nM). À ces mêmes doses, une dépolymérisation de l'actine est aussi observée. Cet effet sur le cytosquelette est observé avec d'autres pesticides comme le disulfirame ou le chlorprophame. Contrairement à certains composés (comme la colchicine), les effets sur l'actine de ces deux pesticides nécessitent des cellules intègres suggérant la modulation de certaines voies de signalisation et non un effet moléculaire direct sur le cytosquelette (Michel et coll., 1980 ; Dikshith et coll., 1989 ; Viviani et coll., 2008).

Études présentant des effets de perturbation endocrinienne (pro-œstrogéniques, anti-androgéniques et plus généralement de modulateurs de récepteurs de xénobiotiques)

Des études menées sur différents modèles cellulaires montrent que certains carbamates comme le méthiocarbe potentialise faiblement l'activité du récepteur alpha des œstrogènes (Tange et coll., 2016), probablement par une stimulation de l'activité aromatase (Andersen et coll., 2002). À l'inverse, des tests utilisant des gènes rapporteurs ne montrent pas d'activité œstrogénique du propamocarbe, du fénoxycarb (carbamate), ou du chlorprophame

(carbamate) (Nakagawa et coll., 2004a ; Bonefeld-Jorgensen et coll., 2005 ; Orton et coll., 2009 ; Spirhanzlova et coll., 2017). Le chlorprophame est toutefois décrit comme un anti-androgénique (Orton et coll., 2012) tout comme un certain nombre de carbamates (Orton et coll., 2012).

Des études plus récentes permettent de différencier l'effet des carbamates sur les deux récepteurs des œstrogènes (α et β). Ainsi, le méthiocarbe présenterait une activité agoniste plus importante sur le ER β que sur le ER α (Kojima et coll., 2004). De plus, une augmentation de l'expression de l'ARNm du ER β est observée dans la lignée humaine tumorale mammaire MCF-7 après seulement 3 h d'exposition au méthiocarbe (Hofmeister et Bonefeld-Jorgensen, 2004). Plus récemment, un effet équivalent a été observé sur le ER α mais au niveau protéique chez les souris exposées au méthiocarbe à des doses relativement faibles 0,03-3 $\mu\text{g/kg}$ (Han et coll., 2009). Le méthiocarbe présente également une activité d'agoniste vis-à-vis de deux récepteurs nucléaires : PXR et PPAR- α (Fujino et coll., 2016). Certains carbamates ont aussi été identifiés comme des modulateurs positifs de la voie de signalisation AhR, susceptibles de déclencher certains effets toxiques en plus de leur rôle dans la détoxification des xénobiotiques (Long et coll., 2003).

Enfin, certains carbamates semblent en mesure d'impacter indirectement le système endocrinien. C'est le cas du zirame qui inhibe l'aromatase humaine, l'enzyme qui produit les œstrogènes, ou les 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases qui régulent les niveaux de glucocorticoïdes (Li et coll., 2016 ; Chen et coll., 2017).

Études présentant des effets mitotoxiques et de perturbation métabolique

Le manèbe a été associé à la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans le cadre du développement de la maladie de Parkinson dans plusieurs études expérimentales (Coughlan et coll., 2015 ; Cao et coll., 2019). Sur le plan moléculaire, le manèbe cible le complexe III de la chaîne respiratoire (Zhang et coll., 2003). Cette inhibition pourrait favoriser l'émergence de cellules cancéreuses glycolytiques (effet Warburg) au niveau des populations gliales. Le propinèbe et le chlorprophame sont aussi identifiés comme des inhibiteurs des fonctions mitochondriales (Ekinici et coll., 2014 ; Muranli et coll., 2015) ; une étude de Nakagawa et coll. montre ainsi que le chlorprophame (plutôt que les métabolites) conduit à une forte déplétion des concentrations en ATP intracellulaires en lien avec une mitotoxicité (Nakagawa et coll., 2004b). Ce phénomène est aussi observé en cas d'exposition au propamocarbe ou fénoxycarb selon une étude réalisée sur des cultures primaires neuronales de rat ; il s'accompagne néanmoins d'une diminution de la consommation de glucose (sans modification des niveaux de glutathion

réduit, signe d'un stress oxydant) (Schmuck et Mihail, 2004). Les auteurs posent donc l'hypothèse d'une baisse d'activité de la glycolyse. Or, une étude récente montre que le propamocarbe à des doses relativement élevées pendant 7 j d'exposition sur des adultes mâles de poisson zèbre (100-1 000 µg/l) diminue à la plus forte dose le contenu en triglycérides hépatiques (Zhang et coll., 2019). Le traitement diminue également l'expression de nombreuses enzymes de la glycolyse et du métabolisme des lipides ; par exemple, hexokinase-1 (HK1), pyruvate kinase (PK), acyl-CoA oxydase (Aco), acétyl-CoA carboxylase-1 (Acc1), diacylglycérol acyltransférase (Dgat), et acide gras synthase (*fatty acid synthase* ; Fas), ainsi que d'autres facteurs (*apolipoprotein A-IV-like*) ou récepteurs (*peroxisome proliferator activated receptor alpha* ; Ppar- α) des métabolismes précités et de surcroît, les quantités de métabolites associés à ces voies. Cet effet est cohérent avec celui identifié dans une étude précédente qui a rapporté une consommation de glucose abaissée et une diminution d'expression de la HK1 et de la PK (Schmuck et Mihail, 2004). L'effet sur les triglycérides doit en revanche être considéré avec prudence car celui-ci dépend probablement du type de carbamate utilisé, de la dose ou du type cellulaire. En effet, Lim et coll. montrent que le fénoxycarb favorise, à l'inverse de l'étude de 2019, l'accumulation de triglycérides dans le modèle adipocytaire murin 3T3-L1 de manière comparable à celui de la rosiglitazone (c'est-à-dire par activation spécifique du récepteur PPAR- γ). Cette activation s'accompagne d'une augmentation d'expression du transporteur d'acides gras, FATP1 (*fatty acid transporter protein 1*) (Lim et coll., 2016). Plus récemment, une étude sur le zirame montre que celui-ci exerce un effet inhibiteur sur l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse de neurostéroïdes (5 α -réductase-1, 3 α -hydroxystéroïde déshydrogénase) au niveau cérébral (Su et coll., 2018).

Autres effets sur le système nerveux central potentiellement en lien avec des mécanismes de cancérogenèse

Sur le plan neurodéveloppemental, l'administration de chlorprophame à des souris sur une longue période (chez la génération F0 à partir de 5 semaines et leur descendance (F1) jusqu'à 9 semaines) à des doses de 500-2 000 mg/kg conduit à des effets neurocomportementaux marqués suggérant un passage du composé au niveau du SNC (Tanaka, 1997 ; Tanaka, 1999).

Au niveau tissulaire, le mancozèbe, un fongicide organométallique (Manganèse/Zinc), présente une neurotoxicité révélée par l'utilisation de différents modèles expérimentaux. L'administration de doses relativement élevées de mancozèbe, seul ou en mélange avec de l'imidaclopride, à des souris conduit à des altérations du système hypothalamique ou pyramidal au cours du

développement, caractérisées par la variation des niveaux de neurotransmetteurs, la démyélinisation et l'augmentation d'expression de la kisspeptine (Overgaard et coll., 2013 ; Pena-Contreras et coll., 2016 ; Bhaskar et coll., 2017 ; Morales et coll., 2018). De surcroît, le mancozèbe conduit à des dommages à l'ADN (Cheng et coll., 2014) et à une sensibilisation de l'effet d'autres pesticides ou dérivés comme le MPP+, inducteur de syndrome parkinsonien par activation de NFkB, effet également retrouvé avec le zénèbe (Jia et Misra, 2007b ; Williams et coll., 2013 ; Cheng et coll., 2014). Cette toxicité du mancozèbe s'exerce spécifiquement sur les neurones GABAergiques et dopaminergiques (Soleo et coll., 1996 ; Domico et coll., 2006 ; Negga et coll., 2012 ; Harrison Brody et coll., 2013). Des expériences menées sur le nématode *C. elegans* à l'aide d'antagonistes des transporteurs de dopamine montrent que ceux-ci jouent un rôle prépondérant dans la toxicité du mancozèbe (du fait de l'import du carbamate dans cette cellule). Ces résultats ne sont pas retrouvés avec les antagonistes du transport du GABA (Montgomery et coll., 2018). Sur le plan mécanistique, la libération du manganèse par le mancozèbe impacterait la fonction de diverses cibles membranaires telles que le canal potassium voltage dépendant KCNQ2, dont le gène est mis en cause dans les encéphalopathies épileptiques précoces (un groupe de maladies rares et sévères du développement cérébral s'accompagnant de crises d'épilepsie récurrentes et incurables) (Li et coll., 2013). Une accumulation intracellulaire du manganèse peut aussi avoir un effet sur la respiration mitochondriale (Domico et coll., 2006), comme cela a été montré sur des astrocytes d'hippocampe de rat (Tsang et Trombetta, 2007). Ces effets de sensibilisation ou de mitotoxicité identifiés dans un cadre neurologique sont, comme évoqué précédemment, des modes d'action qui peuvent contribuer à un processus de cancérogenèse.

L'exposition au ziram est associée à un risque plus élevé de développer la maladie de Parkinson (Wang et coll., 2011). Son mode d'action est une liaison aux fonctions thiol des cystéines. Il agit sur des protéines, comme par exemple certaines enzymes des champignons, conduisant à leur inactivation et à un effet fongicide. Des études expérimentales montrent que le ziram peut atteindre le SNC par exposition de la muqueuse nasale et son transfert *via* les nerfs olfactifs (Mack et coll., 2018) ; ce mode d'exposition s'il est continu sur 4 j (1 mg/j) induit des déficits neurologiques et moteurs persistants pendant 7 j. Des dérégulations des niveaux de certains neurotransmetteurs dans le bulbe olfactif sont observées également (sérotonine, noradrénaline), associées à un stress oxydant (Mack et coll., 2018). Les mêmes effets sont aussi observés dans des astrocytes de l'hippocampe chez le rat (Matei et Trombetta, 2016) ou dans des systèmes cellulaires comme les HEK293 (Dennis et Valentine, 2015). Le ziram possède un effet inhibiteur sur le

système ubiquitine protéasome favorisant ainsi l'agrégation des protéines, une des caractéristiques cytologiques de la maladie de Parkinson (Wang et coll., 2006 ; Chou et coll., 2008 ; Cao et coll., 2018). Cet effet est cohérent avec l'accumulation d' α - et γ -synucléine observée *in vivo* par exemple sur le modèle poisson zèbre au niveau du système dopaminergique (Lulla et coll., 2016). Par ailleurs, le zirame pourrait impacter l'homéostasie calcique (Han et coll., 2003) en ciblant par exemple le transporteur NCX3 (Na^+ - Ca^{2+} exchanger 3) comme le montrent des études de protection utilisant des modèles NCX3^{-/-} (Jin et coll., 2014).

Un grand nombre d'études similaires sur le plan thématique porte sur le manèbe (voir plus haut). Associé tout comme le zirame au développement de la maladie de Parkinson (Wang et coll., 2011 ; Pouchieu et coll., 2018b), le manèbe provoque une alkylation des thiols des protéines et cible le complexe III de la chaîne respiratoire dans un modèle de neuroblastome entraînant une diminution de la consommation d' O_2 et une baisse de la fonction glycolytique et de la production d'ATP (Anderson et coll., 2018). Une dérégulation de la chaîne respiratoire (accumulation d'électrons transférés alors sur l' O_2) peut conduire à un stress oxydant. Celui-ci peut entraîner une agrégation des protéines, deux phénomènes expliquant la maladie de Parkinson (Thrash et coll., 2007) ; l'agrégation protéique pourrait être liée à une polarisation de la microglie vers le phénotype inflammatoire M1 (Hou et coll., 2018). Ces effets sont fréquemment analysés en co-exposition avec le paraquat pour le manèbe (Thiruchelvam et coll., 2002 ; Singhal et coll., 2013). Une étude de Roede et coll. (2011) suggère toutefois que dans les mélanges du paraquat et du manèbe, le paraquat serait responsable de l'effet pro-oxydant et le manèbe des alkylations. Le zirame et le manèbe pourraient donc agir comme des molécules pro-alkylantes à l'origine de la dérégulation de nombreux processus cellulaires notamment en cas de co-exposition nécessitant des phénomènes d'adaptation rapide de la cellule (Barlow et coll., 2005). Cet effet rejoint celui observé avec le carbaryl (carbamate), un inhibiteur de l'agrégation de plaquettes sanguines humaines à des doses élevées (10 μM) du fait de la formation de liaisons covalentes sur plusieurs protéines plaquettaires dont la cyclooxygénase (selon un mécanisme rappelant celui de l'aspirine) (Krug et coll., 1988). L'ensemble de ces processus (stress oxydant, agrégation protéique, phénotype inflammatoire) peut être observé au cours de la cancérogenèse.

Enfin, un dernier mécanisme potentiellement impliqué dans la toxicité des carbamates concerne leurs effets sur la distribution d'autres contaminants. Le thirame est suspecté de favoriser l'accumulation de plomb en cas de co-intoxication par la formation d'un complexe liposoluble permettant un

passage plus aisé au travers de la barrière hémato-encéphalique (Oskarsson, 1984 ; Oskarsson et Lind, 1985). Cet effet serait intéressant à étudier dans le cadre de molécules co-contaminantes cancérogènes.

En résumé, des données issues des études mécanistiques sur le lindane, le CPF et certains membres de la famille des carbamates sur des modèles neuronaux renforcent la plausibilité d'un lien avec la survenue de tumeurs du SNC. Le lindane, un cancérogène avéré, perturbe la synthèse et le transport de protéines. Plusieurs pistes peuvent être évoquées pour expliquer un effet cancérogène du CPF ou de ses métabolites : *i*) un blocage de la différenciation et un maintien dans un état prolifératif par diminution des niveaux d'AMPc ou production d'ERO, et *ii*) une survie cellulaire favorisée par une augmentation de l'activité de la TG2. Des effets mutagènes ou génotoxiques ont été mis en évidence pour les carbamates, mais à des doses relativement élevées. Deux membres de cette famille, le manèbe et le zirame, ont été particulièrement étudiés dans le cadre de la maladie de Parkinson et leurs effets suspectés de contribuer à cette pathologie (agrégation de protéines, activité pro-oxydante) peuvent également expliquer certains processus de cancérogénicité. En outre, d'autres mécanismes potentiellement impliqués ont été mis en lumière tels que la perturbation endocrinienne ou métabolique, la mitotoxicité, des effets immunomodulateurs, ou la modification de la distribution d'autres contaminants. Ces effets mériteraient d'être validés sur d'autres modèles expérimentaux (co-cultures, systèmes 3D, « organoïdes de cerveaux ») et à travers des études réalisées sur ces pesticides en mélange ou en présence d'autres cancérogènes.

Conclusion

Lors de la précédente expertise collective sur les pesticides, réalisée en 2013, le nombre d'études portant sur la survenue de tumeurs cérébrales était relativement limité (environ une vingtaine), et elles reposaient sur un faible nombre de cas et n'exploraient qu'imparfaitement l'exposition. Sur la base des données disponibles, l'expertise avait alors conclu à une présomption « faible » d'un lien entre l'exposition aux pesticides et les tumeurs cérébrales en population agricole mais n'avait pas pu conclure sur des matières actives précises. Depuis, 12 études nouvelles ont été identifiées dont 1 méta-analyse, 7 analyses au sein de deux grandes cohortes (AHS aux États-Unis et AGRICAN en France) et 4 études cas-témoins. La méta-analyse et les études cas-témoins vont dans le sens d'une élévation du risque en milieu agricole, mais ne permettent pas de préciser la force de l'association ni les substances potentiellement en cause. La cohorte américaine a mis en évidence des

élevations de risque chez les conjointes des applicateurs de pesticides en lien avec l'utilisation des organochlorés. Les données issues de la cohorte française montrent un excès de tumeurs chez les cultivateurs, les éleveurs et les utilisateurs de pesticides (plus marqués pour certaines cultures et pour des expositions longues) et des associations significatives avec les insecticides, fongicides et herbicides de la famille des carbamates. Sur la base de ces résultats, nous concluons à une présomption « moyenne » d'un lien entre l'exposition aux pesticides et les tumeurs du système nerveux central chez les populations agricoles. Les résultats des études expérimentales *in vitro* ou *in vivo* sur les modèles neuronaux confortent la plausibilité biologique d'un lien entre l'exposition à certains pesticides, notamment les carbamates, avec la survenue de tumeurs cérébrales.

Tableau 10.1 : Caractéristiques et résultats des études publiées depuis l'expertise collective de 2013

Référence Pays	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Méta-analyse						
Li et coll., 2015a	Études cas-témoins chez l'adulte publiées avant juin 2014, portant sur le lien entre gliome et pesticides 11 études retenues comprenant 6 393 cas et 15 258 témoins	Gliomes confirmés médicalement	Exposition aux pesticides, insecticides ou herbicides	Recueil par questionnaire, entretien présentiel ou téléphonique	Études hospitalières et/ou en population Mode de recueil des données Sexe	Pesticides : RR = 1,15 [0,96-1,37] Insecticides : RR = 0,96 [0,76-1,22] Herbicides : RR = 1,07 [0,87-1,32]
Cohortes prospectives						
Silver et coll., 2015 États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) <i>Agricultural Health Study</i>	49 616 applicateurs de pesticides Inclusion entre 1993-1997, suivi jusqu'en 2010/2011 5 701 cas incidents de cancer (dont 31 tumeurs cérébrales chez les personnes exposées au métolachlore et 38 chez les non exposées)	Tumeurs cérébrales CIM-O-2	26 505 applicateurs (53 %) ont utilisé le métolachlore.	Nombre cumulé de jours d'exposition pondéré par l'intensité (quartiles) Latence de 5 ans	État de résidence, âge, tabagisme, alcool, histoire familiale de cancer, exposition aux pesticides corrélés (alachlore, atrazine, dicamba, imazéthapyr et trifluraline)	Métolachlore : RR = 1,31 ; IC 95 % [0,52-3,29] pour le 4 ^e quartile d'exposition <i>versus</i> aucune exposition, sans tendance positive
Lerro et coll., 2018 États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) <i>Agricultural Health Study</i>	49 685 applicateurs de pesticides Inclusion entre 1993-1997, suivi jusqu'en 2012/2013 6 671 cas incidents de cancer (dont 41 tumeurs cérébrales chez les personnes exposées à l'alachlore et 39 chez les non exposées)	Tumeurs cérébrales CIM-O-3	25 640 applicateurs (51,6 %) ont utilisé l'alachlore.	Nombre cumulé de jours d'exposition pondéré par l'intensité (quartiles) Latence de 10 ans	État de résidence, âge, tabagisme, alcool, histoire familiale de cancer, exposition aux pesticides corrélés (atrazine, cyanazine, métolachlore, 2,4-D et terbufos)	Alachlore : RR = 0,83 ; IC 95 % [0,35-1,97] pour le 4 ^e quartile d'exposition <i>versus</i> aucune exposition, sans tendance positive

Tableau 10.1 : (suite)

Référence Pays	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Lerro et coll., 2015 États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) <i>Agricultural Health Study</i>	Conjointes (n = 30 003) d'une cohorte d'applicateurs de pesticides Inclusion entre 1993-1997, suivi jusqu'en fin 2010/2011 2 712 cas incidents de cancer (dont 38 tumeurs cérébrales)	Tumeurs cérébrales CIM-O-3	25,9 % ont utilisé au moins un organophosphoré (19,5 % malathion, 10,3 % diazinon).	Déclaration sur l'usage des insecticides OP (chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, parathion, phorate, terbufos, trichlorfon)	État de résidence, âge, tabagisme, ethnie, alcool, niveau d'études, IMC, histoire familiale de cancer	OP : RR = 1,29 ; IC 95 % [0,53-3,12] Malathion : RR = 1,57 ; IC 95 % [0,65-3,78]
Louis et coll., 2017 États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) <i>Agricultural Health Study</i>	Inclusion entre 1993-97 Suivi jusqu'en 2012/2013 Questionnaire auprès des conjoint(e)s (n = 32 345) sur 50 pesticides dont 7 OC étudiés dans cette publication Exclusion des hommes, informations manquantes : analyse sur 28 909 femmes 44 cas de gliomes, dont 11 chez les exposées aux OC	Croisement avec des registres de cancer Gliomes	52,3 % des femmes ont utilisé des pesticides. 7,6 % ont utilisé ≥ 1 . OC (chlordane : 4,1 % ; DDT : 3,6 % ; lindane : 1,5 % ; autres <1 %).	Déclaration (oui/non) des participantes sur leur usage professionnel ou domestique des OC au cours de leur vie (aldrine, chlordane, dieldrine, DDT, heptachlore, lindane et toxaphène) Analyse de sensibilité en réunissant aldrine et dieldrine (métabolite) Pas de données sur la durée, la période, et l'intensité de l'utilisation	Âge, niveau d'études, alcool, tabagisme, État de résidence, IMC, race, antécédents familiaux de cancer, utilisation de pesticides, autres facteurs selon les cancers	OC : OR = 3,5 [1,7-7,2]*, Lindane : OR = 4,5 [1,4-14,6]* Chlordane : OR = 1,8 [0,6-5,1]
Piel et coll., 2017 France Cohorte AGRICAN	Inclusion à partir de 2005 de 181 842 affiliés ≥ 3 ans à la MSA dans 11 départements français Suivi au 31 décembre 2011 Hommes et Femmes > 18 ans Salariés et exploitants Retraités et actifs Analyse sur 146 745 personnes 273 cas de tumeurs du SNC au cours du suivi : 126 gliomes, 87 méningiomes, 44 autres	Croisement avec des registres de cancer Tumeurs du SNC malignes et bénignes de type gliome, méningiome ou autres ¹	50 % des cultivateurs ont traité au moins une des 11 cultures. 39 % des éleveurs ont traité des animaux.	Questionnaire postal : calendrier professionnel et historique des cultures (n = 13) et des élevages (n = 5). Tâches réalisées dont l'usage de pesticides (début et fin) Durée d'exposition Intoxication par un pesticide	Âge, sexe, niveau d'études, tabagisme, alcool	Exposition à au moins une culture ou élevage : Toutes tumeurs du SNC : HR = 1,73 [1,01-2,94]* Gliomes : HR = 1,55 [0,79-3,03] Méningiomes : HR = 1,54 [0,59-3,97] Toutes tumeurs du SNC : Application de pesticides : HR = 1,96 [1,11-3,47]* Pois : HR = 2,48 [1,45-4,26]* Betteraves : HR = 2,07 [1,39-3,07]* Pommes de terre : HR = 1,64 [1,13-2,39]*

Tableau 10.1 : (suite)

Référence Pays	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Piel et coll., 2019b France Cohorte AGRICAN	Inclusion à partir de 2005 : 181 842 affiliés ≥ 3 ans à la MSA dans 11 départements français. Hommes et Femmes > 18 ans Salariés et exploitants Retraités et actifs Suivi au 31 décembre 2013 Analyse sur 170 858 personnes 381 cas incidents de tumeurs du SNC (164 gliomes, 134 méningiomes, 83 autres)	Croisement avec des registres de cancer Tumeurs malignes et bénignes de type gliome, méningiome ou autres ¹	24 % des participants exposés à ≥ 1 insecticide carbamate au cours de la vie, dont 45 % par le seul traitement des cultures (± traitement des semences), 33 % par le traitement de cultures et animaux	Application de la matrice PESTIMAT pour estimer l'exposition (oui/non, durée) à 19 insecticides carbamates en fonction des cultures et des élevages : aldicarbe, bendiocarbe, benfuracarbe, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, diméthilan, dioxacarbe, éthiophencarbe, fénoxycarb, formétanate, furathiocarbe, isolane, méthiocarbe, méthomyl, pirimicarbe, promécarbe, thiodicarbe, thiofanox	Âge, sexe, niveau d'études, tabagisme, alcool	Toutes tumeurs du SNC : Exposition à au moins un insecticide carbamate : HR = 1,47 [1,03-2,10]* Élévation de risque pour toutes les substances : HR entre 1,43 et 2,91 Augmentation du risque avec la durée : HR ≥ 30 ans = 1,85 [1,14-3,00]* Gliomes : Formétanate : HR = 4,60 [1,67-12,7]* Dioxacarbe/promécarbe : HR = 3,0 [1,46-6,17]* Isolane : HR = 2,40 [1,12-5,12]* Méningiomes : Thiofanox : HR = 3,67 [1,16-11,56]* Isolane : HR = 3,59 [1,38-9,34]* Dioxacarbe/promécarbe : HR = 3,43 [1,44-8,19]*

Tableau 10.I : (suite)

Référence Pays	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Piel et coll., 2019a France Cohorte AGRICAN	Inclusion à partir de 2005 : 181 842 affiliés ≥ 3 ans à la MSA dans 11 départements français Hommes et Femmes > 18 ans Salariés et exploitants Retraités et actifs Suivi au 31 décembre 2013 95 098 personnes classées par rapport à leurs expositions et analysées 381 cas incidents de tumeurs du SNC (164 gliomes, 134 méningiomes, 83 autres)	Croisement avec des registres de cancer Tumeurs malignes et bénignes de type gliome, méningiome ou autres ¹	21 % des participants exposés à ≥ 1 herbicide ou fongicide carbamate au cours de la vie, dont 45 % par le seul traitement des cultures (± traitement des semences), 33 % par le traitement de cultures et animaux	Application de la matrice PESTIMAT pour estimer l'exposition aux carbamates (oui /non, durée) 14 herbicides de type carbamate (asulame, barbane, chlorbufame, chlorprophame, desmédiophame, phenmédiophame, prophame) ou thiocarbamate (butilate, cycloate, diallate, EPTC, prosulfocarbe, triallate, vernolate) 14 fongicides de type carbamate (diéthofencarbe, iprovallcarbe, propamocarbe) ou dithiocarbamate (cuprèbe, cuprobame, ferbame, mancopper, mancozèbe, manèbe, métirame, propinèbe, thirame, zinèbe, zirame)	Âge, sexe, niveau d'études, tabagisme, alcool	Toutes tumeurs du SNC : Herbicide carbamate : HR = 1,44 [0,94-2,22] Fongicide carbamate : HR = 1,88 [1,27-2,79]* Élévation de risque pour toutes les substances : HR entre 1,13 et 2,45 Augmentation du risque avec la durée pour certaines substances herbicides et pour les fongicides carbamates Gliomes : Chlorprophame et/ou prophame : HR = 2,28 [1,06-4,91]* Propamocarbe : HR = 2,94 [1,09-7,90]* Cuprobame : HR = 2,40 [1,19-7,28]* Dithiocarbamates : HR = 2,16 [1,20-3,87]* Méningiomes : Chlorprophame et/ou prophame : HR = 2,64 [1,02-6,81]* Diallate : HR = 3,65 [1,24-10,71]* Cuprobame : HR = 3,22 [1,42-7,28]*

Tableau 10.1 : (suite)

Référence Pays	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Études cas-témoins						
Carles et coll., 2017 France Étude CERENAT	Cas de ≥ 16 ans inclus entre 2004-06 en Gironde, Calvados, Manche et Hérault 596 cas 1 192 témoins 1 470 personnes incluses dans les analyses (dont 273 cas de gliomes et 217 cas de méningiomes)	Gliomes, méningiomes, neurinomes, lymphomes CIM-03 : C70.0-C70.9 et C72.0-C72.9	<i>CORINE Land cover</i> : Exposition dans un rayon de 500 m : 38 % grandes cultures, 28 % vignes, 1 % arboriculture Recensement agricole : 88 % grandes cultures, 61 % vignes, 35 % arboriculture	Questionnaire standardisé en face à face. Historique des résidences et des professions Géocodage des adresses Croisement avec la base <i>CORINE Land cover</i> (à l'aide d'un système d'information géographique) : grandes cultures, vignes, arboriculture Croisement avec recensements agricoles Prise en compte de la durée de résidence	Niveau d'études, tabagisme, alcool, usage du téléphone portable, usage professionnel de pesticides, usage domestique de pesticides	Pas d'association entre proximité aux terrains agricoles et risque de gliome Des tendances entre exposition définie avec le recensement agricole et le risque de méningiome pour les grandes cultures, vignes et vergers Recensement agricole > 75 ^e percentile et risque de méningiome pour les grandes cultures : OR = 2,3 [1,04-5,10]
Fallahi et coll., 2017 Italie	Service de neurochirurgie de l'hôpital de Pise entre 1990 et 2000 174 cas 522 témoins (pathologie non tumorale)	Méningiomes malins et tumeurs cérébrales malignes CIM 10 : C70.0 ; C71.0-C71.9 Pas d'analyse par type histologique	12 % d'agriculteurs chez les cas et 6 % chez les témoins	Histoire professionnelle : agriculteur oui/non Pas de notion sur le secteur agricole ou sur les tâches réalisées, pas de précision sur les utilisations de pesticides	Race, âge, niveau d'études, lieu de résidence	Agriculteur <i>versus</i> non agriculteur OR = 2,2 [1,2-4,0] ; p = 0,008

Tableau 10.1 : (suite)

Référence Pays	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Salerno et coll., 2016 Italie (Province de Vercelli)	Population résidant pendant 1 année entre 2002-09. Âge 25 à 79 ans Cas : nouveaux cas de cancers (registre hospitalier et certificats de décès, rapports anapath.) (n = 887) Témoins : résidents de la même zone à la même période, même âge (n = 11 491)	Tumeurs du SNC	Zone de riziculture : 26 molécules citées : herbicides amides	Profession d'agriculteur oui/non : données de la sécurité sociale sur la période 1965-2009	Âge, sexe	Agriculteur <i>versus</i> non agriculteur (17 cas de tumeurs du SNC) OR = 2,93 ; p = 0,06
Bhat et coll., 2010 Inde (Cachemire)	Service de neurochirurgie de Srinagar, 2005-08 432 cas de tumeur cérébrale 457 témoins hospitaliers (pathologie non tumorale) + 50 témoins proches (famille) et 50 témoins en population générale dans une région de production fruitière (pommes)	Tumeur cérébrale primitive maligne prouvée histologiquement	Usage rapporté par les auteurs : dithiocarbamates (mancozèbe), dicarboximides (captane), OP (diméthoate, chlorpyrifos), OC (endosulfan) Travail dans les vergers : 90 % des cas <i>versus</i> 26 % des témoins 61 % sont exposés directement (travailleurs) ; 39 % sont exposés indirectement (enfants jouant sur la ferme, eau de boisson contaminée, résidence dans la zone des vergers...)	Recueil d'expositions en agriculture : ouvriers, résidents et enfants Détails sur les tâches et produits utilisés, équipements de protection et pratiques (consommation de fruits non lavés dans les champs), lieu de résidence, origine de l'eau de boisson, aire de jeu des enfants Âge et durée de l'exposition Mesure de l'AChE sérique lors de l'hospitalisation (moyenne de 3 mesures)	Âge, sexe, statut de travailleur agricole, AChE sérique	90 % des cas sont des travailleurs de vergers. Baisse de l'AChE sérique chez seulement 45 % des cas exposés Plus faible proportion de personnes avec une AChE normale parmi les cas exposés aux pesticides que parmi les témoins exposés

AChE : acétylcholinestérase ; CIM 10 : classification internationale des maladies, 10^e révision ; CIM-O-3 : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3^e révision ; EPA : *Environmental Protection Agency (USA)* ; EPTC : S-éthyl-dipropylthiocarbamate ; IMC : indice de masse corporelle ; MSA : Mutualité sociale agricole ; OC : organochlorés ; OP : organophosphorés. ¹ codes CIM-O-3 : 9380/3, 9382/3, 9383/1, 9391/3, 9400/3, 9401/3, 9411/3, 9413/0, 9440/3, 9442/3, 9450/3, 9451/3, 9460/3, 9530/0, 9530/1, 9530/3, 9531/0, 9532/0, 9533/0, 9534/0, 9537/0, 9538/1, 9539/1, 9080/0, 9540/0, 9560/0, 9560/3, 9591/3, 9680/3, 8000/0, 8000/1, 8000/3. Les intervalles de confiance donnés entre parenthèses sont les intervalles de 95 %, sauf si indiqué différemment. * résultat significatif au seuil de 5 %

RÉFÉRENCES

- Un ou plusieurs auteurs sont affiliés à une industrie des phytosanitaires.
- Acquavella J, Olsen G, Cole P, *et al.* Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998 ; 8 : 64-74. •
- Agrawal RC, Shukla Y, Mehrotra NK. Assessment of mutagenic potential of thiram. *Food Chem Toxicol* 1997 ; 35 : 523-5.
- Ali D, Tripathi A, Ali H al, *et al.* ROS-dependent Bax/Bcl2 and caspase 3 pathway-mediated apoptosis induced by zineb in human keratinocyte cells. *Onco Targets Ther* 2018 ; 11 : 489-97.
- Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, *et al.* Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 ; 179 : 1-12.
- Anderson CC, Aivazidis S, Kuzyk CL, *et al.* Acute maneb exposure significantly alters both glycolysis and mitochondrial function in neuroblastoma cells. *Toxicol Sci* 2018 ; 165 : 61-73.
- Ardito G, Bigatti P, Lamberti L. Increased frequencies of sister chromatid exchanges and micronuclei in « in vitro » lymphocyte cultures treated with the fungicides thiram and ziram. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1997 ; 73 : 1-7.
- Astiz M, De Alaniz MJ, Marra CA. The oxidative damage and inflammation caused by pesticides are reverted by lipoic acid in rat brain. *Neurochem Int* 2012 ; 61 : 1231-41.
- Astiz M, De Alaniz MJ, Marra CA. Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. *Ecotoxicol Environ Saf* 2009 ; 72 : 2025-32.
- Aydemir N, Bilaloglu R. The investigation of the genotoxic effects of fenarimol and propamocarb in mouse bone marrow in vivo. *Toxicol Lett* 2004 ; 147 : 73-8.
- Barlow BK, Lee DW, Cory-Slechta DA, *et al.* Modulation of antioxidant defense systems by the environmental pesticide maneb in dopaminergic cells. *Neurotoxicology* 2005 ; 26 : 63-75.
- Bhaskar R, Mishra AK, Mohanty B. Neonatal exposure to endocrine disrupting chemicals impairs learning behaviour by disrupting hippocampal organization in male Swiss albino mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017 ; 121 : 44-52.
- Bhat AR, Wani MA, Kirmani AR, *et al.* Pesticides and brain cancer linked in orchard farmers of Kashmir. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010 ; 31 : 110-20.
- Blair A, Zahm SH, Pearce NE, *et al.* Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992 ; 18 : 209-15.
- Bond GG, Wetterstroem NH, Roush GJ, *et al.* Cause specific mortality among employees engaged in the manufacture, formulation, or packaging of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and related salts. *Br J Ind Med* 1988 ; 45 : 98-105. •
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, *et al.* Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008 ; 113 : 1953-68.

Bonefeld-Jorgensen EC, Grunfeld HT, Gjermansen IM. Effect of pesticides on estrogen receptor transactivation in vitro: a comparison of stable transfected MVLN and transient transfected MCF-7 cells. *Mol Cell Endocrinol* 2005 ; 244 : 20-30.

Brownson RC, Reif JS, Chang JC, *et al.* An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am J Public Health* 1990 ; 80 : 169-72.

Burns C, Bodner K, Swaen G, *et al.* Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011 ; 8 : 3579-90. •

Cao F, Souders CL2, Li P, *et al.* Developmental neurotoxicity of maneb: Notochord defects, mitochondrial dysfunction and hypoactivity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos and larvae. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019 ; 170 : 227-37.

Cao F, Souders Li CL, Perez-Rodriguez V, *et al.* Elucidating conserved Transcriptional networks underlying pesticide exposure and Parkinson's disease: a focus on chemicals of epidemiological relevance. *Front Genet* 2018 ; 9 : 701.

Caporiccio B, Michel R, Tournamille J, *et al.* Effects of protham and chlorprotham on the embryonic development of various vertebrates. *C R Seances Soc Biol Fil* 1981 ; 175 : 811-20.

Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, *et al.* Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population. *Environ Res* 2017 ; 159 : 321-30.

Carreón T, Butler MA, Ruder AM, *et al.* Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 546-51.

Casale GP, Vennerstrom JL, Bavari S, *et al.* Inhibition of interleukin 2 driven proliferation of mouse CTLL2 cells, by selected carbamate and organophosphate insecticides and congeners of carbaryl. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1993 ; 15 : 199-215.

Cheng S-Y, Oh S, Velasco M, *et al.* RTP801 regulates maneb- and mancozeb-induced cytotoxicity via NF-kappaB. *J Biochem Mol Toxicol* 2014 ; 28 : 302-11.

Chen L, Chen X, Chen X, *et al.* Ziram inhibits aromatase activity in human placenta and JEG-3 cell line. *Steroids* 2017 ; 128 : 114-9.

Chou AP, Maidment N, Klintenberg R, *et al.* Ziram causes dopaminergic cell damage by inhibiting E1 ligase of the proteasome. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 34696-703.

Cordier S, Poisson M, Gerin M, *et al.* Gliomas and exposure to wood preservatives. *Br J Ind Med* 1988 ; 45 : 705-9.

Coughlan C, Walker DI, Lohr KM, *et al.* Comparative proteomic analysis of carbonylated proteins from the striatum and cortex of pesticide-treated mice. *Parkinsons Dis* 2015 ; 2015 : 812532.

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 – Tumeurs solides*. Saint-Maurice, France : Santé publique France, 2019 : 372 p., consulté le 20/01/20 :

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/190597/2335082>

- Demers PA, Vaughan TL, Schommer RR. Occupation, socioeconomic status, and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 1991 ; 33 : 1001-6.
- Dennis KE, Valentine WM. Ziram and sodium N,N-dimethyldithiocarbamate inhibit ubiquitin activation through intracellular metal transport and increased oxidative stress in HEK293 cells. *Chem Res Toxicol* 2015 ; 28 : 682-90.
- Dias E, Gomes M, Domingues C, *et al.* Subacute effects of the thiodicarb pesticide on target organs of male Wistar rats: biochemical, histological, and flow cytometry studies. *J Toxicol Environ Health A* 2013 ; 76 : 533-9.
- Dikshith TS, Carrera G, Raizada RB, *et al.* Interaction of hexachlorocyclohexane (HCH) and chlorpropham (CIPC) in male rats. *Toxicol Lett* 1989 ; 45 : 281-8.
- Dolara P, Torricelli F, Antonelli N. Cytogenetic effects on human lymphocytes of a mixture of fifteen pesticides commonly used in Italy. *Mutat Res* 1994 ; 325 : 47-51.
- Dolara P, Vezzani A, Caderni G, *et al.* Genetic toxicity of a mixture of fifteen pesticides commonly found in the Italian diet. *Cell Biol Toxicol* 1993 ; 9 : 333-43.
- Domico LM, Zeevalk GD, Bernard LP, *et al.* Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Neurotoxicology* 2006 ; 27 : 816-25.
- Ekinici C, Tahaoglu AE, d. Yavuz, *et al.* Ultrastructural effects of the propineb on brain of fetuses during rat pregnancy. *Int J Morphol* 2014 ; 32 : 1467-71.
- Eren Y, Erdogmus SF, Akyil D, *et al.* Cytotoxic and genotoxic effects of dioxacarb by human peripheral blood lymphocytes CAs and Allium test. *Cytotechnology* 2015 ; 67 : 1023-30.
- Fallahi P, Foddiss R, Cristaudo A, *et al.* High risk of brain tumors in farmers: a mini-review of the literature, and report of the results of a case control study. *Clin Ter* 2017 ; 168 : e290-e292.
- Figà-Talamanca I, Mearrelli I, Valente P, *et al.* Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993 ; 22 : 579-83.
- Fincham SM, Hanson J, Berkel J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. *Cancer* 1992 ; 69 : 1276-85.
- Forastiere F, Quercia A, Miceli M, *et al.* Cancer among farmers in central Italy. *Scand J Work Environ Health* 1993 ; 19 : 382-9.
- Franekic J, Bratulic N, Pavlica M, *et al.* Genotoxicity of dithiocarbamates and their metabolites. *Mutat Res* 1994 ; 325 : 65-74.
- Fujino C, Tamura Y, Tange S, *et al.* Metabolism of methiocarb and carbaryl by rat and human livers and plasma, and effect on their PXR, CAR and PPARalpha activities. *J Toxicol Sci* 2016 ; 41 : 677-91.
- Fujitani T, Tada Y, Yoneyama M. Chlorpropham-induced splenotoxicity and its recovery in rats. *Food Chem Toxicol* 2004 ; 42 : 1469-77.

- Fujitani T, Tada Y, Noguchi AT, *et al.* Effects of chlorpropham (CIPC) on the hemopoietic system of rats. *Food Chem Toxicol* 2001 ; 39 : 253-9.
- Fujitani T, Tada Y, Fujii A, *et al.* Subchronic toxicity of chlorpropham (CIPC) in ICR mice. *Food Chem Toxicol* 2000 ; 38 : 617-25.
- Fujitani T, Tada Y, Noguchi AT, *et al.* Hemotoxicity of chlorpropham (CIPC) in F344 rats. *Toxicology* 1997 ; 123 : 111-24.
- Garcia SJ, Seidler FJ, Crumpton TL, *et al.* Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets? Macromolecule synthesis, adenylyl cyclase signaling, nuclear transcription factors, and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells. *Brain Res* 2001 ; 891 : 54-68.
- Georgian L, Moraru I, Draghicescu T, *et al.* The effect of low concentrations of carbofuran, choline salt of maleic hydrazine, propham and chlorpropham on sister-chromatid exchanges (sce) frequency in human-lymphocytes invitro. *Mutat Res* 1985 ; 147 : 296.
- Grosicka E, Sadurska B, Szumilo M, *et al.* Effect of glutathione depletion on apoptosis induced by thiram in Chinese hamster fibroblasts. *Int Immunopharmacol* 2005 ; 5 : 1945-56.
- Grosicka-Maciag E, Szumilo M, Czczot H, *et al.* Modulation of antioxidant defense system by the dithiocarbamate fungicides Maneb and Zineb in Chinese hamster V79 cells and the role of N-acetyl-L-cysteine. *Food Chem Toxicol* 2013 ; 60 : 130-4.
- Grosicka-Maciag E, Kurpios-Piec D, Szumilo M, *et al.* Dithiocarbamate fungicide zineb induces oxidative stress and apoptosis in Chinese hamster lung fibroblasts. *Pestic Biochem Physiol* 2012 ; 102 : 95-101.
- Grosicka-Maciag E, Kurpios D, Czczot H, *et al.* Changes in antioxidant defense systems induced by thiram in V79 Chinese hamster fibroblasts. *Toxicol In Vitro* 2008 ; 22 : 28-35.
- Guizzetti M, Pathak S, Giordano G, *et al.* Effect of organophosphorus insecticides and their metabolites on astroglial cell proliferation. *Toxicology* 2005 ; 215 : 182-90.
- Gundemir S, Monteagudo A, Akbar A, *et al.* The complex role of transglutaminase 2 in glioblastoma proliferation. *Neuro-oncology* 2017 ; 19 : 208-18.
- Hakoi K, Cabral R, Hoshiya T, *et al.* Analysis of carcinogenic activity of some pesticides in a medium-term liver bioassay in the rat. *Teratog Carcinog Mutagen* 1992 ; 12 : 269-76.
- Han J, Park M, Kim J-H, *et al.* Increased expression of the testicular estrogen receptor alpha in adult mice exposed to low doses of methiocarb. *J Appl Toxicol* 2009 ; 29 : 446-51.
- Han MS, Shin KJ, Kim YH, *et al.* Thiram and ziram stimulate non-selective cation channel and induce apoptosis in PC12 cells. *Neurotoxicology* 2003 ; 24 : 425-34.
- Harrison Brody A, Chou E, Gray JM, *et al.* Mancozeb-induced behavioral deficits precede structural neural degeneration. *Neurotoxicology* 2013 ; 34 : 74-81.
- Hasegawa R, Cabral R, Hoshiya T, *et al.* Carcinogenic potential of some pesticides in a medium-term multi-organ bioassay in rats. *Int J Cancer* 1993 ; 54 : 489-93.

- Hemavathi E, Rahiman MA. Effect of Ziram, Thiram, and Dithane M-45 on bone marrow cells of mice-assessed by micronucleus test. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996 ; 56 : 190-6.
- Hofmeister MV, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of the pesticides prochloraz and methiocarb on human estrogen receptor alpha and beta mRNA levels analyzed by on-line RT-PCR. *Toxicol In Vitro* 2004 ; 18 : 427-33.
- Hou L, Wang K, Zhang C, *et al.* Complement receptor 3 mediates NADPH oxidase activation and dopaminergic neurodegeneration through a Src-Erk-dependent pathway. *Redox Biol* 2018 ; 14 : 250-60.
- Huff RA, Abou-Donia MB. In vitro effect of chlorpyrifos oxon on muscarinic receptors and adenylate cyclase. *Neurotoxicology* 1995 ; 16 : 281-90.
- Inserm. *Pesticides : Effets sur la santé*. Collection Expertise collective. Paris : Inserm, 2013 : 1001 p.
- Jia Z, Misra HP. Exposure to mixtures of endosulfan and zineb induces apoptotic and necrotic cell death in SH-SY5Y neuroblastoma cells, in vitro. *J Appl Toxicol* 2007a ; 27 : 434-46.
- Jia Z, Misra HP. Reactive oxygen species in in vitro pesticide-induced neuronal cell (SH-SY5Y) cytotoxicity: role of NFkappaB and caspase-3. *Free Radic Biol Med* 2007b ; 42 : 288-98.
- Jin J, Lao AJ, Katsura M, *et al.* Involvement of the sodium-calcium exchanger 3 (NCX3) in ziram-induced calcium dysregulation and toxicity. *Neurotoxicology* 2014 ; 45 : 56-66.
- Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med* 1998 ; 34 : 252-60.
- Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, *et al.* Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 : 524-31.
- Konuk M, Baris A, Liman R, *et al.* A study on the mutagenicity of different types of pesticides by using the Ames/Salmonella/Microsome test system. *Fresenius Environ Bull* 2008 ; 17 : 463-6.
- Kross BC, Burmeister LF, Ogilvie LK, *et al.* Proportionate mortality study of golf course superintendents. *Am. J. Ind. Med.* 1996 ; 29 : 501-6.
- Krug HF, Hamm U, Berndt J. Mechanism of inhibition of cyclo-oxygenase in human blood platelets by carbamate insecticides. *Biochem J* 1988 ; 250 : 103-10.
- Kurpios-Piec D, Grosicka-Maciag E, Wozniak K, *et al.* Thiram activates NF-kappaB and enhances ICAM-1 expression in human microvascular endothelial HMEC-1 cells. *Pestic Biochem Physiol* 2015a ; 118 : 82-9.
- Kurpios-Piec D, Wozniak K, Kowalewski C, *et al.* Thiram modulates pro-inflammatory mediators in RAW 264.7 murine macrophage cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2015b ; 37 : 90-102.

- Kurzatkowski DM, Trombetta LD. Maneb causes pro-oxidant effects in the hippocampus of Nrf2 knockout mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013 ; 36 : 427-36.
- Lee WJ, Colt JS, Heineman EF, *et al.* Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 786-92.
- Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, *et al.* Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004a ; 159 : 373-80.
- Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, *et al.* Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004b ; 96 : 1781-9.
- Lerro CC, Andreotti G, Koutros S, *et al.* Alachlor use and cancer incidence in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110(9) : 950-8.
- Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, *et al.* Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2015 ; 72 : 736-44.
- Li H-X, Meng H-y, Peng X-x, *et al.* A meta-analysis of association between pesticides exposure and glioma risk in adults. *J Craniofac Surg* 2015a ; 26 : 672-3.
- Lim S, Choi H, Park S-S, *et al.* Fenoxycarb promotes adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Entomol Res* 2016 ; 46 : 80-4.
- Li P, Zhu J, Kong Q, *et al.* The ethylene bis-dithiocarbamate fungicide Mancozeb activates voltage-gated KCNQ2 potassium channel. *Toxicol Lett* 2013 ; 219 : 211-7.
- Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Carbamate pesticide-induced apoptosis in human T lymphocytes. *Int J Environ Res Public Health* 2015b ; 12 : 3633-45.
- Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Effect of carbamate pesticides on perforin, granzymes A-B-3/K, and granulysin in human natural killer cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015c ; 28 : 403-10.
- Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Carbamate pesticide-induced apoptosis and necrosis in human natural killer cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014 ; 28 : 23-32.
- Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Mechanism of ziram-induced apoptosis in human T lymphocytes. *Arch Toxicol* 2012 ; 86 : 615-23.
- Li X, Mao B, Dong Y, *et al.* Effects of ziram on rat and human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms. *Chem Res Toxicol* 2016 ; 29 : 398-405.
- Lodovici M, Casalini C, Briani C, *et al.* Oxidative liver DNA damage in rats treated with pesticide mixtures. *Toxicology* 1997 ; 117 : 55-60.
- Lodovici M, Aioli S, Monserrat C, *et al.* Effect of a mixture of 15 commonly used pesticides on DNA levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and xenobiotic metabolizing enzymes in rat liver. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994 ; 13 : 163-8.

Long M, Laier P, Vinggaard AM, *et al.* Effects of currently used pesticides in the AhR-CALUX assay: comparison between the human TV101L and the rat H4IIE cell line. *Toxicology* 2003 ; 194 : 77-93.

Louis LM, Lerro CC, Friesen MC, *et al.* A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. *Environ Health* 2017 ; 16 : 95.

Lulla A, Barnhill L, Bitan G, *et al.* Neurotoxicity of the Parkinson disease-associated pesticide ziram is synuclein-dependent in zebrafish embryos. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 1766-75.

Mack JM, Moura TM, Lanznaster D, *et al.* Intranasal administration of sodium dimethyldithiocarbamate induces motor deficits and dopaminergic dysfunction in mice. *Neurotoxicology* 2018 ; 66 : 107-20.

Magistrini M, Szollosi D. Effects of cold and of isopropyl-N-phenylcarbamate on the second meiotic spindle of mouse oocytes. *Eur J Cell Biol* 1980 ; 22 : 699-707.

Marinovich M, Binaglia M, Viviani B, *et al.* The dithiocarbamate propineb depolymerizes actin and increases acetylcholine release in differentiated PC12 cells. *Toxicol Sci* 2003 ; 72 : 267-8.

Matei A-M, Trombetta LD. Exposure of rat hippocampal astrocytes to Ziram increases oxidative stress. *Toxicol Ind Health* 2016 ; 32 : 579-88.

Michel R, Tournamille J, Caporiccio B, *et al.* Effects of propham and chloroprotham on mitosis in cultured human lymphocytes. Ultrastructural study. *C R Seances Soc Biol Fil* 1980 ; 174 : 176-83.

Miranda Filho AL, Koifman RJ, Koifman S, *et al.* Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study, 1996-2010. *BMC Cancer* 2014 ; 14 : 320.

Miranda-Filho AL, Monteiro GTR, Meyer A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based case-control study, 1996-2005. *Int J Hyg Environ Health* 2012 ; 215 : 496-501.

Montgomery K, Corona C, Frye R, *et al.* Transport of a manganese/zinc ethylenebis-dithiocarbamate fungicide may involve pre-synaptic dopaminergic transporters. *Neurotoxicol Teratol* 2018 ; 68 : 66-71.

Morales P, Leon-Cuevas PS de, Cuevas S. Evidence of the transgenerational reprotoxicity of glyphosate in four generations of drosophila. *Environ Mol Mutagen* 2018 ; 59 : 105.

Morrison HI, Semenciw RM, Morison D, *et al.* Brain cancer and farming in western Canada. *Neuroepidemiology* 1992 ; 11 : 267-76.

Mosesso P, Turchi G, Cinelli S, *et al.* Clastogenic effects of the dithiocarbamate fungicides thiram and ziram in Chinese hamster cell lines cultured in vitro. *Teratog Carcinog Mutagen* 1994 ; 14 : 145-55.

Mrema EJ, Rubino FM, Brambilla G, *et al.* Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology* 2013 ; 307 : 74-88.

- Munoz D, Bonner PLR, Hargreaves AJ. Effects of chlorpyrifos on transglutaminase activity in differentiating rat C6 glioma cells. *Toxicol In Vitro* 2010 ; 24 : 2104-7.
- Muranli FDG, Rasgele PG, Kekecoglu M, *et al.* Potential genotoxicity of acetamiprid and propineb singly or in combination in cultured human peripheral blood lymphocytes by using MN assay. *Fresenius Environmental Bulletin* 2015 ; 24 : 3947-55.
- Musicco M, Sant M, Molinari S, *et al.* A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128 : 778-85.
- Nakagawa Y, Nakajima K, Suzuki T. Biotransformation of chlorpropham (CIPC) in isolated rat hepatocytes and xenoestrogenic activity of CIPC and its metabolites by in vitro assays. *Xenobiotica* 2004a ; 34 : 257-72.
- Nakagawa Y, Nakajima K, Suzuki T. Chlorpropham induces mitochondrial dysfunction in rat hepatocytes. *Toxicology* 2004b ; 200 : 123-33.
- National Toxicology Program. NTP carcinogenesis bioassay of ziram (CAS No. 137-30-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed Study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1983 ; 238 : 1-150.
- Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, *et al.* Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 : 1678-83.
- Negga R, Stuart JA, Machen ML, *et al.* Exposure to glyphosate- and/or Mn/Zn-ethylene-bis-dithiocarbamate-containing pesticides leads to degeneration of gamma-aminobutyric acid and dopamine neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Neurotox Res* 2012 ; 21 : 281-90.
- Orton F, Rosivatz E, Scholze M, *et al.* Competitive androgen receptor antagonism as a factor determining the predictability of cumulative antiandrogenic effects of widely used pesticides. *Environ Health Perspect* 2012 ; 120 : 1578-84.
- Orton F, Lutz I, Kloas W, *et al.* Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: in vitro and in vivo evidence. *Environ Sci Technol* 2009 ; 43 : 2144-50.
- Oskarsson A, Lind B. Increased lead levels in brain after long-term treatment with lead and dithiocarbamate or thiuram derivatives in rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1985 ; 56 : 309-15.
- Oskarsson A. Dithiocarbamate-induced redistribution and increased brain uptake of lead in rats. *Neurotoxicology* 1984 ; 5 : 283-93.
- Overgaard A, Holst K, Mandrup KR, *et al.* The effect of perinatal exposure to ethinyl oestradiol or a mixture of endocrine disrupting pesticides on kisspeptin neurons in the rat hypothalamus. *Neurotoxicology* 2013 ; 37 : 154-62.
- Ozden S, Catalgol B, Gezginici-Oktayoglu S, *et al.* Acute effects of methiocarb on oxidative damage and the protective effects of vitamin E and taurine in the liver and kidney of Wistar rats. *Toxicol Ind Health* 2013 ; 29 : 60-71.
- Ozden S, Alpertunga B. Effects of methiocarb on lipid peroxidation and glutathione level in rat tissues. *Drug Chem Toxicol* 2010 ; 33 : 50-4.

Ozden S, Alpertunga B. Effects of methiocarb on lipid peroxidation in rat tissues. *Toxicol Lett* 2009 ; 189 : S208-S208.

Ozden S, Catalgol B, Gezginici-Oktayoglu S, *et al.* Methiocarb-induced oxidative damage following subacute exposure and the protective effects of vitamin E and taurine in rats. *Food Chem Toxicol* 2009 ; 47 : 1676-84.

Padilla S, Marshall RS, Hunter DL, *et al.* Time course of cholinesterase inhibition in adult rats treated acutely with carbaryl, carbofuran, formetanate, methomyl, methiocarb, oxamyl or propoxur. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 ; 219 : 202-9.

Pena-Contreras Z, Miranda-Contreras L, Morales-Ovalles Y, *et al.* Atrazine and mancozeb induce excitotoxicity and cytotoxicity in primary cultures of mouse cerebellar cortex. *Toxicol Environ Chem* 2016 ; 98 : 959-76.

Piel C, Pouchieu C, Carles C, *et al.* Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN. *Environ Int* 2019a ; 130 : 104876.

Piel C, Pouchieu C, Migault L, *et al.* Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Epidemiol* 2019b ; 48 : 512-26.

Piel C, Pouchieu C, Tual S, *et al.* Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer* 2017 ; 141 : 1771-82.

Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, *et al.* Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000-2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer* 2018a ; 18 : 653.

Pouchieu C, Piel C, Carles C, *et al.* Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol* 2018b ; 47 : 299-310.

Preston-Martin S, Lewis S, Winkelmann R, *et al.* Descriptive epidemiology of primary cancer of the brain, cranial nerves, and cranial meninges in New Zealand, 1948-88. *Cancer Causes Control* 1993 ; 4 : 529-38.

Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, *et al.* Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med* 2007 ; 64 : 509-14.

Rasgele PG. Abnormal sperm morphology in mouse germ cells after short-term exposures to acetamiprid, propineb, and their mixture. *Arh Hig Rada Toksikol* 2014 ; 65 : 47-56.

Rasgele PG, Muranli FDG, Kekecoglu M. Assessment of the genotoxicity of propineb in mice bone marrow cells using micronucleus assay. *Tsitol Genet* 2014 ; 48 : 233-7.

Reif JS, Pearce N, Fraser J. Occupational risks for brain cancer: a New Zealand Cancer Registry-based study. *J Occup Med* 1989 ; 31 : 863-7.

Rodvall Y, Ahlbom A, Spännare B, *et al.* Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med* 1996 ; 53 : 526-32.

Roede JR, Jones DP. Thiol-reactivity of the fungicide maneb. *Redox Biol* 2014 ; 2 : 651-5.

- Roede JR, Hansen JM, Go Y-M, *et al.* Maneb and paraquat-mediated neurotoxicity: involvement of peroxiredoxin/thioredoxin system. *Toxicol Sci* 2011 ; 121 : 368-75.
- Rolandi A, Marinis E de, Caterina M de. Dithiocarbamate pesticides: activity of Propineb in the micronucleus test in mice. *Mutat Res* 1984 ; 135 : 193-7.
- Roux F, Treich I, Fournier E. Different levels of changes induced by the insecticide lindane in cultured C-6 glioma cells. *Toxicology* 1980 ; 17 : 261-4.
- Ruder AM, Carreón T, Butler MA, *et al.* Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol* 2009 ; 169 : 1479-91.
- Ruder AM, Waters MA, Carreón T, *et al.* The Upper Midwest Health Study: a case-control study of primary intracranial gliomas in farm and rural residents. *J Agric Saf Health* 2006 ; 12 : 255-74.
- Ruder AM, Waters MA, Butler MA, *et al.* Gliomas and farm pesticide exposure in men: the Upper Midwest Health Study. *Arch Environ Health* 2004 ; 59 : 650-7.
- Sachana M, Flaskos J, Sidiropoulou E, *et al.* Inhibition of extension outgrowth in differentiating rat C6 glioma cells by chlorpyrifos and chlorpyrifos oxon: effects on microtubule proteins. *Toxicol In Vitro* 2008 ; 22 : 1387-91.
- Salerno C, Carcagni A, Sacco S, *et al.* An Italian population-based case-control study on the association between farming and cancer: Are pesticides a plausible risk factor? *Arch Environ Occup Health* 2016 ; 71 : 147-56.
- Samanic CM, de Roos AJ, Stewart PA, *et al.* Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 976-85.
- Santovito A, Cervella P, Delpero M. Chromosomal aberrations in cultured human lymphocytes treated with the fungicide, Thiram. *Drug Chem Toxicol* 2012 ; 35 : 347-51.
- Satpal, Jain SK, Punia JS. Studies on biochemical changes in subacute thiodicarb toxicity in rats. *Toxicol Int* 2010 ; 17 : 30-2.
- Scarabelli L, Giannoni P, Malfatto C, *et al.* Relationship between poly(ADP-ribose) polymerase activity and DNA damage induced by zinc dithiocarbamates in mouse and rat liver. *Mutat Res* 1993 ; 302 : 1-6.
- Schmuck G, Mihail F. Effects of the carbamates fenoxycarb, propamocarb and propoxur on energy supply, glucose utilization and SH-groups in neurons. *Arch Toxicol* 2004 ; 78 : 330-7. •
- Schmuck G, Ahr H-J, Mihail F, *et al.* Effects of the dithiocarbamate fungicide propineb in primary neuronal cell cultures and skeletal muscle cells of the rat. *Arch Toxicol* 2002 ; 76 : 414-22. •
- Shukla Y, Baqar SM, Mehrotra NK. Carcinogenic and co-carcinogenic studies of thiram on mouse skin. *Food Chem Toxicol* 1996 ; 34 : 283-9.
- Silver SR, Bertke SJ, Hines CJ, *et al.* Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 2630-43.

Singhal NK, Chauhan AK, Jain SK, *et al.* Silymarin- and melatonin-mediated changes in the expression of selected genes in pesticides-induced Parkinsonism. *Mol Cell Biochem* 2013 ; 384 : 47-58.

Skandrani D, Gaubin Y, Vincent C, *et al.* Relationship between toxicity of selected insecticides and expression of stress proteins (HSP, GRP) in cultured human cells: Effects of commercial formulations versus pure active molecules. *Biochim Biophys Acta* 2006 ; 1760 : 95-103.

Soleo L, Defazio G, Scarselli R, *et al.* Toxicity of fungicides containing ethylene-bis-dithiocarbamate in serumless dissociated mesencephalic-striatal primary coculture. *Arch Toxicol* 1996 ; 70 : 678-82.

Soloneski S, Gonzalez M, Piaggio E, *et al.* Effect of the dithiocarbamate pesticide zineb and its commercial formulation azzurro. I. Genotoxic evaluation on cultured human lymphocytes exposed in vitro. *Mutagenesis* 2001 ; 16 : 487-93.

Spirhantzlova P, Groef B de, Nicholson FE, *et al.* Using short-term bioassays to evaluate the endocrine disrupting capacity of the pesticides linuron and fenoxycarb. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2017 ; 200 : 52-8.

Srivastava MK, Raizada RB, Dikshith TSS. Assessment of fetotoxic and teratogenic effect of chlorpropham in albino-rats. *National Academy Science Letters-India* 1992 ; 15 : 131-3.

Su Y, Li H, Chen X, *et al.* Ziram inhibits rat neurosteroidogenic 5alpha-reductase 1 and 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase. *Toxicol Mech Methods* 2018 ; 28 : 38-44.

Takahashi S, Chi XJ, Nomura J, *et al.* A novel method of analyzing environmental chemical mutagens in human cell systems. *Water Sci Technol* 2000 ; 42 : 133-8.

Tanaka T. Reproductive and neurobehavioural toxicity study of chlorpropham in mice. *Food Addit Contam* 1999 ; 16 : 173-80.

Tanaka T, Fujitani T, Takahashi O, *et al.* Developmental toxicity of chlorpropham in mice. *Reprod Toxicol* 1997 ; 11 : 697-701.

Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of chlorpropham administered to mice in the diet. *Toxicol Ind Health* 1997 ; 13 : 715-26.

Tange S, Fujimoto N, Uramaru N, *et al.* In vitro metabolism of methiocarb and carbaryl in rats, and its effect on their estrogenic and antiandrogenic activities. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016 ; 41 : 289-97.

Taylor TR, Whalen MM. Ziram activates mitogen-activated protein kinases and decreases cytolytic protein levels in human natural killer cells. *Toxicol Mech Methods* 2011 ; 21 : 577-84.

Taylor TR, Whalen MM. Effects of ziram on tumor-cell-binding capacity, cell-surface marker expression, and ATP levels of human natural killer cells. *Cell Biol Toxicol* 2009 ; 25 : 447-55.

Taylor TR, Tucker T, Whalen MM. Persistent inhibition of human natural killer cell function by ziram and pentachlorophenol. *Environ Toxicol* 2005 ; 20 : 418-24.

Thiruchelvam M, Richfield EK, Goodman BM, *et al.* Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology* 2002 ; 23 : 621-33.

Thrash B, Uthayathas S, Karuppagounder SS, *et al.* Paraquat and maneb induced neurotoxicity. *Proc West Pharmacol Soc* 2007 ; 50 : 31-42.

Tripathy NK, Dey L, Majhi B, *et al.* Genotoxicity of zineb detected through the somatic and germ-line mosaic assays and the sex-linked recessive-lethal test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1988 ; 206 : 25-31.

Tsang MM, Trombetta LD. The protective role of chelators and antioxidants on mancozeb-induced toxicity in rat hippocampal astrocytes. *Toxicol Ind Health* 2007 ; 23 : 459-70.

Viviani B, Bartesaghi S, Binaglia M, *et al.* Dithiocarbamate propineb induces acetylcholine release through cytoskeletal actin depolymerization in PC12 cells. *Toxicol Lett* 2008 ; 182 : 63-8.

Wang A, Costello S, Cockburn M, *et al.* Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2011 ; 26 : 547-55.

Wang X-F, Li S, Chou AP, *et al.* Inhibitory effects of pesticides on proteasome activity: Implication in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2006 ; 23 : 198-205.

Whalen MM, Loganathan BG, Yamashita N, *et al.* Immunomodulation of human natural killer cell cytotoxic function by triazine and carbamate pesticides. *Chem Biol Interact* 2003 ; 145 : 311-9.

Williams C-A, Lin Y, Maynard A, *et al.* Involvement of NF kappa B in potentiated effect of Mn-containing dithiocarbamates on MPP(+) induced cell death. *Cell Mol Neurobiol* 2013 ; 33 : 815-23.

Wilson S, Dzon L, Reed A, *et al.* Effects of in vitro exposure to low levels of organotin and carbamate pesticides on human natural killer cell cytotoxic function. *Environ Toxicol* 2004 ; 19 : 554-63.

Yiin JH, Ruder AM, Stewart PA, *et al.* The Upper Midwest Health Study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ Health* 2012 ; 11 : 39.

Yi MQ, Liu HX, Shi XY, *et al.* Inhibitory effects of four carbamate insecticides on acetylcholinesterase of male and female *Carassius auratus* in vitro. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2006 ; 143 : 113-6.

Zhang J, Fitsanakis VA, Gu G, *et al.* Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem* 2003 ; 84 : 336-46.

Zhang R, Pan Z, Wang X, *et al.* Short-term propamocarb exposure induces hepatic metabolism disorder associated with gut microbiota dysbiosis in adult male zebrafish. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2019 ; 51 : 88-96.

Zilkah S, Osband ME, McCaffrey R. Effect of inhibitors of plant cell division on mammalian tumor cells in vitro. *Cancer Res* 1981 ; 41 : 1879-83.