

16

Santé respiratoire

L'objet de ce chapitre est de faire un état des lieux sur l'impact de l'exposition aux pesticides sur la santé respiratoire et plus précisément la fonction ventilatoire, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la bronchite chronique et les symptômes respiratoires associés à l'asthme ou la BPCO. La pathologie tumorale pulmonaire est traitée dans un autre chapitre, dans la partie « Communications » en fin d'ouvrage.

Introduction : la santé respiratoire

La fonction ventilatoire

La fonction respiratoire (respiration) assurée par l'appareil respiratoire, sert à approvisionner l'organisme en oxygène pour répondre aux besoins des organes qui en consomment pour leur activité. La respiration est associée à deux fonctions : la ventilation et l'échange des gaz entre l'air et le sang au niveau des alvéoles pulmonaires. La ventilation correspond aux mouvements d'inspiration et d'expiration. La spirométrie, l'examen le plus utilisé pour mesurer objectivement la fonction ventilatoire est centrale dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de certaines maladies, notamment les maladies obstructives chroniques telles que l'asthme et la BPCO. Cet examen permet de mesurer les volumes pulmonaires et les débits bronchiques des individus. Il consiste à réaliser des manœuvres respiratoires, dont certaines forcées, à travers un embout buccal relié à un spiromètre (dispositif de mesure des volumes et débits). Plus les voies aériennes sont obstruées, plus le débit d'air expiré est faible.

Une spirométrie permet de tracer les courbes débits-volumes (figure 16.1) à partir desquelles différents paramètres sont mesurés, et en particulier :

- CVF : capacité vitale forcée, qui mesure le volume pulmonaire mobilisable ;
- VEMS : volume expiratoire maximal seconde, qui mesure le volume d'air

expiré en une seconde. C'est un indicateur de la sévérité de l'obstruction bronchique ;

- DEP : débit expiratoire de pointe qui représente le débit maximum atteint lors d'une manœuvre d'expiration forcée ;
- DEM_{25-75} : débit expiratoire maximal médian entre 25 % et 75 % de la CVF. C'est un marqueur de l'obstruction des petites voies aériennes ;
- VEMS/CVF : rapport de Tiffeneau. Un patient sain expire environ 80 % de sa CVF pendant la première seconde. Chez un patient avec une obstruction bronchique, ce rapport est en dessous de 70 %.

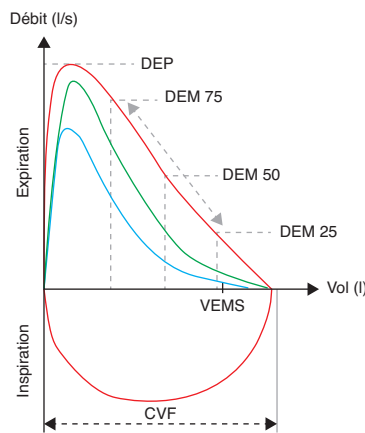


Figure 16.1 : Courbes débit-volume normales (rouges) et dans le cas d'un trouble ventilatoire obstructif léger (verte) ou sévère (bleue)

Les résultats, tant pour les volumes que les débits, sont souvent exprimés en pourcentage par rapport à une personne en bonne santé, du même âge, sexe et taille que le sujet. Une spirométrie avec mesure de la réponse aux bronchodilatateurs (BD) est requise pour le diagnostic de la BPCO et de l'asthme, et est parfois réalisée dans les études épidémiologiques. La comparaison des mesures pré- et post-bronchodilatation permet d'évaluer la réversibilité de l'obstruction. Dans l'asthme, l'obstruction est le plus souvent partiellement ou totalement réversible, alors que dans la BPCO, l'obstruction est définie par le rapport VEMS/CVF qui reste abaissé ($< 0,7$) même après administration de BD.

L'asthme, les sifflements

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants. Les études internationales, ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in*

Childhood) conduite chez les enfants et adolescents (ISAAC, 1998) et ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) conduite chez les adultes (ECRHS, 1996), ont mis en évidence des contrastes importants de la prévalence de symptômes d'asthme ou de l'asthme entre zones géographiques. La prévalence des sifflements dans les 12 derniers mois, variait selon les pays de 2,1 % à 32,2 % chez les 13-14 ans et de 4,1 % à 32,1 % chez les 6-7 ans. Chez les adultes âgés de 20-44 ans, la prévalence de l'asthme diagnostiqué par un médecin variait de 2,0 % à Tartu en Estonie à 11,9 % à Melbourne en Australie dans l'étude ECRHS. En France, l'enquête nationale de santé en milieu scolaire effectuée en 2012-2013 auprès d'environ 20 000 élèves, montrait que 11,0 % des enfants scolarisés en grande section de maternelle avaient déjà eu de l'asthme et 11,8 % avaient eu des sifflements au cours des 12 derniers mois (Delmas et coll., 2017). Au niveau mondial, l'asthme se positionne au 11^e rang pour les années de vie avec de l'incapacité (GBD, 2016) et entraîne des coûts sociaux et économiques considérables (Gibson et coll., 2013). La prévalence de l'asthme a augmenté de façon importante au cours de ces dernières décennies, et en particulier entre le début des années 1970 et 1990, avec une prévalence qui a doublé dans certains pays (Upton et coll., 2000). Les données internationales du *Global Burden of Disease* montrent une augmentation de 12,6 % (IC 95 % [9,0-16,4]) de la prévalence de l'asthme sur la période la plus récente, entre 1990-2015, avec de fortes variations géographiques selon un indice sociodémographique : une augmentation de 95 % était estimée dans les pays avec le plus faible indice et inversement une diminution de 13,8 % était observée dans les pays avec le plus fort indice (Soriano et coll., 2017). Cette augmentation résulte principalement de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale puisque, sur la base des prévalences standardisées sur l'âge, une diminution globale de 17,7 % (IC 95 % [15,1-19,9]) de la prévalence de l'asthme était estimée.

Plus qu'une maladie, l'asthme est un syndrome respiratoire qui se manifeste par des crises de durées et d'intensités variables, pendant lesquelles le patient présente une difficulté à respirer, une respiration sifflante, de la toux, et une sensation d'oppression thoracique. Cette difficulté respiratoire est réversible ; elle disparaît à la fin de la crise, soit spontanément soit sous l'effet d'un traitement. Au centre de la problématique de l'asthme, se trouvent une hyperréactivité et une inflammation bronchique : les bronches des asthmatiques répondent de façon exagérée à divers stimuli, conduisant à une inflammation chronique des bronches avec notamment une réponse anormale des muscles lisses respiratoires conduisant au bronchospasme. Le diamètre des bronches est alors réduit rendant l'expiration difficile (on parle d'obstruction bronchique expiratoire). Les stimuli responsables de l'hyperréactivité

bronchique peuvent être non spécifiques, comme le froid et l'effort physique, ou spécifiques comme les allergènes. Dans les asthmes allergiques, qui représentent plus des deux tiers des asthmes de l'enfant et la moitié chez l'adulte, les bronches réagissent de façon disproportionnée à certains allergènes (de pollens, acariens, chat...). Les asthmes allergiques, caractérisés par la présence d'IgE spécifiques, présentent comme anomalie initiale une réaction immunitaire de type Th2 (production de cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 par un sous-type de lymphocytes T « *helper* » ou régulateur) relayée par des boucles de régulation amplificatrices activant d'autres cellules de l'immunité : cellules résidentes (cellules dendritiques et mastocytes) et circulantes (lymphocytes T, polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et basophiles). Les asthmes allergiques appartiennent aux « maladies allergiques », qui représentent un spectre de troubles allergiques allant de ceux qui affectent la peau (eczéma atopique), les conjonctives (conjonctivite) à ceux qui affectent les voies respiratoires supérieures (rhinite) et inférieures (asthme). Ces maladies allergiques sont indiscutablement associées (multi-morbidités allergiques). La multi-morbidité dans l'asthme ne se limite pas aux maladies allergiques, en particulier chez l'adulte où elle peut inclure des troubles cardio-métaboliques et de la santé mentale (dépression) par exemple.

L'asthme est une maladie chronique dont les premières manifestations surviennent le plus souvent chez l'enfant (mais pas seulement), et contrairement à la plupart des maladies chroniques qui s'aggravent au cours du temps, l'évolution de l'asthme au long cours est plus difficilement prévisible ; l'asthme peut rester stable, s'aggraver, s'améliorer ou « disparaître » puis réapparaître tout au long de la vie. L'asthme ne se guérit pas, mais pour la plupart des asthmatiques, les symptômes peuvent être contrôlés par une prise en charge adaptée qui repose sur des traitements de fond, des anti-inflammatoires bronchiques, et des traitements de crise, des bronchodilatateurs. Les agents bronchodilatateurs sont des β_2 -mimétiques de courte (terbutaline) ou de longue durée (salmétérol, formotérol) parfois associés à des anticholinergiques avec un mode d'action complémentaire de celui des β_2 -mimétiques. Les agents anti-inflammatoires sont des corticoïdes inhalés (béclométhasone, budésonide...) ou systémiques pour traiter les crises et exacerbations ou dans le cas d'asthme sévère non stabilisé, ainsi que des anti-leucotriènes seuls ou en complément des corticoïdes. D'autre part, une action de contrôle de l'environnement est proposée, notamment l'éviction des allergènes auxquels le patient est allergique. Néanmoins, certains patients asthmatiques présentent au cours du temps un déclin progressif, accéléré et irréversible de leur fonction ventilatoire malgré un traitement. Un épaississement progressif de la paroi bronchique dû à un processus de remodelage tissulaire est possible et est à l'origine d'altérations fonctionnelles

respiratoires fixées. Il existe donc des formes d'asthme sévère, présentes chez 10 % des individus asthmatiques, et qui ont des retentissements importants sur la qualité de vie et la morbidité des patients et peuvent mettre en jeu leur pronostic vital.

Dans un contexte épidémiologique, l'approche par questionnaire est un outil privilégié pour identifier les individus asthmatiques. Une revue souligne une large variabilité de la définition de l'asthme dans les études épidémiologiques récentes, qui impacte l'estimation de la prévalence de l'asthme (Sá-Sousa et coll., 2014). Les questions relatives à l'asthme (« avez-vous déjà eu de l'asthme ? ») ou au diagnostic d'asthme par un médecin (« un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez de l'asthme ? ») montrent une très bonne spécificité ($\geq 94\%$), associée à une moindre sensibilité (36 %-68 % selon la définition utilisée pour le *gold standard*) (Torén et coll., 1993). En ce qui concerne les symptômes respiratoires, la présence de sifflements dans la poitrine au cours des 12 derniers mois est fortement prédictive de l'asthme (diagnostic clinique ou déclaré), avec une sensibilité $\geq 63\%$ et une spécificité $\geq 82\%$.

L'asthme et les maladies allergiques ont une composante génétique (de nombreux variants génétiques ont été identifiés dans la susceptibilité à la maladie : *CHI3L1*, *DENND1B*, *RAD50-IL13*, *HLA-DQ*, *IL33*, *ORMDL3-GSDMB*, *TSLP*...) mais leur recrudescence rapide dans les pays développés souligne l'impact majeur de l'environnement au sens large. Si le rôle de l'environnement dans le déclenchement des crises est indiscutable, la mise en évidence du rôle de facteurs environnementaux dans l'étiologie de la maladie est plus complexe. Néanmoins, plusieurs types de facteurs environnementaux, protecteurs (vie à la ferme, contact avec des agents infectieux dans la petite enfance...) ou nocifs (tabac, pollution de l'air, certaines expositions professionnelles...) ont été mis en cause dans le développement de l'asthme.

La bronchite chronique et la BPCO

La définition de la bronchite chronique est clinique. Elle définit un sujet qui tousse et expectore (crache) trois mois par an et au cours d'au moins deux années consécutives. Ces symptômes résultent d'une inflammation chronique et diffuse des voies respiratoires. En épidémiologie, la bronchite chronique est définie par questionnaire.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), qui est définie selon les dernières recommandations internationales par l'existence

concomitante de symptômes respiratoires et d'un trouble ventilatoire obstructif, est une maladie pulmonaire méconnue par le grand public et sous-diagnostiquée, bien qu'elle ne soit pas rare et qu'elle engage le pronostic vital. Selon le *Global Burden of Disease*, la BPCO touche 251 millions de personnes dans le monde et est la troisième cause de mortalité dans le monde (Lozano et coll., 2012 ; GBD, 2017). En France, on estime que la prévalence de la BPCO atteint 5 à 10 % de la population des plus de 45 ans (soit 2,5 à 3,5 millions de personnes) (Fuhrman et Delmas, 2010). Au niveau mondial, la prévalence de la BPCO a augmenté de 44,2 % (IC 95 % [41,7-46,6]) entre 1990 et 2015, une augmentation particulièrement marquée dans les pays avec un indice sociodémographique moyen, alors que la prévalence standardisée selon l'âge a diminué de 14,7 % (IC 95 % [13,5-15,9]) (Soriano et coll., 2017).

La maladie se développe lentement et se manifeste par des signes non spécifiques en général à partir de 40-50 ans : essoufflement (dyspnée), toux chronique, expectoration. La maladie demeure longtemps peu symptomatique : la dyspnée apparaît lorsque la fonction respiratoire est déjà très altérée. Les patients atteints de BPCO présentent des exacerbations, période d'aggravation aiguë des symptômes, responsables de l'altération de la qualité de vie voire de l'hospitalisation ou encore du décès. Selon les données récentes françaises (2014-2015), la BPCO était mentionnée comme cause de décès pour plus de 18 000 décès par an, et le nombre de jours d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO se situait entre 100 000 et 150 000 selon l'indicateur utilisé⁶². Au-delà du retentissement sur les individus, la BPCO représente un coût important pour la société : le plan BPCO 2005-2010 du ministère de la Santé l'estimait à 3,5 milliards d'euros par an, soit 3,5 % de l'ensemble des dépenses de santé. À ces dépenses de santé, s'ajoutent les coûts indirects liés à la baisse de productivité des sujets encore en activité. La BPCO est souvent associée à d'autres maladies chroniques (maladies cardio-vasculaires, maladies métaboliques...).

La BPCO est caractérisée par une inflammation neutrophilique avec activation directe des cellules épithéliales et des macrophages alvéolaires, associée à un rétrécissement progressif et une obstruction permanente des voies aériennes. Les alvéoles pulmonaires, qui permettent les échanges gazeux lors de la respiration, sont progressivement détruites (emphysème). La BPCO ne se guérit pas, mais sa prise en charge permet de ralentir son évolution et de limiter certains symptômes.

62. Santé publique France. Broncho-pneumopathie chronique obstructive et insuffisance respiratoire chronique. [Internet] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique/donnees/#tabs> (consulté le 10/02/2021).

Dans un contexte épidémiologique, la BPCO définie par l'auto-déclaration d'un diagnostic de BPCO (incluant ou non un diagnostic d'emphysème et/ou de bronchite chronique) a une faible sensibilité (0,11-0,13) en raison de l'importance du sous-diagnostic, et une spécificité très élevée ($> 0,95$) (Torén et coll., 2017). Le diagnostic de BPCO auto-déclaré est donc peu approprié pour définir la prévalence de la maladie, mais cette définition reste opérationnelle dans le contexte d'études étiologiques dans lesquelles il est préférable de disposer de définition de la maladie avec une grande spécificité. Quand les données de spirométrie avec test de réversibilité (post broncho-dilatation) sont disponibles, la définition de la BPCO repose sur un ratio fixe VEMS/CVF post-BD $< 0,7$ ou, pour éviter un sur-diagnostic de la BPCO chez les plus âgés, par un ratio $<$ limite inférieure à la normale – définie selon l'âge, la taille et le sexe du sujet.

Le tabac est le principal facteur de risque de la BPCO puisque 80 % des cas sont attribuables au tabagisme actif ou passif. Néanmoins d'autres facteurs environnementaux ont été identifiés tels que la pollution de l'air, les expositions professionnelles à certaines substances chimiques (poussière de charbon, silice, expositions aux poussières organiques...) ou sont suspectés, tels que l'exposition aux pesticides. Il existe aussi une composante génétique dans le développement de la BPCO. À travers les études pangénomiques (*Genome-Wide Association Studies*), plus de 20 loci génétiques ont été associés de façon convaincante avec le risque de BPCO ; par exemple des gènes impliqués dans les mécanismes de réparation (*FAM13A*, *HHIP*), ou la régulation de l'inflammation (*AGER*) (Ragland et coll., 2019).

Données épidémiologiques

L'association entre l'exposition aux pesticides et l'asthme, la BPCO ou des paramètres de fonction respiratoire a été étudiée en milieu professionnel, et dans une moindre mesure en population générale.

Exposition professionnelle

L'impact de la vie à la ferme sur la santé respiratoire, et en particulier l'asthme, peut paraître controversé. D'une part, l'environnement de la ferme est source d'exposition à divers facteurs environnementaux, tels que poussières, moisissures, animaux, agents infectieux, pesticides et autres produits chimiques, qui ont été identifiés ou sont suspectés de favoriser les symptômes respiratoires et/ou le développement de maladies respiratoires (*American Thoracic Society*, 1998). D'autre part, des observations épidémiologiques

montrent que l'exposition précoce à un environnement fermier est un facteur protecteur, et en particulier vis-à-vis du développement de l'asthme allergique (Braun-Fahrlander et coll., 1999 ; von Mutius, 2007). Une méta-analyse suggère une forte hétérogénéité de cet effet protecteur selon les études (Genuneit, 2012). Cette hétérogénéité pourrait résulter de différents types d'environnement fermier, comme le suggèrent les résultats d'analyses dans la cohorte AGRICAN, avec une tendance à un effet protecteur pour les fermes avec bétail, mais au contraire une tendance délétère lors de la culture de la vigne, de fruits et de légumes (Baldi et coll., 2014). Selon la théorie hygiéniste, cet effet protecteur résulterait de l'exposition précoce aux infections et aux composantes microbiennes qui permettrait une maturation du système immunitaire et préviendrait ainsi le développement de maladies allergiques. L'impact de l'exposition précoce de la vie à la ferme est rarement pris en compte dans les études sur l'exposition professionnelle aux pesticides en milieu agricole sur la santé respiratoire.

Une revue de la littérature publiée en 2015 a rassemblé 41 études publiées jusqu'en décembre 2013 portant sur le rôle possible des expositions professionnelles aux pesticides sur les symptômes et maladies respiratoires (asthme, BPCO, bronchite chronique) (Mamane et coll., 2015a). Dans la majorité de ces études épidémiologiques, on observe des associations statistiquement significatives entre l'exposition professionnelle aux pesticides et un risque augmenté de symptômes ou maladies respiratoires, mais avec une forte hétérogénéité tant au niveau de l'évaluation de l'exposition que de la définition de l'évènement de santé. Cette revue conclut que l'exposition professionnelle aux pesticides présente un risque pour la santé respiratoire mais souligne la nécessité d'études supplémentaires, notamment des études de cohortes avec une caractérisation approfondie des expositions afin de documenter les relations dose-réponse et les expositions spécifiques aux pesticides et avec des mesures objectives de la santé respiratoire, en particulier des mesures de spirométrie pour évaluer l'obstruction bronchique. Une autre revue de la littérature publiée en 2014 ciblait l'impact de l'exposition aux pesticides, professionnelle ou environnementale, sur le développement des maladies obstructives chroniques (asthme, BPCO) et des sifflements respiratoires (Doust et coll., 2014). Parmi 42 études initialement identifiées, 23 études qui concernaient principalement les expositions professionnelles étaient retenues selon certains critères de qualité (définis par *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN)⁶³. Les auteurs concluaient à un impact possible de l'exposition aux pesticides sur l'asthme et les sifflements et bien que quelques études aient indiqué des associations avec la bronchite ou la BPCO, le niveau de preuve était considéré plus faible pour la BPCO que pour l'asthme.

Depuis la publication de ces revues de la littérature, 28 articles portant sur l'association entre l'exposition aux pesticides en milieu professionnel et la santé respiratoire sont parus dans la littérature (tableau 16.I, voir en fin de ce chapitre) : 14 études basées sur des cohortes prospectives (principalement d'Europe et d'Amérique du Nord), 7 études de type exposés-non exposés (principalement d'Asie, d'Afrique ou du Moyen-Orient), 7 études transversales (principalement d'Afrique et d'Amérique du Sud) et une méta-analyse. Les principaux résultats de ces articles récents sont présentés ci-dessous (pour les articles publiés avant 2013, se référer aux revues antérieures, Mamane et coll., 2015a).

Méta-analyse

Une revue systématique de la littérature sur l'impact de l'exposition professionnelle aux pesticides sur le risque de BPCO (défini par les données de spirométrie) ou de bronchite chronique (défini par questionnaire) suivie d'une méta-analyse a été publiée (Pourhassan et coll., 2019). La méta-analyse basée sur 9 cohortes, représentant plus de 100 000 participants (entre 300 et 50 000 participants par cohorte) conclut à un impact significatif de l'exposition aux pesticides sur le risque de BPCO ou de bronchite chronique (OR = 1,33 ; IC 95 % [1,21-1,47]), les OR associés à la BPCO seule et la bronchite chronique seule étaient 1,44 [1,14-1,81]) et 1,27 [1,23-1,31], respectivement (figure 16.2). L'étude n'indiquait pas de biais de publication (selon le graphique en entonnoir et la valeur p du test de Egger = 0,16).

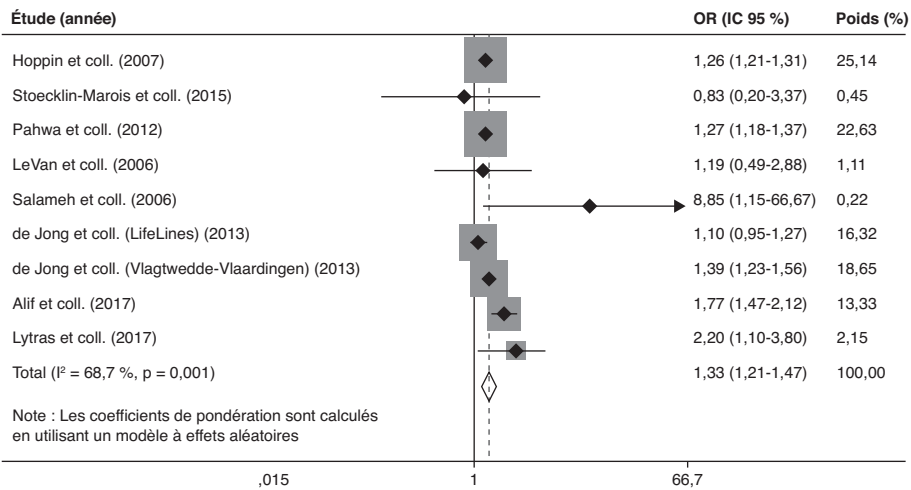


Figure 16.2 : Associations entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de BPCO ou bronchite chronique : résultat d'une méta-analyse (d'après Pourhassan et coll., 2019)
(Figure traduite de l'anglais)

Études de cohortes

Parmi les 14 études récentes conduites au sein de cohortes, on en distingue 6 menées en population générale et 8 en population agricole.

Les 6 études qui reposent sur des cohortes en population générale ont principalement été conduites en Europe et ont évalué l'exposition chronique aux pesticides de façon non spécifique par une matrice emploi-exposition, principalement la matrice *ALOHA plus* qui permet une estimation semi-quantitative (pas d'exposition, faible niveau d'exposition et haut niveau d'exposition) à de grandes catégories de nuisances potentiellement à risque pour la santé respiratoire, y compris les pesticides en distinguant 2 sous-catégories, les herbicides et les insecticides. Ces études, qui portaient sur différents paramètres de santé (niveau ou déclin de la fonction respiratoire, obstruction bronchique, prévalence ou incidence de symptômes respiratoires, incidence de BPCO) et ajustaient sur plusieurs facteurs d'ajustement incluant le tabagisme, ont toutes rapporté des associations statistiquement significatives dans le sens d'un effet délétère de l'exposition aux pesticides. Sur plus de 2 500 adultes suivis sur une période de 25 ans (soit plus de 12 000 observations), de Jong et coll. ont mis en évidence un déclin accéléré du VEMS (- 5 ml/an [- 8,0 ; - 2,1]) et du rapport VEMS/CVF (- 0,09 %/an [- 0,15 ; - 0,03]) avec une exposition élevée aux pesticides (nombre de sujets exposés = 298). Ces analyses ont été ajustées sur différents facteurs de confusion incluant la consommation de tabac (paquets-années), le niveau de fonction respiratoire à l'entrée dans l'étude et les expositions professionnelles aux poussières/gaz/fumée (De Jong et coll., 2014a). Les auteurs montraient que cette association était particulièrement observée chez les fumeurs. Dans une cohorte prospective hollandaise de presque 12 000 participants, l'exposition forte aux herbicides et aux insecticides était associée à un niveau de VEMS abaissé (- 204 ml [- 350 ; - 58] et - 109 ml [- 197 ; - 21], respectivement) (De Jong et coll., 2014c). De plus, une exposition forte aux herbicides était associée à un rapport VEMS/CVF diminué et à l'obstruction bronchique définie par $VEMS/CVF < 0,7$, et d'autant plus lorsque l'obstruction bronchique était modérée à sévère (définie par $VEMS < 80\%$ prédit, $OR = 3,6 [1,3 ; 9,9]$). De façon intéressante, l'association entre l'exposition aux herbicides et l'obstruction bronchique modérée à sévère était retrouvée dans une seconde cohorte, bien que de plus faible amplitude ($OR = 1,7 [1,0-2,7]$). Sur la base des données de 237 sujets recrutés entre 10-15 ans en 1964 dans la cohorte WHEASE (Royaume-Uni) et suivis pendant 50 ans, l'exposition aux bio-cides et fongicides était associée à une fonction ventilatoire altérée (niveau du VEMS diminué et déclin du VEMS accéléré) et aux sifflements qui ont débuté à l'âge adulte (Tagiyeva et coll., 2016). L'étude mettait en évidence

des relations dose-réponse avec l'intensité de l'exposition évaluée à partir du niveau et de la durée de l'exposition. Le suivi sur près de 40 ans de 1 335 enfants recrutés en 1968 dans la cohorte australienne TAHS montre que l'exposition aux pesticides était associée à un risque augmenté d'obstruction chronique statistiquement significatif (définie dans cette étude par le VEMS/CVF post-BD $< 0,7$), à la bronchite chronique et à la dyspnée avec des RR estimés entre 1,7 et 1,9 selon l'évènement de santé. Des associations du même ordre de grandeur étaient observées avec l'exposition aux herbicides et aux insecticides séparément, et des associations significatives étaient observées en considérant l'exposition cumulée sur l'ensemble de l'histoire professionnelle (Alif et coll., 2017). Plus récemment, deux analyses longitudinales basées sur la cohorte européenne ECRHS, l'une ciblant l'incidence de la BPCO (Lytras et coll., 2018) et l'autre l'incidence de la bronchite chronique (Lytras et coll., 2019) ont été publiées. L'incidence de la BPCO ($n = 96$, définie par le rapport VEMS/CVF post-BD $<$ limite inférieure de la normale, parmi 3 343 adultes suivis pendant 20 ans), était significativement augmentée avec l'exposition aux pesticides (RR = 2,2 [1,1-3,8]) et aux insecticides (RR = 2,3 [1,1-4,2]) ; des associations du même ordre de grandeur mais non statistiquement significatives étaient observées avec l'exposition aux herbicides et aux fongicides. L'incidence de la bronchite chronique dans cette cohorte n'était pas associée à l'exposition aux pesticides, ni aux différentes sous-catégories herbicides, insecticides et fongicides dans l'ensemble de la population, mais l'analyse conduite séparément chez les hommes et les femmes identifiait des associations positives et significatives chez les femmes avec des RR de l'ordre de 2 pour l'exposition aux insecticides et fongicides.

Les 8 études qui portent sur des cohortes d'agriculteurs, reposent principalement sur 3 cohortes : la cohorte *Agricultural Health Study* (AHS) aux États-Unis, une cohorte de céréaliers de l'Alberta et la cohorte française AGRICAN. Pour 6 de ces 8 études, les analyses ont été conduites de façon transversale, ne prenant pas en compte la dimension longitudinale de l'impact des pesticides sur la santé respiratoire, ce qui limite l'interprétation des associations mises en évidence. Sur un échantillon aléatoire (10 %) de la cohorte AGRICAN, représentant plus de 14 000 hommes et femmes travaillant en agriculture, la prévalence de la bronchite chronique était augmentée (OR = 1,3 [1,1-1,6]) avec la culture de pommes de terre (une culture particulièrement consommatrice de fongicides) avec une relation dose-réponse en considérant la durée et la taille de l'exploitation (Tual et coll., 2013). Dans cette étude, parmi les producteurs de pommes de terre, l'utilisation de pesticides était significativement associée à un risque augmenté de bronchite chronique. Une étude récente dans la cohorte AHS a mis en évidence un risque augmenté des symptômes de bronchite chronique (avec

ou sans diagnostic de BPCO associé) avec l'utilisation d'insecticides sur la dernière année et avec 9 des 18 insecticides étudiés (diazinon, malathion, coumaphos, dichlorvos, carbaryl, pyréthrine, perméthrine, lindane, parathion) (Rinsky et coll., 2019). En revanche, une autre étude américaine portant sur 702 agriculteurs et agricultrices n'observait pas d'association statistiquement significative entre l'utilisation de pesticides au cours des 12 derniers mois et la bronchite chronique, ni avec l'asthme et les sifflements persistants, et les OR étaient < 1 (Stoecklin-Marois et coll., 2015).

La cohorte AGRICAN montrait une augmentation du risque d'asthme allergique (l'allergie étant définie par le rhume des foins ou l'eczéma) chez les utilisateurs de pesticides sur vignes (OR = 1,3 ; IC 95 % [1,0-1,8]), prairies (OR = 1,3 ; IC 95 % [1,0-1,8]), et vergers (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,0-2,4]), des cultures dans lesquelles les pesticides, et en particulier les fongicides, sont largement utilisés, et chez les personnes rapportant une intoxication aiguë par un pesticide (OR = 2,0 ; IC 95 % [1,4-2,7]) (Baldi et coll., 2014). Ces observations sont en accord avec les résultats plus anciens de la cohorte AHS, qui indiquaient que l'utilisation de pesticides était plus fortement associée avec l'asthme allergique comparativement à l'asthme non allergique (Hoppin et coll., 2008 ; Hoppin et coll., 2009). De plus, une analyse récente sur la cohorte AHS a mis en évidence des associations significatives entre 19 pesticides (parmi 78) et les sifflements allergiques, et entre 21 pesticides et les sifflements non allergiques, avec des risques souvent plus forts pour les sifflements allergiques (Hoppin et coll., 2017) (tableau 16.II, voir en fin de ce chapitre). Dans une autre cohorte de 2 426 céréaliers de l'Alberta, le diagnostic d'asthme rapporté par auto-questionnaire était augmenté avec le nombre d'années d'utilisation de composés phénoxy (OR = 1,3 [0,7-2,5], 2,5 [1,2-5,1], et 3,2 [1,5-6,6] pour une exposition courte, moyenne et longue respectivement), et l'étude ne mettait pas en évidence d'association avec les autres familles de pesticides étudiées (organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates) (Cherry et coll., 2018). Cette association était retrouvée avec un autre phénotype d'asthme qui s'appuyait sur les symptômes respiratoires et les données médico-administratives, mais contrairement aux observations des études précédentes, dans cette étude l'association était plus forte avec l'asthme non allergique.

Deux études basées sur des effectifs limités (< 100 personnes) portaient sur les effets à court/moyen terme des pesticides sur la santé respiratoire en comparant des paramètres de la santé respiratoire mesurés à 2 points dans le temps, correspondant à des usages différents des pesticides. Une étude brésilienne a procédé à une comparaison de la santé respiratoire pendant et hors saison des récoltes chez 82 familles d'agriculteurs. Cette étude n'a pas montré de

différence sur les valeurs spirométriques entre ces 2 périodes, mais pendant la saison des récoltes des symptômes respiratoires nocturnes étaient plus souvent rapportés et l'activité des cholinestérases (mesurées par le dosage des AChE et BChE qui diminuent avec l'exposition aux pesticides organophosphorés) était diminuée avec certains indicateurs d'exposition aiguë et chronique (Buralli et coll., 2018). Une étude thaïlandaise ayant suivi ce type d'approche en comparant les données de fonction respiratoire à 2 mois d'intervalle chez 58 hommes, avant et après la saison de pulvérisation de pesticides, a observé une diminution statistiquement significative du VEMS, de la CVF et du débit de pointe sur la période de suivi (Sapbamrer et coll., 2019).

En résumé, les études de cohortes récentes, à la fois en population générale et en milieu agricole, apportent des résultats supplémentaires pour suggérer que l'exposition professionnelle chronique aux pesticides présente un risque pour la santé respiratoire. Plus spécifiquement, des études en population générale qui ont intégré une dimension longitudinale, avec l'étude de l'impact des pesticides sur l'incidence de symptômes ou maladies respiratoires et l'étude du déclin de la fonction respiratoire, et des études chez des agriculteurs qui ont ciblé des pesticides spécifiques avec en particulier la cohorte AHS ont permis de renforcer l'hypothèse du rôle des pesticides sur la santé respiratoire. Une méta-analyse publiée en 2019 conclut à un risque significativement augmenté de BPCO/bronchite chronique avec l'exposition professionnelle aux pesticides.

Études exposés-non exposés et études transversales

Sept études récentes comparant des personnes exposées de manière chronique *via* leur profession (agriculteurs, ouvriers agricoles, détaillants de pesticides) à des personnes non exposées ont été conduites sur des échantillons souvent de taille limitée (seules 3 études incluaient plus de 200 personnes exposées) principalement en Afrique, au Moyen-Orient et en Asie. Ces études portaient sur les symptômes respiratoires rapportés par questionnaires, des paramètres spirométriques ou la mesure du FeNO (fraction expirée du monoxyde d'azote, reflétant l'inflammation bronchique). L'exposition était déterminée soit par une comparaison des groupes exposés/non exposés ou selon les différents postes chez les ouvriers agricoles, soit par des dosages biologiques (dosage des cholinestérases dans le sang, des métabolites urinaires du chlorpyrifos, des dialkylphosphates et des pyréthrinoïdes). La plupart des études ont conclu à une altération de la santé respiratoire associée à l'exposition aux pesticides (Fareed et coll., 2013 ; Callahan et coll., 2014 ; Ndlovu et coll., 2014 ; Hanssen et coll., 2015 ; Negatu et coll., 2017 ; Jalilian et coll., 2018) et une étude n'identifiait pas de différences (Mwanga et coll., 2016).

Sept études transversales récentes conduites exclusivement chez des agriculteurs ou des personnes travaillant dans des serres ont évalué l'impact de l'utilisation de pesticides, estimée par questionnaires ou par des dosages biologiques (dosages urinaires de métabolites des pesticides organochlorés, des pyréthrinoides et du paraquat), sur la prévalence de symptômes respiratoires, d'asthme ou sur des paramètres spirométriques. Trois de ces études incluaient entre 200 et 300 personnes, tandis que les autres incluaient plus de 1 000 personnes. Quatre des cinq études qui reposaient exclusivement sur une estimation de l'exposition aux pesticides ont conclu à un effet sur la santé respiratoire, et plus particulièrement sur les symptômes respiratoires (toux chronique, expectoration chronique, essoufflement, sifflements) (Desalu et coll., 2014 ; Fiori et coll., 2015 ; Negatu et coll., 2017), la prévalence de l'asthme (Liu et coll., 2019), et une fonction ventilatoire abaissée (Negatu et coll., 2017). L'étude de Patel et coll. portant sur plus de 11 000 exploitants agricoles a montré un risque d'asthme actif augmenté avec l'utilisation de pesticides, d'herbicides et d'insecticides mais aucune association n'était retrouvée avec des matières actives spécifiques, à l'exception d'une association proche du seuil de la signification pour le glyphosate (OR = 1,3 [0,97-1,8]) (Patel et coll., 2018). Dans une étude portant sur 300 maraîchers au Ghana, le risque de symptômes respiratoires était augmenté avec le nombre d'heures par jour d'utilisation de fumigants, d'insecticides et de fongicides et avec les dosages urinaires de métabolites de pesticides organochlorés (β -HCH, heptachlore et endosulfan sulfate) et l'étude n'identifiait pas d'association avec les dosages urinaires des métabolites des pyréthrinoides (Quansah et coll., 2016). Dans une étude récente sur 217 agriculteurs de Colombie qui ciblait principalement l'exposition au paraquat, l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 0,8) était associée à l'exposition combinée paraquat-méthamidophos et la prévalence de l'asthme était associée à l'exposition chronique au paraquat (évaluée par les niveaux urinaires et le nombre de mois d'exposition) (Diaz-Criollo et coll., 2019). Dans cette étude, aucune association n'était observée avec la dyspnée. Enfin, dans une étude en Chine sur 1 366 individus qui travaillaient dans des serres, les pathologies et symptômes respiratoires n'étaient pas associés à l'utilisation de pesticides sauf peut-être avec l'utilisation mixte de spray (manuelle et machine) mais l'association rapportée reposait sur peu de sujets exposés (n = 24) (Li et coll., 2019).

En résumé, les résultats des études récentes de type exposés/non exposés et transversales convergent avec les résultats des études de cohortes pour indiquer un lien entre l'exposition chronique professionnelle aux pesticides et la santé respiratoire. Étonnamment, à notre connaissance une seule étude a évalué l'impact d'une exposition professionnelle aiguë ou chronique aux pesticides sur le déclenchement d'exacerbations chez des personnes avec de

l'asthme (Henneberger et coll., 2014) et aucune étude chez des patients avec une BPCO. L'étude transversale sur 926 agriculteurs avec un asthme actif dans la cohorte AHS (Henneberger et coll., 2014) identifiait une association inverse avec l'utilisation de 2 herbicides (glyphosate, OR = 0,5 [0,3-0,8] et paraquat, OR = 0,3 [0,1-0,9]) suggérant un possible biais du travailleur en bonne santé (les asthmatiques sujets à des exacerbations pourraient éviter les expositions qui déclenchent les symptômes). Dans cette étude, l'analyse stratifiée sur l'allergie, identifiait une association positive cette fois avec un herbicide (pendiméthaline, OR = 2,1 [1,1-4,1]) et un insecticide (aldicarbe, OR = 10,2 [1,9-55]) parmi les individus allergiques mais elle était menée sur un petit échantillon. Les données de la littérature ne permettent donc pas de conclure sur l'impact d'une exposition professionnelle aux pesticides sur le risque d'exacerbation ou d'aggravation de l'asthme ou de la BPCO.

Exposition environnementale

Une revue de la littérature parue en 2015 a rassemblé 20 études publiées jusqu'en décembre 2013 portant sur le rôle possible des expositions environnementales aux pesticides sur les symptômes et maladies respiratoires (asthme, BPCO, bronchite chronique), 14 conduites chez des enfants et 6 chez des adultes (Mamane et coll., 2015b). Parmi les 14 études chez les enfants, qui reposent principalement sur des cohortes mères-enfants ou des cohortes d'enfants, trois n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition pré- ou post-natale aux pesticides et la santé respiratoire de l'enfant. Cinq des huit études qui reposaient sur des dosages biologiques pour évaluer l'exposition ont mis en évidence des associations entre l'exposition au DDE, plus particulièrement l'exposition prénatale au DDE, et la prévalence de l'asthme ou des sifflements et une étude identifiait une association entre la perméthrine (un pyréthrianoïde) dans l'air intérieur pendant la grossesse et les sifflements de l'enfant. La plupart des études (quatre sur six) qui n'ont pas mesuré les pesticides pour évaluer l'exposition ont mis en évidence des associations significatives avec la prévalence de l'asthme ou des sifflements chez les enfants. Les six études chez les adultes reposaient sur des schémas d'étude différents (étude rétrospective suite à un programme d'éradication de moustiques, étude exposés/non exposés, étude transversale, étude de cohorte) et la moitié des études n'identifiaient pas d'association significative. Les auteurs de cette revue concluaient à la nécessité d'études supplémentaires pour évaluer le rôle de l'exposition environnementale aux pesticides sur la santé respiratoire des enfants et des adultes.

Depuis la publication de cette revue, 14 articles ont étudié l'association entre l'exposition environnementale aux pesticides et la santé respiratoire (tableau 16.III, voir en fin de ce chapitre) : 12 études basées sur des cohortes prospectives (principalement en Europe ou aux États-Unis), une étude cas-témoins (Chine), et une étude transversale (Canada). La plupart des études portaient sur des populations d'enfants et l'exposition était évaluée par des biomarqueurs dans 9 études : pesticides organochlorés (DDE, DDT, DDD, 3 HCH, heptachlore) dans le sang du cordon (Gascon et coll., 2014) ou le sérum (Perla et coll., 2015 ; Hansen et coll., 2016 ; Meng et coll., 2016 ; Balte et coll., 2017 ; Abellan et coll., 2019), métabolites urinaires des dialkylphosphates (DAP) (Perla et coll., 2015 ; Raanan et coll., 2015 ; Raanan et coll., 2016), ou dosages urinaires reflétant l'exposition aux fongicides dithiocarbamates (éthylène thiourée) (Raherison et coll., 2019), par l'utilisation de système d'information géographique dans deux études (Raanan et coll., 2017 ; Gunier et coll., 2018), et par la concentration de 56 pesticides dans l'air ambiant dans une étude (Raherison et coll., 2019). Les principaux résultats de ces articles récents sont présentés ci-dessous (pour les articles publiés avant 2013, se référer à la revue précédemment publiée de Mamane et coll., 2015b).

Au sujet des pesticides organochlorés, une méta-analyse conduite à partir des données de 10 cohortes de naissance (programme ENRIECO), regroupant au total 4 608 couples mères-enfants, identifiait une association à la limite du seuil de la signification entre l'exposition prénatale au DDE et la prévalence de bronchite et ou de sifflements à 18 mois (RR = 1,03 [1,00-1,07] pour un doublement de l'exposition), et une relation dose-réponse était observée (Gascon et coll., 2014). Mais l'étude ne mettait pas en évidence d'association avec les sifflements, au cours de la vie, rapportés aux 4 ans de l'enfant. Une étude récente sur 2 308 paires mères-enfants dans la cohorte INMA suggère qu'une concentration augmentée de p,p'-DDE chez la mère pendant la grossesse est associée à un VEMS et une CVF abaissés à 4 et 7 ans, mais l'étude ne mettait pas en évidence de relation dose-réponse et à 7 ans, les associations étaient particulièrement observées pour les niveaux d'exposition médians (Abellan et coll., 2019). Les résultats de 3 autres études récentes qui ont évalué l'exposition post-natale au DDE sont soit négatifs soit positifs mais nécessitent d'être interprétés avec prudence du fait de la qualité des études. La cohorte NHANES sur 940 enfants âgés d'au moins 12 ans ne mettait pas en évidence d'association statistiquement significative avec l'asthme ou les sifflements, bien qu'une tendance ait été observée avec les sifflements (Perla et coll., 2015). Une cohorte allemande sur 344 enfants vus entre 1 et 3 fois à 8 ans, 9 ans et 10 ans (971 observations), n'observait pas d'association dans l'analyse transversale, et les analyses prenant en

compte le caractère longitudinal de l'étude n'indiquaient pas d'effet direct de l'exposition sur la fonction respiratoire (Balte et coll., 2017). Une étude sur 620 cas asthmatiques et 218 témoins, pour lesquels les biomarqueurs ont été mesurés sur des pools de 5 cas et de 2 témoins afin de minimiser les coûts de dosages, indiquait une association positive avec le p,p'-DDE. Cette étude montrait aussi une association positive avec α -hexachlorocyclohexane, mais pas d'association avec l'heptachlore (Meng et coll., 2016). Chez l'adulte, une étude transversale canadienne sur 1 696 individus a observé une association statistiquement significative entre p,p'-DDT et p,p'-DDE et un VEMS ou une CVF diminué (Ye et coll., 2017).

Pour ce qui est des organophosphorés, les cohortes américaines CHAMACOS et NHANES ont évalué l'association entre les principaux métabolites urinaires des DAP et la santé respiratoire des enfants. L'étude sur 2 777 enfants de 6 ans et plus suivis dans la cohorte NHANES n'a pas mis en évidence d'association entre la somme de la concentration de 6 métabolites des DAP (diméthylphosphate (DMP), diéthylphosphate (DEP), diméthylthiophosphate (DMTP), diéthylthiophosphate (DETP), diméthyl-dithiophosphate (DMDTP), diéthyl-dithiophosphate (DEDTP)) et l'asthme ou les sifflements (Perla et coll., 2015). L'absence d'association statistique peut résulter de l'absence d'effet de ces expositions, mais possiblement aussi d'une faible puissance statistique de l'étude compte tenu de l'erreur de mesure sur l'exposition associée à la demi-vie courte de ces métabolites. Dans ce contexte, un seul dosage urinaire est insuffisant pour refléter précisément l'exposition chronique. Dans la cohorte CHAMACOS, les six métabolites urinaires des DAP ont été mesurés 2 fois pendant la grossesse (à 13 puis 26 semaines de gestation en moyenne) puis 5 fois chez l'enfant entre 6 mois et 5 ans pour 359 couples mères-enfants. La présence de symptômes respiratoires ou d'un traitement pour l'asthme sur les 12 derniers mois, déclarée à 5 ou 7 ans, était non significativement augmentée avec une concentration plus élevée des DAP et plus spécifiquement des DE pendant la grossesse, et l'association était significative en considérant uniquement les dosages effectués pendant la seconde moitié de grossesse (OR = 1,77 [1,06-2,95] pour une augmentation d'un facteur 10 de la concentration des métabolites DAP) (Raanan et coll., 2015). Pour ce même phénotype et pour la toux induite par l'exercice, des associations de forte magnitude étaient observées avec l'exposition post-natale (OR = 2,53 [1,32-4,86] et 5,40 [2,10-19,91] respectivement, pour une augmentation d'un facteur 10 de la concentration des métabolites DAP). Une autre étude qui portait sur les données spirométriques disponibles pour 279 enfants à 7 ans n'identifiait pas d'association avec les concentrations prénatales aux métabolites de DAP, mais montrait qu'une concentration post-natale aux métabolites des DAP était significativement associée à un VEMS et une CVF significativement diminués (Raanan et coll., 2016).

En parallèle de ces dosages urinaires pour évaluer l'exposition aux pesticides, la cohorte NHANES dispose d'estimations géographiques de l'utilisation de pesticides spécifiques à proximité du domicile des enfants grâce aux données du *California Pesticide Use Report*. Une première étude centrée sur l'impact potentiel du soufre élémentaire utilisé en agriculture montrait qu'une augmentation de la quantité de soufre élémentaire utilisée dans les 12 derniers mois dans un rayon de 1 km autour du domicile de l'enfant était associée à la présence de symptômes respiratoires, à l'utilisation de traitement pour l'asthme et à une fonction ventilatoire abaissée (VEMS, CVF et DEM₂₅₋₇₅) à 7 ans (Raanan et coll., 2017). Une seconde étude ciblait l'utilisation agricole de bromure de méthyle, chloropicrine, métham sodium et 1,3-dichloropropène par fumigation autour du domicile des enfants et explorait différentes fenêtres d'exposition (grossesse, 0-7 ans, 12 derniers mois). Dans cette étude, aucune association n'était observée avec les symptômes respiratoires à 7 ans, et inversement à l'hypothèse testée, l'exposition prénatale au bromure de méthyle et à la chloropicrine était associée à un VEMS et un DEM₂₅₋₇₅ augmenté (Gunier et coll., 2018).

Une étude française en milieu viticole ne mettait pas en évidence d'association entre un index d'exposition cumulatif calculé à partir des mesures dans l'air de 56 pesticides et différents paramètres de santé respiratoire (diagnostic d'asthme, symptômes d'asthme, score de symptômes d'asthme plus rhinite, débit de pointe et VEMS) recueillis à l'issue de deux semaines de mesures chez 282 enfants âgés de 3 à 10 ans (Raheison et coll., 2019). En revanche une concentration urinaire d'éthylène thiourée (biomarqueur d'une exposition au fongicide dithiocarbamates) augmentée était associée à un score de symptômes d'asthme et rhinite plus élevé.

Une étude sur une population d'adultes a été conduite sur 559 habitants de Séoul qui ont eu jusqu'à 3 visites à environ 1 an d'intervalle, au cours desquelles une spirométrie et les dosages urinaires d'un métabolite des pyréthri-noïdes (3-BPA) ont été réalisés (Kim et coll., 2019). Après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels, des associations transversales significatives étaient observées avec un niveau abaissé du VEMS, de la CVF et du DEM₂₅₋₇₅, mais l'analyse longitudinale ne mettait pas en évidence d'association avec l'évolution de la fonction respiratoire.

Seules 2 études ont tenté d'évaluer l'impact de l'exposition aux pesticides sur des caractéristiques de l'asthme au sein d'une population d'asthmatiques. Une étude sur 620 cas asthmatiques, pour lesquels les biomarqueurs d'exposition aux pesticides organochlorés ont été mesurés sur des « pools » d'échantillons de sang de 5 cas afin de minimiser les coûts de dosages, ne montrait pas d'association avec la sévérité de l'asthme (définie par 10 crises d'asthme

ou plus au cours de la dernière année ou un antécédent de crise d'asthme aiguë) (Meng et coll., 2016). Une seconde étude sur 16 enfants asthmatiques suivis à intervalle régulier de 6 jours pendant 4 mois identifiait une association positive entre des métabolites urinaires des dialkylphosphates et le dosage urinaire des leucotriènes E4, un marqueur d'inflammation bronchique, mais l'étude n'incluait pas d'information sur les symptômes respiratoires ou la fonction ventilatoire (Benka-Coker et coll., 2019).

En résumé, les études récentes sur l'impact de l'exposition environnementale aux pesticides sur la santé respiratoire apportent des éléments suggérant un rôle de ce facteur environnemental sur les sifflements et l'asthme chez les enfants, mais les données chez l'adulte restent particulièrement limitées. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur le rôle de l'exposition environnementale aux pesticides sur des caractéristiques de la maladie (fréquence des exacerbations ou crises, évolution, sévérité) chez les personnes atteintes d'asthme ou de BPCO.

La synthèse de l'ensemble des résultats est présentée dans le tableau 16.IV (voir en fin de ce chapitre) pour les expositions aux pesticides sans distinction des substances actives. Il reste difficile d'identifier précisément les substances associées à une altération de la santé respiratoire. Cependant, principalement sur la base de l'ensemble des résultats sur la santé respiratoire de l'AHS, la plus large étude à avoir évalué les expositions spécifiques sur différents paramètres de la santé respiratoire (tableau 16.II, voir en fin de ce chapitre), une liste de 17 produits qui présentent un lien possible avec des symptômes respiratoires, la fonction ventilatoire, l'asthme ou la BPCO ont été retenus, dont 11 insecticides et 6 herbicides (tableau 16.V, voir en fin de ce chapitre).

Données toxicologiques

Afin de mieux cerner l'implication potentielle des 17 pesticides évoqués d'après la synthèse des données épidémiologiques (tableau 16.V, voir en fin de ce chapitre), une recherche a été conduite sur les mécanismes pouvant contribuer au développement des pathologies respiratoires induites par ces substances actives. La plupart sont aujourd'hui interdites d'utilisation en France (14/17) mais une majorité d'entre elles sont persistantes dans l'environnement ; 3 pesticides sont actuellement autorisés pour un emploi en agriculture ou élevage (tableau 16.VI, voir en fin de ce chapitre). La liste des pesticides a été élargie à 7 autres substances sur une base moins restrictive à partir des classifications, de données provenant de la médecine du travail et d'indication faible dans les études épidémiologiques : 3 insecticides

(carbofuran, cyfluthrine, cyperméthrine), 1 herbicide (pendiméthaline) et 3 fongicides (captafol, chlorothalonil, fluaziname). Des études de cas ont rapporté le développement d'un asthme professionnel chez des travailleurs exposés à ces trois fongicides (Royce et coll., 1993 ; Draper et coll., 2003) (tableau 16.VII, voir en fin de ce chapitre).

L'agence européenne Echa procède au classement des produits chimiques, dont les pesticides, selon le règlement CLP⁶⁴ (*Classification Labelling and Packaging*). La classification « irritant des voies respiratoires » (H335) est rapportée pour les pesticides suivants : cyperméthrine, paraquat, 2,4-D, 2,4,5-T et chlorothalonil. En sélectionnant la classe des « irritants cutanés » (H315), « sensibilisants cutanés » (H317) et/ou « irritants des voies respiratoires » (H335) sur la base de données de l'Echa (guide CLP), une grande majorité des pesticides sélectionnés sont déclarés irritants ou sensibilisants (tableaux 16.VI et VII, voir en fin de ce chapitre).

Sur la base de la liste des 17 pesticides suspectés pour affecter la santé respiratoire d'après les résultats épidémiologiques, élargie à 7 autres, quels sont les mécanismes physiopathologiques qui peuvent être évoqués pour expliquer la pathogénicité ?

Mécanismes généraux de toxicité

Avant d'aborder les résultats obtenus sur des systèmes biologiques *in vivo* ou *in vitro*, quelques observations et limitations des données sont à prendre en compte.

Certains pesticides sont connus pour leurs effets pulmonaires lors d'une intoxication aiguë à forte dose. Ainsi i) les organophosphorés et carbamates inhibiteurs de l'acétylcholinestérase provoquent un syndrome muscarinique et nicotinique avec une insuffisance pulmonaire contribuant au tableau clinique de l'intoxication ; ii) le paraquat après ingestion *per os* est distribué en particulier vers le parenchyme pulmonaire induisant une fibrose retardée suite à une réaction inflammatoire. Cependant, dans le cadre des effets potentiels des pesticides sur la santé pulmonaire, les doses d'exposition sont plus faibles que celles relevées en toxicité aiguë, la durée d'exposition est longue et les pathologies relèvent d'une atteinte chronique du poumon. Il est donc discutable d'extrapoler des mécanismes décrits à forte dose à ceux qui participent à un développement pathologique à faible dose.

En conséquence, les publications utilisant des doses sub-toxiques et les

expositions sub-chroniques ou chroniques ont été retenues. Si les doses d'exposition sont généralement fortes pour l'expérimentation chez les rongeurs, en revanche les écotoxicologues exposent les poissons ou autres organismes marins à des doses retrouvées dans l'environnement. Pour identifier des mécanismes en toxicologie chronique pulmonaire induite par les 17 pesticides, la recherche des articles scientifiques a été orientée vers des mécanismes potentiellement partagés tels que le stress oxydant et les systèmes de défense, les dysfonctionnements de la mitochondrie et l'immunotoxicité.

Les mécanismes généraux tels que les processus inflammatoires et l'immunomodulation seront discutés sur la base de résultats provenant de divers modèles, puis la toxicité pulmonaire sera illustrée avec quelques-uns des pesticides identifiés en épidémiologie et enfin quelques pesticides non retenus jusqu'à présent seront évoqués quant à leur potentielle toxicité pulmonaire chez l'être humain.

Stress oxydatif

Parmi les facteurs physiopathologiques conduisant au développement de l'asthme ou de la BPCO, l'induction d'un stress oxydant associé à une réaction inflammatoire pourrait représenter un mécanisme commun aux pesticides identifiés en épidémiologie.

Pour évaluer l'induction d'un stress oxydant, la détermination et la quantification de marqueurs cellulaires ou tissulaires reposent sur :

- la caractérisation d'espèces réactives de l'oxygène ($O_2^{\bullet -}$, H_2O_2 , $\bullet OH$...), qui sont des produits secondaires du métabolisme (respiration mitochondriale, catabolisme des bases puriques, synthèse des prostaglandines, métabolisme des xénobiotiques) ou produits de réactions enzymatiques spécifiques de types cellulaires (NADPH oxydases, NO synthases, myéloperoxydases). Cette caractérisation peut être délicate car ces espèces réagissent très rapidement avec plusieurs types de cibles cellulaires ;
- l'évaluation de modifications d'activité des systèmes de défense enzymatique (superoxyde dismutase-SOD, glutathion peroxydase-GPx, glutathion réductase-GR, système thiorédoxine, hème oxygénase-HO) ou non enzymatique de nature protéique (céruléoplasmine, métallothionéines...) ou non protéique (glutathion-GSH, acide lipoïque...) ;
- l'oxydation des macromolécules et dérivés : lipides (*low density lipoprotein*-LDL), acides gras polyinsaturés oxydés et produits de décomposition (malondialdéhyde-MDA, 4HNE ou de réduction : isoprostanes...), ou protéines cibles (inhibition de caspases, induction de métalloprotéinases, régulation de facteurs de transcription tels que le *nuclear factor-kappa B* -NFkB, le *nuclear*

factor erythroid-2-related factor 2-NrF2...), ou ADN (cassures, formation d'adduits comme la 8 OH-déoxyguanosine...) ;

- suivi et quantification de marqueurs de l'inflammation (TNF α , IL18, ICAM-1, MCP-1, HNE...).

Comme la majorité de l'information épidémiologique est obtenue sur la base de la cohorte AHS, des pesticides potentiellement délétères pour la santé respiratoire peuvent ne pas être recensés car les pesticides utilisés aux États-Unis sont pour partie différents de ceux utilisés en France et en Europe. Par exemple, les fongicides qui sont peu représentés dans les données nord-américaines, sont très utilisés en agriculture en France. Une interrogation bibliographique croisant les mécanismes physiopathologiques décrits pour l'asthme et la BPCO avec les mécanismes toxicologiques des pesticides a conduit à l'identification de 6 autres pesticides d'intérêt (mancozèbe, méthoxychlore, deltaméthrine, indoxacarbe, imidaclopride, fipronil) plus le butoxyde de pipéronyle (PBO ; *piperonyl butoxide*), un agent ajouté dans les formulations commerciales, qui potentialise les effets de certains pesticides par inhibition du métabolisme. Ces pesticides n'ont pas été identifiés par les données épidémiologiques mais sont discutés au vu de leur propriété d'immunomodulation (tableau 16.VIII, voir en fin de ce chapitre).

Des effets pro-oxydants, mitotoxiques, ou immunomodulateurs de l'ensemble de ces pesticides sont décrits sur des systèmes expérimentaux *in vivo* ou *in vitro* en condition d'exposition sub-létale (tableau 16.IX, voir en fin de ce chapitre). L'induction d'un stress oxydatif caractérisé par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et/ou de l'oxydation de macromolécules et/ou la régulation des systèmes de défense est retrouvée pour les 30 pesticides plus le PBO. Bien que les modèles *in vivo* ou *in vitro* ne ciblent pas directement une toxicité pulmonaire, ces résultats indiquent un potentiel effet pro-inflammatoire au niveau pulmonaire qui dépend en outre de la voie d'exposition, des doses utilisées et du temps d'exposition.

Mitotoxicité

Un dysfonctionnement mitochondrial est observé pour des organophosphorés, carbamates, organochlorés, pyréthrinoïdes ainsi que quelques autres pesticides (tableau 16.IX, voir en fin de ce chapitre). Les expérimentations chez les rongeurs sont conduites sur la base d'une analyse de la neurotoxicité et l'extrapolation au parenchyme pulmonaire doit être vérifiée. Le modèle *C. elegans* dans une expérimentation de neurotoxicité montre un effet sur le fonctionnement mitochondrial avec production de ROS suite à une exposition au glyphosate (Bailey et coll., 2018). De même, le fluaziname provoque

un effet de découplage de la chaîne respiratoire chez le poisson zèbre (Wang et coll., 2018). Cependant si ces modèles *in vivo* sont informatifs sur les mécanismes de toxicité, l'extrapolation au système pulmonaire mérite des compléments expérimentaux en ciblant les mitochondries du parenchyme pulmonaire.

Immunomodulation

Les pesticides peuvent exercer un effet immunomodulateur correspondant soit à :

- une immunosuppression avec pour conséquence une augmentation de susceptibilité aux maladies, par exemple en potentialisant les effets d'allergènes qui jouent un rôle clé dans le développement des allergies du système respiratoire ;
- une immunostimulation avec pour conséquence le développement potentiel d'une allergie ou d'un effet d'auto-immunité.

Dans le cas des pathologies respiratoires, la conduite d'expérimentations est réalisée sur des modèles cellulaires *in vitro*, ou *in vivo* en incluant parfois une analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (BAL).

Les pesticides peuvent interférer *in vitro* ou *in vivo* avec la réponse immunitaire incluant des effets sur la production d'anticorps, la prolifération des cellules T, l'altération du profil de cytokines, l'inhibition d'activité des cellules *natural killer* (NK), des *lymphokine-activated killer* (LAK) et des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) (Corsini et coll., 2013).

Dans la liste des pesticides (tableau 16.V, voir en fin de ce chapitre), les organophosphorés sont décrits depuis une vingtaine d'années comme des agents susceptibles d'interférence avec le système immunitaire conduisant à un effet immunotoxique reposant sur des réseaux de régulation à la fois cholinergique et non cholinergique (Galloway et Handy, 2003). L'immunotoxicité résultant de l'action de carbamates et des organophosphorés reposerait non exclusivement sur les mécanismes suivants :

- inhibition de la voie d'exocytose des cellules NK, LAK et CTL ;
- inhibition de la voie Fas/FasL des cellules NK, LAK et CTL ;
- induction d'apoptose des cellules immunitaires, conséquence d'une inhibition d'estérases ou de la production d'un stress oxydatif (Galloway et Handy, 2003).

Les organochlorés, comme le DDT, l'heptachlore, et le chlorothalonil mais aussi d'autres substances de cette famille, présentent un effet immuno-

stimulant ou -déresseur (Corsini et coll., 2013). Des agriculteurs exposés au DDT ont été suivis et la concentration plasmatique de DDE est corrélée à une diminution de concentration d'IgG (Cooper Glinda et coll., 2004). Les concentrations plasmatiques de pentachlorophénol (PCP), hexachlorocyclohexane (HCH), polychlorobiphényles (PCB) et hexachlorobenzène (HCB) ont été déterminées chez des agriculteurs exposés ainsi que celles de marqueurs immunitaires. Les résultats indiquent que l'exposition aux PCP, HCB ou HCH est associée à des anomalies du système immunitaire mais de faible intensité (Daniel et coll., 2001). Par exemple pour une exposition d'agriculteurs au HCB, il est retrouvé à long terme une suppression de la production d'IFN- γ (Daniel et coll., 2001). Une autre étude montre une augmentation des concentrations d'IgG et IgM chez des agriculteurs exposés au HCB (Queiroz et coll., 1998). Une analyse *in vitro* d'un effet immunomodulateur sur des cellules NK humaines induit par 11 organochlorés et dérivés a conclu à un effet inhibiteur sur les fonctions des cellules NK, le PCP correspondant à l'agent le plus efficace. En outre, ces composés exercent un effet immunomodulateur sur d'autres cellules mononucléées, cellules T et B ainsi que sur des monocytes (Reed et coll., 2004).

Le chlorothalonil active le processus inflammatoire caractérisé par une augmentation de la prolifération de cellules RAW 264.7 et la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α , et IFN- γ (Weis et coll., 2019).

Mécanismes épigénétiques

Les mécanismes proposés pour rendre compte des pathologies chroniques induites par une exposition aux pesticides sont le stress oxydatif, la perturbation endocrinienne, le dysfonctionnement mitochondrial et l'immunomodulation. Mais, il existe aussi vraisemblablement des modifications épigénétiques comme suggéré par des études toxicologiques et épidémiologiques. En effet, la méthylation des îlots CpG de l'ADN est altérée pour des cellules *in vitro* exposées à des pesticides (Zhang et coll., 2012). Une cohorte néerlandaise en population générale a montré que l'exposition professionnelle à des pesticides est associée à un profil de méthylation différent en particulier pour le sous-groupe des patients avec une obstruction bronchique (van der Plaats et coll., 2018). L'analyse de la méthylation de l'ADN a été réalisée sur des prélèvements sanguins de patients et sur les 21 sites CpG différenciellement méthylés, 20 d'entre eux étaient associés à une forte dose d'exposition. Parmi les gènes identifiés sur la base de ces 20 CpG, certains sont connus comme associés à la physiopathologie pulmonaire tels que : *ALLC*, *PTPRN2*, *LRRC3B* et *PAX2*.

Exemple de pesticides et mécanismes spécifiques impliqués dans la toxicité pulmonaire

Les familles de pesticides identifiées dans les études épidémiologiques appartiennent essentiellement aux organophosphorés, carbamates, organochlorés, pyréthriinoïdes et aux bipyridiles.

Organophosphorés et carbamates

Des études de cas suggèrent que l'exposition aiguë ou chronique aux pesticides organophosphorés serait associée à des pathologies respiratoires incluant l'asthme, avec notamment une hyperréactivité des voies respiratoires et une respiration sifflante (Bryant, 1985 ; Deschamps et coll., 1994). L'abondante littérature sur la toxicité des organophosphorés rapporte les effets observés en toxicité aiguë à forte dose à la fois lors d'une approche médicale d'un traitement du toxidrome induit par ces insecticides mais aussi par utilisation de ces molécules en tant que gaz de combat. Une explication des effets toxiques pulmonaires des organophosphorés repose sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE, EC 3.1.1.7), enzyme de dégradation de l'acétylcholine (ACh) ciblée par des organophosphorés et carbamates (Senthilselvan et coll., 1992). L'inhibition de l'AChE provoque une augmentation d'ACh responsable d'une sur-stimulation cholinergique dans le système nerveux mais aussi au niveau des tissus périphériques conduisant potentiellement à une détresse respiratoire. Le système cholinergique présente une variété importante d'acteurs, qu'il convient de rappeler.

- ***Liaison de l'acétylcholine (ACh) à des récepteurs muscariniques et nicotiniques***

Le système cholinergique en rapport avec l'acétylcholine, peut être différencié entre système neuronal et non neuronal. L'ACh est le neurotransmetteur classique du système nerveux parasymphatique au niveau de la transmission ganglionnaire et des jonctions effectrices, mais est aussi synthétisée et relarguée par une grande variété de cellules non neuronales. Deux classes de récepteurs, les récepteurs muscariniques et nicotiniques, sont de potentielles cibles de l'ACh.

Cinq types de récepteurs muscariniques à l'ACh ont été identifiés : M1, M2, M3, M4 et M5 (Eglen, 2006). Au niveau des voies respiratoires humaines, seuls trois types sont détectés (M1, M2 et M3) avec une expression élevée de M1 au niveau du poumon et des voies alvéolaires alors que M2 et M3 sont majoritairement exprimés au niveau des voies aériennes proximales (Gwilt et coll., 2007). Ces récepteurs sont exprimés dans presque chaque type cellulaire, incluant le muscle lisse des voies respiratoires et vasculaires, les

différentes cellules épithéliales de surface et des glandes sous-muqueuses, les cellules endothéliales ainsi que la majorité des cellules immunitaires (Racké et coll., 2006). L'activation des récepteurs M3 provoque une bronchoconstriction ainsi que la sécrétion de mucus dans les voies aériennes. En revanche, les récepteurs M2 des nerfs parasympathiques exercent une activité autorégulatrice en diminuant le relargage d'ACh par le nerf vague limitant ainsi l'effet bronchoconstricteur induit *via* les récepteurs M3. Outre un effet direct du neuromédiateur, le NO a été impliqué dans le dysfonctionnement du récepteur M2 (Coulson et Fryer, 2003).

Les récepteurs nicotiniques (nAChR) appartiennent à la superfamille des récepteurs pentamériques à boucle cystéine. Ils sont composés de 5 sous-unités identiques ou hétérologues (α , β , γ , δ , ϵ) arrangées de manière à former un canal ionique (Changeux, 2010). Il existe différents isotypes des récepteurs nicotiniques avec un arrangement des sous-unités différent selon leur localisation : i) au niveau des jonctions neuromusculaires des muscles somatiques, ii) au niveau ganglionnaire, iii) mais aussi exprimé par différentes cellules dont celles du poumon et des voies aériennes (bronchiques, alvéolaires, glandulaires, endothéliales, macrophages...) (Racké et coll., 2006).

La choline acétyltransférase (enzyme de synthèse de l'ACh), le transporteur de la choline et le produit de la réaction (ACh) sont présents dans de nombreuses cellules non neuronales telles que les cellules du poumon et les voies aériennes ainsi que des cellules du système immunitaire (Kirkpatrick et coll., 2003 ; Pfeil et coll., 2003). L'ACh relarguée par les cellules non neuronales peut cibler les récepteurs nicotiniques et muscariniques et est impliquée dans l'adhésion et la prolifération des cellules épithéliales ainsi que dans le contrôle de la production de l'histamine par les mastocytes (Racké et coll., 2006). En conséquence, ce système cholinergique non neuronal exprimé par les cellules inflammatoires joue un rôle potentiel dans le processus d'initiation ou d'exacerbation de la BPCO et de l'asthme (Gwilt et coll., 2007).

Comme indiqué ci-dessus, les effets toxiques pulmonaires des organophosphorés ont été initialement suspectés de passer par une inhibition de l'acétylcholinestérase. L'ACh est certes le substrat de cette enzyme mais lie donc également de nombreux récepteurs (M et nAChR) avec une haute affinité ce qui a conduit à l'étude de leurs interactions avec les organophosphorés, notamment à des concentrations n'inhibant pas l'AChE.

- ***Mécanismes toxicologiques à des concentrations qui n'inhibent pas l'acétylcholinestérase (AChE)***

Ainsi, au niveau pulmonaire, la bronchoconstriction par activation des récepteurs M3 des muscles lisses des voies respiratoires peut être observée à

des concentrations de pesticides qui n'inhibent pas l'AChE. Par exemple chez le cochon d'Inde, le chlorpyrifos provoque une hyperréactivité des voies respiratoires et une augmentation de la bronchoconstriction induite par voie vagale en l'absence d'inhibition de l'AChE (Fryer et coll., 2004). Le mécanisme repose sur une inhibition des récepteurs muscariniques auto-inhibiteurs M2 des nerfs parasympathiques alimentant les muscles lisses des voies respiratoires (Coulson et Fryer, 2003). La perte de fonction des récepteurs M2 (inhibant le relargage d'ACh par le nerf vague, voir plus haut) entraîne donc une augmentation de la libération d'ACh par les nerfs parasympathiques, ce qui potentialise la bronchoconstriction par voie vagale contribuant à l'hyperréactivité des voies respiratoires. Ce mécanisme est en accord avec des études antérieures démontrant que les récepteurs M2 neuronaux étaient dysfonctionnels pour des modèles animaux développant un syndrome asthmatique (Fryer et Wills-Karp, 1991). Le même résultat a été observé chez des cochons d'Inde suite à une exposition au parathion et diazinon par injection sous-cutanée (Lein et Fryer, 2004). De plus, la production de mucus en partie contrôlée par l'activité des récepteurs M2 est augmentée suite à l'exposition aux organophosphorés (Rogers, 2001).

Certains organophosphorés semblent également responsables d'une inflammation pulmonaire : c'est le cas du parathion qui provoque une activation macrophagique locale. Ce type d'activation ou l'administration locale de TNF- α ou IL-1 β induit une hyperréactivité bronchique (Kips et coll., 1992 ; Zhang et coll., 2007). En retour, un blocage de TNF- α ou IL-1 β avec des agonistes spécifiques protège d'une hyperréactivité bronchique causée par des allergènes. Ainsi, des liposomes-clodronate ont été utilisés pour induire une apoptose de macrophages alvéolaires (administration J1 et J3) chez des cochons d'Inde traités à J4 avec 1 mg/kg en injection s.c avec du parathion. L'effet protecteur du clodronate (qui limite donc le nombre de macrophages par stimulation de l'apoptose) confirme que le parathion active les macrophages lesquels induisent une hyperréactivité des bronches (Proskocil et coll., 2013).

Le chlorpyrifos est inducteur d'une hyperactivité bronchique (prenant en compte l'ensemble des processus précités) chez le cobaye avec un effet de dimorphisme sexuel (Shaffo et coll., 2018b). Le mécanisme est à nouveau indépendant de l'inhibition de l'AChE avec une concentration de l'ordre de celle retrouvée dans l'environnement. L'exposition au chlorpyrifos contribue à une exacerbation de l'asthme avec un effet plus marqué chez les femelles (réponse à 24 h et 7 j) que chez les mâles (réponse à 7 j). Cette sensibilité plus forte des femelles n'implique pas que le mécanisme impliqué dans l'hyperréactivité bronchique soit identique entre les deux sexes (Shaffo et coll., 2018b).

Le parathion semble aussi être responsable d'un effet d'exacerbation du syndrome asthmatique. Ainsi, des souris sont sensibilisées par l'ovalbumine en injection intrapéritonéale puis la réaction d'asthme allergique est déclenchée par inhalation d'une solution d'ovalbumine. Si les souris ont été exposées préalablement aux injections pendant 6 semaines à des organophosphorés insecticides comme le parathion, la réaction allergique est exacerbée comme le démontrent l'activation des éosinophiles et le dosage de cytokines pro-inflammatoires (Nishino et coll., 2013).

Outre les organophosphorés, un certain nombre de carbamates reproduisent des processus biologiques similaires, par exemple l'inflammation, en surstimulant les récepteurs cholinergiques conduisant à une induction de l'expression de c-fos et d'IL-2 suivie d'un signal pour les lymphocytes T et B et d'une réponse inflammatoire des macrophages (Banks et Lein, 2012). Le bénomyl induit un stress oxydant en exposition aiguë mais aussi en exposition chronique avec une augmentation de la peroxydation des lipides (LPO) (Banks et Soliman, 1997). Or un effet stress oxydant outre son action directe, contribue à l'effet immunotoxique rapporté pour les carbamates (Gao et coll., 2015).

Les effets toxiques observés à des doses non inhibitrices de l'acétylcholinestérase plasmatique ou cérébrale devraient être pris en compte par la réglementation en toxicologie. Puisque les doses journalières acceptables pour ces pesticides organophosphorés et carbamates sont calculées sur la base de l'inhibition de l'AChE (du fait de leur mode d'action recherché chez les insectes), une révision des valeurs toxicologiques de référence devrait être entreprise.

Organochlorés

Des résultats issus d'une cohorte prospective mentionnent une association entre l'exposition des mères aux organochlorés et une diminution de la fonction ventilatoire d'une part et une prédisposition à la maladie asthmatique chez l'enfant d'autre part (Abellan et coll., 2019). Le développement des poumons résulte d'une interaction complexe entre facteurs de croissance, hormones, facteurs génétiques et environnementaux. Les récepteurs œstrogéniques et androgéniques sont exprimés dans les poumons et leur modulation joue un rôle important dans le développement des poumons du fœtus (Carey et coll., 2007).

Or les organochlorés sont des perturbateurs endocriniens en raison de leurs propriétés œstrogéniques et anti-androgéniques. Outre une interaction directe via les récepteurs œstrogéniques, les organochlorés peuvent induire l'expression de AhR (Gaspar-Ramírez et coll., 2015). L'activation de AhR

a été associée entre autres à un retard de développement du poumon chez le rat et à une réponse pro-inflammatoire (Kransler et coll., 2008). Ce récepteur détecte par ailleurs de nombreux polluants environnementaux et l'hypothèse d'une sensibilisation du système pulmonaire par les organochlorés liée à une augmentation de AhR n'est donc pas exclue.

- ***Un effet d'exacerbation du syndrome asthmatique ?***

Comme rapporté avec le parathion, des souris présentant un asthme allergique ont été exposées au méthoxychlore qui provoque une exacerbation de la pathologie avec activation des éosinophiles et production de cytokines pro-inflammatoires (Nishino et coll., 2013).

Un effet similaire est rapporté lorsque des rongeurs sont exposés à des pesticides par voie orale avec ou sans traitement par des lipopolysaccharides bactériens (LPS) en fin d'expérimentation. La réaction inflammatoire pulmonaire est quantifiée soit après exposition au pesticide seul ou au pesticide plus le traitement au LPS. Le lindane (Tewari et coll., 2017) induit une inflammation pulmonaire. À dose plus faible il conduit à l'exacerbation de l'inflammation induite par une instillation nasale de LPS.

Pyréthrinoïdes

Chez les animaux, les effets sub-létaux des pyréthri-noïdes incluent des perturbations du comportement, du développement et de l'équilibre hormonal (Wolansky et Harrill, 2008 ; Koureas et coll., 2012). Chez les mammifères exposés aux pyréthri-noïdes, les comportements moteurs, sexuels, d'apprentissage, d'anxiété et de peur peuvent être modifiés. Chez l'être humain, les symptômes rapportés à la suite d'une exposition domestique chronique comprennent des nausées, vertiges et douleurs respiratoires mais ces symptômes sont non spécifiques et difficiles à relier à une simple exposition aux pyréthri-noïdes.

La perméthrine, un insecticide pyréthri-noïde de type I, interfère avec les canaux sodiques voltage-dépendants des neurones et perturbe la signalisation cellulaire (Imamura et coll., 2000). Cet insecticide était considéré comme peu toxique pour l'être humain mais montre cependant à dose sub-létale en chronique de nombreux effets toxiques en particulier neurotoxicité, génotoxicité, toxicité de la reproduction, fœtotoxicité (Zhao et coll., 2016). Des publications en nombre croissant proposent que le stress oxydant puisse représenter l'un des mécanismes de toxicité, effet observé chez diverses espèces animales (rats, souris, poisson zèbre, palourdes). Si la toxicité pulmonaire n'a pas été identifiée, voire recherchée, sur les modèles

expérimentaux, l'effet stress oxydant peut être le support d'un mécanisme de toxicité en rapport avec une association entre exposition et santé pulmonaire trouvée d'après des résultats d'épidémiologie.

Paraquat

La paraquat, un herbicide appartenant à la famille des ammoniums quaternaires (bipyridiles) est interdit depuis 2007. Après absorption, sa distribution tissulaire est large avec une forte diffusion dans les poumons, les reins et le foie. La molécule est peu métabolisée et subit dans les cellules un cycle d'oxydo-réduction (« *redox cycling* ») aboutissant à la production d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'une peroxydation lipidique et une consommation du glutathion et surtout du NADPH (Ahmed et coll., 2019). Le paraquat est connu comme toxique pulmonaire en exposition aiguë (accident ou suicide) en raison de ses effets pro-oxydants conduisant à une fibrose pulmonaire. Cet agent est un irritant (classement CLP, H335) et s'il n'est pas responsable d'une intoxication systémique notable lors d'un épandage, il peut induire une irritation des voies aériennes supérieures avec épistaxis, douleurs buccopharyngées et toux.

Toxicité potentielle de pesticides non identifiés actuellement en épidémiologie

Sur la base des cibles mécanistiques, 6 pesticides ont été identifiés comme de potentiels contributeurs d'une toxicité pulmonaire. Le mécanisme évoqué concerne un impact sur l'immunoréactivité du parenchyme pulmonaire et/ou des voies aériennes.

L'exposition au mancozèbe, un dérivé dithiocarbamate non inhibiteur des cholinestérases, peut être identifiée par dosage urinaire de son métabolite majeur, l'éthylène thiourée. L'exposition à ce fongicide *i*) augmente le nombre de leucocytes et la réponse aux mitogènes, *ii*) augmente le nombre et pourcentage de cellules CD19+, *iii*) réduit le taux de cellules CD25+, et *iv*) modifie le patron de production de cytokine (Corsini et coll., 2005). Sur la lignée macrophagique THP-1, le mancozèbe module la réponse induite par les lipopolysaccharides bactériens (LPS) en diminuant la production de TNF- α (Corsini et coll., 2006). De plus, le mancozèbe active le processus inflammatoire caractérisé par une augmentation de la prolifération de cellules RAW 264.7 et la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α , et IFN- γ (Weis et coll., 2019).

L'ovalbumine est un antigène fréquemment utilisé pour tester l'allergie des voies aériennes par exemple avec une souche de souris (NC/Nga) hypersensible aux réactions allergiques. Une pré-exposition au méthoxychlore, une molécule organochlorée, module la réaction inflammatoire et augmente la sévérité de la réponse allergique des voies aériennes pulmonaires (Nishino et coll., 2013). Le méthoxychlore agissant comme un xénoestrogène environnemental amplifie le processus de dégranulation des mastocytes *in vitro* testé sur la lignée RBL-2H3 (issue d'une leucémie basophile du rat) et sur des cellules de moelle osseuse de souris (BBMC, *bone marrow mononuclear cell*) (Yasunaga et coll., 2015). Cette fonction peut être en rapport avec une exacerbation de réactions inflammatoires potentiellement au niveau pulmonaire.

Les LPS sont utilisés comme antigène inducteur de production de cytokines régulatrices d'une réaction inflammatoire. Ils se lient au récepteur TLR4 (*Toll-like receptor 4*) conduisant à la production de médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF- α (*tumor necrosis factor α*). La deltaméthrine, seule ou en co-exposition avec les LPS, induit une réaction immunopositive pour le récepteur TLR4 et le TNF- α en différentes localisations pulmonaires. À faible dose d'exposition, la deltaméthrine augmente la réaction pro-inflammatoire du LPS (Tewari et coll., 2018).

L'indoxacarbe (famille des oxadiazines), pour une exposition de 4 mg/kg chez la souris, augmente la réaction pro-inflammatoire du poumon suite à une sensibilisation par les LPS (Sandeep et coll., 2016).

L'exposition par voie orale de l'imidaclopride chez la souris ne modifie pas la composition cellulaire d'un lavage broncho-alvéolaire. En revanche une pré-exposition des souris à l'imidaclopride potentialise l'expression de TLR4 et la production de TNF- α (Pandit et coll., 2016).

L'exposition *per os* de souris au fipronil à la dose du 1/10 et 1/20 de la DL₅₀ pendant 90 jours induit une inflammation du poumon, objectivée par une infiltration péri-bronchique et péri-vasculaire de cellules inflammatoires mononucléées et une congestion des vaisseaux sanguins. Cette inflammation est médiée par la voie de la polarité planaire cellulaire (*planar cell polarity* ; PCP) avec une augmentation d'expression de Wnt-6 et la production d'IL-17 et IL-4 (Pandit et coll., 2019). Or l'augmentation d'expression de Wnt-6 avec l'activation de la voie Wnt/PCP induit une polarisation des macrophages en phénotype M2 (macrophage alternativement activé impliquant l'expression entre autres de c-myc) (Schaale et coll., 2013).

Enfin le PBO est utilisé comme agent synergique de l'activité de pesticides, et en particulier des pyréthrinoïdes, en inhibant l'activité enzymatique de

mono-oxygénases hépatiques. Des épisodes de toux non infectieuses ont été rapportés chez des enfants de 5-6 ans et associés à des dosages de PBO et perméthrine en période prénatale. L'effet observé peut être dû au PBO mais aussi à l'exposition aux pyréthrénoïdes environnementaux, le PBO jouant le rôle d'indicateur (Liu et coll., 2012). Cependant, le PBO conduit aussi à une réaction d'exacerbation de la réaction asthmatique allergique bien qu'avec un effet moins prononcé que celui trouvé pour le parathion (Nishino et coll., 2013), résultat qui peut être rapproché des données épidémiologiques.

Conclusion

Ce chapitre présente un état des lieux de l'impact de l'exposition aux pesticides sur la santé respiratoire et plus précisément la fonction ventilatoire, l'asthme, la BPCO, la bronchite chronique et les symptômes respiratoires. Les travaux épidémiologiques publiés depuis 2014, date à laquelle des revues de la littérature ont été réalisées, sont présentés et discutés sur la base des connaissances épidémiologiques disponibles jusqu'en 2013 et des données toxicologiques.

L'asthme et la BPCO sont des maladies respiratoires chroniques fréquentes dont la prévalence a augmenté au cours des dernières décennies. L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants, avec une prévalence en France de 11 % ; la prévalence de la BPCO atteint 5 à 10 % de la population des plus de 45 ans en France.

La littérature sur l'impact des pesticides sur la santé respiratoire est importante avec au total une centaine d'articles dont les deux-tiers portent sur les expositions professionnelles : 67 articles sur les expositions professionnelles, dont 28 articles depuis 2014, et 34 articles sur les expositions environnementales, dont 14 depuis 2014. On note une forte variabilité de l'estimation de l'exposition et de la définition de l'évènement de santé ; de ce fait seules deux méta-analyses, l'une ciblant l'exposition professionnelle aux pesticides sur le risque de BPCO/bronchite chronique chez l'adulte et une seconde sur l'association entre l'exposition prénatale au DDE et la santé respiratoire des enfants ont été publiées (Gascon et coll., 2012 ; Pourhassan et coll., 2019).

Au sujet des expositions professionnelles, la méta-analyse récente basée sur 9 cohortes conclut à un risque de BPCO ou bronchite chronique significativement augmenté avec l'exposition aux pesticides (OR = 1,33 ; IC 95 % [1,21-1,47]). Par ailleurs, les résultats des récentes études de cohortes en population générale, dont l'exposition était basée sur la matrice emploi-exposition ALOHA, et des cohortes d'agriculteurs ont permis d'étayer le rôle

de l'exposition aux pesticides sur le niveau et le déclin de la fonction ventilatoire et sur l'incidence de la BPCO (tableau 16.IV, voir en fin de ce chapitre). Les études exposés-non exposés ou les études transversales conduites dans différentes régions du monde convergent pour indiquer un effet délétère de l'exposition professionnelle aux pesticides sur la santé respiratoire, et plus particulièrement les symptômes respiratoires, l'asthme, la fonction respiratoire, bien que la plupart de ces études aient été conduites sur des échantillons de petite à moyenne taille (< 300). En milieu professionnel, les études sur les cohortes d'agriculteurs, avec en premier lieu la cohorte AHS qui a évalué l'utilisation de pesticides spécifiques sur un large nombre d'agriculteurs (> 20 000), ont permis d'identifier des substances candidates pour la santé respiratoire (tableau 16.V, voir en fin de ce chapitre).

En ce qui concerne les expositions environnementales, 2 études récentes n'ont pas mis en évidence d'association significative entre l'exposition pré- ou post-natale au DDE sur la santé respiratoire des enfants d'âge scolaire (sifflements, asthme ou fonction ventilatoire). Cependant, une méta-analyse portant sur 10 études a conclu à un effet – à la limite du seuil de signification – de l'exposition prénatale au DDE sur les symptômes de bronchite et sifflements à 18 mois (OR = 1,03 [1,00-1,07] pour un doublement de la concentration de p-p'-DDE dans le sang du cordon), mais l'étude ne retrouvait pas d'association avec les symptômes à 4 ans. Pour ce qui est des expositions environnementales aux pesticides organophosphorés, certains résultats obtenus à ce jour suggèrent un impact potentiel de ces pesticides sur la santé respiratoire des enfants, mais d'autres études sont nécessaires pour conclure.

Les liens entre exposition à un certain nombre de pesticides et santé respiratoire ont été évalués sur la base de mécanismes physiopathologiques analysés sur des modèles animaux ou des lignées cellulaires *in vitro*. Il ressort de la littérature une constante production de stress oxydant suite à l'exposition aux 17 pesticides retenus dans la liste provenant des données épidémiologiques (tableau 16.V, voir en fin de ce chapitre). Les trois effets recherchés, stress oxydant, mitotoxicité et immunomodulation de la réponse inflammatoire sont retrouvés pour le chlorpyrifos et la perméthrine. La participation de deux facteurs (stress oxydant et mitotoxicité) est retrouvée pour le malathion, l'HCH, le DDT, l'atrazine, le glyphosate et le paraquat ; pour la participation du stress oxydant et de l'immunomodulation ces deux facteurs sont retrouvés pour le diazinon, le parathion, et le 2,4-D. Ainsi, le lien entre une exposition aux 17 pesticides et santé respiratoire est conforté par des données mécanistiques en particulier pour 11 d'entre eux, y compris le chlorpyrifos et la perméthrine qui sont associés aux 3 facteurs. Parmi les 7 pesticides issus d'un classement moins restrictif (tableau 16.VII, voir en fin de ce chapitre),

6 sont associés à l'induction d'un stress oxydatif. Outre l'effet stress oxydatif, le carbofuran présente une activité mitotoxique, et la cyfluthrine et le chlorothalonil un effet immunomodulateur. Ces données mécanistiques en particulier lorsqu'elles sont associées à un effet irritant (H317, H335) pour le chlorothalonil devront être validées par des résultats d'enquêtes épidémiologiques, mais illustrent l'intérêt d'une réflexion partagée entre épidémiologie et toxicologie moléculaire. Par ailleurs, sur la base d'un effet immunomodulateur au niveau pulmonaire, 6 pesticides non retrouvés dans les données épidémiologiques ont été considérés : mancozèbe, méthoxychlore, deltaméthrine, indoxacarbe, imidaclopride et fipronil ainsi qu'un agent synergisant, le PBO (tableau 16.VIII, voir en fin de ce chapitre). La pertinence d'une démarche allant d'un impact sur une cible vers la recherche d'un lien potentiel en pathologie chez l'être humain est à tester, par exemple sur ces composés.

L'impact des pesticides sur la santé respiratoire a longtemps été sous-estimé, l'un des facteurs majeurs étant l'absence de recherche d'un tel effet sur le modèle expérimental rongeur. Les attentes réglementaires sont majoritairement conditionnées par des expérimentations selon les lignes directrices OCDE réalisées par les industriels historiquement avec une orientation en génotoxicité/mutagenèse/cancérogenèse. D'autres dysfonctionnements étaient peu évalués et le questionnement récent sur l'effet perturbateur endocrinien a permis de réévaluer nombre de principes actifs.

Pour ce qui concerne les organophosphorés/carbamate, l'effet toxique pulmonaire repose sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme de dégradation de l'acétylcholine et cible de ces agents. Cependant, l'effet bronchoconstricteur par activation des récepteurs muscariniques M3 des muscles lisses des voies respiratoires a été observé à des concentrations de pesticides qui n'inhibent pas l'AChE. Puisque les doses journalières acceptables pour ces pesticides sont calculées sur la base de l'inhibition de l'AChE (du fait de leur mode d'action recherché chez les insectes), une réflexion sur les valeurs toxicologiques de référence semble nécessaire.

Tableau 16.1 : Études épidémiologiques publiées depuis 2014 portant sur le lien entre expositions professionnelles aux pesticides et la santé respiratoire*

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Études de cohortes prospectives en population générale					
De Jong et coll., 2014a Pays-Bas	2 527 adultes (12 772 observations) Cohorte <i>Vlagentwedde-Vlaardingen</i> , suivi de 25 ans	Déclin du VEMS et du VEMS/CVF	Exposition aux pesticides (herbicides et insecticides), évaluée par MEE (ALOHA+) pour le dernier emploi et en considérant 3 emplois (les 2 derniers et le plus important)	Âge, sexe, niveau de fonction respiratoire au début du suivi, paquets-années de tabac au dernier suivi + exposition professionnelle à poussières/gaz/fumée	Exposition forte aux pesticides lors du dernier emploi (12 %) associée à un déclin accéléré du VEMS (-5,1 ml/an [-8,0 ; -2,1]) et du ratio VEMS/CVF (-0,09 %/an [-0,15 ; -0,03]) par rapport au groupe non exposé Association significative avec l'exposition cumulée Interaction significative avec le tabac : l'association était observée uniquement chez les fumeurs.
De Jong et coll., 2014b Pays-Bas	11 851 adultes (18-89 ans) de la cohorte <i>LifeLines</i> 2 364 adultes de la cohorte <i>Vlagentwedde-Vlaardingen</i> Analyse transversale	Niveau de la fonction respiratoire (VEMS, VEMS/CVF) Obstruction bronchique (VEMS/CVF pré-BD < 0,7) et obstruction bronchique modérée/sévère (VEMS/CVF pré-BD < 0,7 et VEMS < 80 % prédit)	Exposition aux herbicides, insecticides, et tous pesticides évaluée par MEE (ALOHA+) pour le dernier emploi	Âge, sexe, taille, poids, statut tabagique, paquets-années de tabac	Associations significatives avec VEMS (ml) dans <i>LifeLines</i> avec les expositions fortes, β [IC 95 %] : Herbicides : -204 [-350 ; -58] Insecticides : -109 [-197 ; -21] Tous pesticides : -113 [-201 ; -25] VEMS/CVF (%) et obstruction bronchique modérée/sévère associée seulement avec une exposition forte aux herbicides β = -2,8 ; IC 95 % [-4,8 ; -0,7] et OR = 3,6 ; IC 95 % [1,3 ; 9,9]

Tableau 16.1 : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Tagiyeva et coll., 2016 Royaume-Uni	237 adultes qui n'avaient pas de sifflements dans l'enfance, cohorte <i>WHEASE</i> (enfants de 10-15 ans recrutés en 1964, suivis pendant 50 ans)	Niveau et évolution sur 25 ans de la santé respiratoire (par Spirométries -VEMS, CVF, DEM ₂₅₋₇₅) VEMS abaissé (< LIN) Obstruction bronchique (VEMS/CVF post-BD < 0,7) Sifflements qui ont débuté à l'âge adulte (n = 95)	Présence et intensité de l'exposition à 11 asthmogènes (dont biocides/fongicides) évaluées par MEE Exposition : aucune/faible/modérée/forte selon l'intensité et la durée d'exposition (terciles)	Sexe, tabac (avoir fumé > 100 cigarettes), niveau de diplôme + âge pour l'étude de l'évolution de la fonction respiratoire	Exposition biocides/fongicides (48,5 %) associée à : Sifflements : OR = 1,8 ; IC 95 % [1,0-3,1] VEMS<LIN : OR = 3,4 ; IC 95 % [1,1-10,8] Obstruction bronchique : OR = 1,5 ; IC 95 % [0,8-2,6] VEMS, CVF, DEM ₂₅₋₇₅ abaissés, mais non significatif Déclin accéléré du VEMS : β = -6,3 ; IC 95 % [-11,6 ; -1,0] Relation dose-réponse observée avec tous les évènements de santé, sauf CVF
Alif et coll., 2017 Australie	1 335 participants aux suivis de 2002 à 2008 de la cohorte <i>TAHS</i> (recrutement des enfants en 1968)	Obstruction bronchique : VEMS/CVF post-BD < 0,7 (ou <LIN) Prévalence de la toux chronique, crachats chroniques et bronchite chronique et dyspnée par questionnaire	Exposition aux herbicides, insecticides et tous pesticides, évaluée par MEE (ALOHA+) Exposition cumulée sur l'ensemble de l'histoire professionnelle	Sexe, statut tabagique, paquets-années de tabac, asthme et niveau socio-économique, exposition professionnelle à poussière/gaz/fumée	Exposition à « tous pesticides » associée à RR [IC 95 %] : Obstruction bronchique : 1,7 [1,0 ; 3,1] Bronchite chronique : 1,8 [1,1 ; 2,9] Toux chronique : 1,8 [1,0 ; 3,0] Crachats chroniques : 2,1 [1,2 ; 3,5] Dyspnée : 1,9 [1,2 ; 3,1] Associations de même ordre de grandeur avec herbicides (significatives pour tous les évènements de santé sauf crachats et dyspnée) et insecticides (significatives pour bronchite chronique et toux chronique) Association significative avec l'exposition cumulée

Tableau 16.I : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Lytras et coll., 2018 Europe (12 pays)	3 343 adultes (20-44 ans au recrutement) sans asthme et sans BPCO au recrutement Cohorte <i>ECRHS</i> , suivi de 20 ans	Incidence de la BPCO définie par VEMS/CVF post-BD < LIN	Exposition à 10 catégories d'agents (dont insecticides, herbicides, fongicides étudiés séparément ou ensemble (tous pesticides)), évaluée par MEE (ALOHA+)	VEMS/CVF au recrutement, âge, sexe, paquets-années, niveau socio-économique, score de « désavantage précoce » (tabac maternel, asthme parental, asthme avant 10 ans, infection respiratoire sévère avant 5 ans)	96 cas incidents RR [IC 95 %] incidence BPCO associé à : Herbicides : 2,0 [0,7-4,1] Insecticides : 2,3 [1,1-4,2] Fongicides : 1,9 [0,9-3,6] Tous pesticides : 2,2 [1,1-3,8] Pas de relation dose-réponse
Lytras et coll., 2019 Europe (15 pays)	8 794 adultes (20-44 ans au recrutement) sans bronchite chronique au recrutement, suivis à <i>ECRHSII</i> et/ou <i>ECRHSIII</i> (13 285 observations) Cohorte <i>ECRHS</i> , suivi de 20 ans	Obstruction bronchique : VEMS/CVF post-BD < LIN Sévérité de l'obstruction selon le niveau de VEMS Incidence de : toux chronique (toux habituelle en hiver ≥ 3 mois chaque année) ; crachats chroniques (crachats en hiver ≥ 3 mois chaque année) ; bronchite chronique (toux et crachats chroniques)	Exposition à 10 catégories d'agents non spécifiques (dont insecticides, herbicides, fongicides étudiés séparément ou ensemble), évaluée par MEE (ALOHA+)	Âge, paquets-années de tabac, tabac actuel, niveau socio-économique, asthme actuel sévérité de l'obstruction bronchique	116 cas incidents à <i>ECRHSII</i> Absence d'association significative dans l'ensemble de la population Associations observées chez les femmes avec l'incidence de la bronchite chronique : Herbicides : 1,9 [0,8-4,6] Insecticides : 2,1 [1,1-4,0] Fongicides : 2,0 [1,03-4,0] Tous pesticides : 1,8 [0,9-3,5]
Études de cohortes prospectives d'agriculteurs et étude de suivi (avant/après exposition)					
Tual et coll., 2013 France	14 441 agriculteurs/trices Analyse transversale dans un échantillon aléatoire (10 %) de la cohorte AGRICAN	Prévalence de bronchite chronique diagnostiquée par un médecin, définie par questionnaire auto-administré	Histoire professionnelle sur les différents types d'élevage, cultures et tâches Utilisation des pesticides non spécifique (animaux, culture, cours de ferme) Empoisonnement par pesticides (vie, suivie d'une consultation/hospitalisation)	Âge, sexe, niveau d'éducation, diagnostic d'asthme, rhume des foies, eczéma, maladie du poulmon du fermier, maladie cardiovasculaire, IMC, statut tabagique	Risque de bronchite chronique (prévalence = 8,4 %) augmenté avec l'élevage (OR = 1,2 ; IC 95 % [1,0-1,5] et la culture de la pomme de terre (OR = 1,3 ; IC 95 % [1,1-1,6], avec un OR augmenté avec une accumulation de l'exposition et la taille de l'exploitation), et un empoisonnement par pesticides (suivi ou non par une prise en charge médicale, OR = 1,7 ; IC 95 % [1,1-2,4])

Tableau 16.I : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Baldi et coll., 2014 France	15 494 sujets agriculteurs/agricultrices Analyse transversale dans un échantillon aléatoire (10 %) de la cohorte AGRICAN	Prévalence d'asthme diagnostiqué par un médecin, défini par questionnaire auto-administré Allergie définie par rhume des foins ou eczéma	Histoire professionnelle sur les différents types d'élevage, de culture et tâches Utilisation des pesticides (animaux, culture, cours de ferme) Empoisonnement par pesticides (vie, suivie d'une consultation/hospitalisation)	Âge, sexe, niveau d'éducation, + IMC pour l'asthme non allergique	Risque augmenté de l'asthme allergique avec l'utilisation de pesticide dans les vignes (OR = 1,3 ; IC 95 % [1,0-1,8]), les prairies (1,3 [1,0-1,8]), les vergers (1,6 [1,0-2,4]) et un empoisonnement par pesticides (2,0 [1,4-2,7]) Risque augmenté de l'asthme non allergique avec l'utilisation de pesticides dans la culture de betteraves (OR = 1,5 [1,0-2,1])
Stoecklin-Marois et coll., 2015 États-Unis	702 agriculteurs/trices	Prévalence de l'asthme, la toux chronique, la bronchite chronique, les sifflements persistants évalués par questionnaire	Utilisation de pesticides (non spécifiques) sur les 12 derniers mois, par questionnaire	Âge, sexe et tabac	Pas d'association
Hoppin et coll., 2017 États-Unis	22 134 hommes agriculteurs qui ont participé au suivi 2005-2010 de la cohorte prospective <i>AHS</i> Analyse transversale	Sifflements allergiques et non allergiques par questionnaire Allergie définie par le rhume des foins diagnostiqué par un docteur	78 pesticides spécifiques utilisés par au moins 1 % des agriculteurs : 45 herbicides, 25 insecticides, 6 fongicides, 1 fumigant et 1 raticide Exposition actuelle/passée/jamais	Âge, IMC, tabac, État, asthme, nombre de jours d'utilisation de pesticides, nombre de jours d'utilisation d'un tracteur	19 pesticides (utilisation actuelle) associés avec les sifflements allergiques 21 pesticides associés avec les sifflements non allergiques Effet dose-réponse avec plusieurs pesticides : 2,4-D, glyphosate, perméthrine, carbaryl, raticide warfarine
Buralli et coll., 2018 Brésil	82 familles d'agriculteurs (48 agriculteurs, 34 apparentés) vus à 2 reprises, pendant la saison des récoltes et hors-saison	Spirométrie Symptômes respiratoires (questionnaire)	Dosage dans le sang de l'activité des cholinestérases (AChE et BChE)	Âge, tabac	Pas de différence des valeurs spirométriques entre les 2 saisons Réveil avec essoufflement ou toux plus souvent rapporté dans la saison des récoltes La fréquence de manipulation de pesticides associée à certains paramètres spirométriques lors des 2 saisons, et AChE et BChE abaissés lors de la saison des récoltes

Tableau 16.I : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Cherry et coll., 2018 Canada	2 426 céréaliers dans l'Alberta 2 cohortes constituées en 2002. Liens avec les données médico-administratives en 2009 (n = 1 371)	Diagnostic d'asthme auto-déclaré Vraisemblance d'un diagnostic d'asthme (estimée en liant les données du questionnaire ATS [<i>American Thoracic Society respiratory questionnaire</i>] avec les données des bases médico-administratives)	Pesticides spécifiques par questionnaire, liste de 26 insecticides et 48 herbicides et 25 traitements des semences Nombre d'années d'exposition à 7 groupes chimiques : phénoxy, organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, thiocarbamates, dithiocarbamates	Âge, sexe, statut (agriculteur et/ou céréalier), exposition aux pesticides au cours du dernier mois, tabac, données médico-administratives disponibles (oui/non)	Association significative entre le nombre d'années d'utilisation de composés phénoxy et le diagnostic d'asthme (OR = 1,29 ; IC 95 % [0,66-2,52], 2,52 ; IC 95 % [1,25-5,09], et 3,18 ; IC 95 % [1,54-6,58] pour une exposition courte, moyenne et longue respectivement), ou la vraisemblance d'un diagnostic d'asthme Pas d'association avec les autres groupes chimiques
Rinsky et coll., 2019 États-Unis	22 491 agriculteurs qui ont participé au suivi 2005-2010 de la cohorte prospective AHS Analyse transversale	Diagnostic BPCO : rapporter un diagnostic de BPCO, de bronchite chronique ou d'emphysème Symptômes de bronchite chronique : toux ou crachats $\geq$ 3 mois pendant 2 années consécutives	« Avez-vous appliqué des insecticides sur des animaux de ferme au cours des 12 derniers mois ? » 18 insecticides spécifiques : 9 organophosphorés, 1 carbamate, 1 organochloré, 7 pyréthrinoides	Âge, État, sexe, éducation, tabac (par la méthode IPEW « <i>Inverse probability of exposure weights</i> »)	Utilisation d'insecticides associée à un risque de symptôme avec (1,39 ; IC 95 % [1,08-1,78] ou sans diagnostic de BPCO (1,21 ; IC 95 % [1,05-1,38]) Diazinon associé avec les 3 évènements de santé 9 insecticides associés avec la présence de symptômes, avec ou sans diagnostic : diazinon, malathion, coumaphos, dichlorvos, carbaryl, perméthrine, pyréthrin, lindane, parathion
Sapbamrer et coll., 2019 Thaïlande	58 hommes (25-55 ans) qui pulvérisent des pesticides vus à 2 mois d'intervalle, avant (fin avril) et après (fin juin) les saisons de pulvérisation Absence de symptômes et maladies respiratoires à l'entrée dans l'étude	Spirométrie Questionnaire sur les symptômes respiratoires pendant la saison de pulvérisation	Pesticides non spécifiques Information sur le nombre de pesticides, les tâches professionnelles	Données spirométriques étudiées en % prédit (selon âge, sexe et taille)	Fréquence des symptômes respiratoires non nulle au questionnaire de suivi (de 27 % pour la toux à 7 % pour les essoufflements). Diminution significative du VEMS, de la CVF et du débit de pointe sur la période de suivi (pas de différence pour VEMS/CVF et DEM ₂₅₋₇₅). La diminution du VEMS était particulièrement observée avec l'application de 2 polluants et la diminution de la CVF avec l'application de 3 polluants (mais études en sous-groupes de faibles effectifs). La diminution des paramètres de fonction ventilatoire au cours du suivi était plus élevée chez ceux qui déclaraient une toux.

Tableau 16.I : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Études exposés – non exposés					
Fareed et coll., 2013 Inde	166 ouvriers qui pulvérisent des pesticides sans équipements de protection <i>versus</i> 77 témoins	Spirométrie Symptômes respiratoires (questionnaire) : toux, crachats, dyspnée, sifflements, irritation de la gorge	Utilisation de pesticides organophosphorés, durée de l'exposition (nombre d'années*nombre d'heures) Biomarqueurs d'exposition : AChE et BChE dans le sang	Tabac (dans certains modèles)	Prévalence de symptômes respiratoires (≥ 1) : 4 % (n = 3) chez les témoins, 37 % chez les ouvriers (OR avec des IC 95 % très larges) Chez les ouvriers, effet dose-réponse entre la durée d'exposition et ≥ 1 symptôme respiratoire Débit de pointe, VEMS et VEMS/CVF significativement diminués chez les ouvriers et parmi les ouvriers effet dose-réponse avec la durée de l'exposition Activité de AChE et BChE diminuées chez les exposés et BChE diminuée avec un VEMS et CVF plus faibles
Callahan et coll., 2014 Égypte	38 adolescents qui appliquent de pesticides <i>versus</i> 24 témoins suivis pendant 10 mois	Spirométrie jour 146 (après utilisation de pesticides, mais niveau de TCPy encore élevé) et jour 269 (niveau TCPy revenu à la normale) Restriction (CVF < 5 ^e percentile et ratio VEMS/CVF normal) Sifflements (questionnaire)	Dosage urinaire : TCPy, un métabolite spécifique du chlorpyrifos	Âge	Niveau de TCPy augmenté chez les exposés, et inversement associé aux mesures spirométriques au jour 146 (mais pas au jour 269) Risque de sifflements augmenté chez les exposés
Ndlovu et coll., 2014 Afrique du sud	211 femmes incluant 121 femmes agricultrices et 90 citadines (5-10 km des zones agricoles)	Symptômes respiratoires (questionnaire ECRHS) : score de symptômes d'asthme, asthme diagnostiqué, asthme actif Mesure du FeNO	Exposition rapportée par questionnaire Dosage dans le sang de l'activité des cholinestérases (AChE)	Tabac, atopie, né dans une ferme, niveau d'éducation	Chez les agricultrices, le score de symptômes d'asthme était positivement associé à différentes variables d'exposition et négativement à AChE.

Tableau 16.I : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Hanssen et coll., 2015 Éthiopie	213 ouvriers agricoles (fleurs) <i>versus</i> 60 témoins (employés dans des supermarchés)	Symptômes au cours des 30 derniers jours (questionnaire BMRC) : toux, crachats, essoufflement, sifflements	Comparaison des différents postes chez les ouvriers agricoles Comparaison avec les témoins	Âge, niveau d'éducation	Symptômes respiratoires augmentés chez les femmes qui coupent/dés herbent <i>versus</i> les autres (statistiquement significatif pour la toux) Pas de témoins avec symptômes respiratoires
Mwanga et coll., 2016 Afrique du sud	211 femmes incluant 121 femmes agricultrices <i>versus</i> 90 citadines (5-10 km des zones agricoles)	Symptômes respiratoires (questionnaire ECRHS) Mesure du FeNO Sensibilisation allergique (test phadiatop®) Dosage de cytokines « non-Th2 » (IL-8, IL-6, IL10, IL-17, INF-γ) et « Th2 » (IL-4, IL-5, IL-13)	Métabolites urinaires des pesticides ajustés sur la créatinine urinaire : 6 métabolites des dialkylphosphates (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP), TCPy, métabolites des pyréthrinoides (DCCA, DBCA, 4F3-PBA, 3-PBA)	Tabac, atopie, né dans une ferme, niveau d'éducation	Pas de différence sur la prévalence de l'asthme, FeNO > 50 ppb, détection de cytokines non-Th2 et Th2 selon les 2 groupes Pas d'association métabolites - asthme/FeNO chez les agricultrices Les métabolites des organophosphorés et pyréthrinoides étaient associés à un taux de cytokines plus élevé, et plus spécifiquement pour les cytokines non-th2.
Negatu et coll., 2017 Éthiopie	2 populations : 1 104 agriculteurs, dont 601 exposés et 503 non exposés 387 agriculteurs, dont 206 exposés et 180 non exposés	Spirométrie (pour la seconde étude) Symptômes respiratoires (questionnaire BMRC)	Estimation de l'exposition cumulée à partir de i) intensité de l'exposition, ii) utilisation de protection, iii) durée d'exposition	Sexe, âge, IMC (2 ^e étude), statut tabagique, antécédent de pneumonie, salaire, statut marital, mâcher du khat	Prévalence de la toux chronique et de l'essoufflement significativement plus élevée chez les exposés que les non exposés, dans chacune des 2 études (OR estimés entre 3,1 et 6,7) VEMS, DEM ₂₅₋₇₅ et VEMS/CVF significativement abaissés chez les exposés <i>versus</i> non exposés Associations dose-réponse observées
Jalilian et coll., 2018 Iran	70 détaillants de pesticides <i>versus</i> 64 ouvriers du bâtiment	Symptômes respiratoires (questionnaire ECRHS) : toux, crachats, essoufflement, sifflements, oppression thoracique Marqueurs de stress oxydants (glutathion, malondialdéhyde, catalase)	Comparaison des groupes	Âge, taille, poids, niveau d'éducation, expériences professionnelles, travail quotidien, antécédents familiaux de maladies respiratoires, statut marital, statut tabagique, nombre de cigarettes/j	Les détaillants de pesticides déclaraient significativement plus de sifflements, oppression thoracique, toux et crachats et avaient des niveaux de glutathion et malondialdéhyde augmentés.

Tableau 16.1 : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Études transversales					
Desalu et coll., 2014 Niger	228 agriculteurs	Symptômes respiratoires (questionnaire) : toux, crachats, essoufflement, sifflements, oppression thoracique, allergies nasales Mesure du débit de pointe	Utilisation de pesticides non spécifique (questionnaire)	Âge, tabac, comorbidités, utilisation de biomasse	L'utilisation de pesticides était associée à un risque augmenté de toux chronique (2,96 [1,21-7,23]), crachats chroniques (2,64 [1,12-6,24]) et essoufflement (4,28 [1,65-10,86]).
Fiori et coll., 2015 Brésil	2 469 familles de cultivateurs de tabac	Sifflements dans les 12 derniers mois évalués par questionnaire	Utilisation de pesticides (questionnaire) : nombre de jours/mois d'utilisation, nombre d'années d'utilisation de pesticides (vie)	Pas clairement précisé (âge, tabac, antécédent d'asthme...)	L'utilisation de pesticides (jours/mois) était associée à un risque de sifflements augmenté chez les hommes, avec une relation dose-réponse (RR = 2,71 ; IC 95 % [1,56-4,71]). Pas d'association chez les femmes
Quansah et coll., 2016 Ghana	300 maraîchers	Symptômes respiratoires (questionnaire) : toux chronique, crachats chroniques, sifflements, essoufflement	Questionnaire administré Dosages urinaires de métabolites des pesticides organochlorés (γ -HCH, β -HCH, δ -HCH, heptachlore, aldrine, dieldrine, endosulfan sulfate) et des pyréthrinoides (λ -cyhalothrine, cyperméthrine) pour 100 participants	Sexe, âge, statut marital, niveau d'éducation, tabac	Risque augmenté des crachats chroniques avec le nombre heures/jour d'utilisation de fongicides et d'insecticides Risque augmenté des sifflements avec le nombre d'heures/jour d'utilisation de fumigants, de fongicides et d'insecticides et le nombre d'années d'utilisation de fongicides (relation dose-réponse) Relation dose-réponse entre la combinaison d'activités qui exposent les maraîchers (0 à 3 ; transport, mélange et pulvérisation) et chacun des symptômes respiratoires Associations dose-réponse observées avec β -HCH, heptachlore et endosulfan sulfate Pas d'association avec les pyréthrinoides

Tableau 16.I : (suite)

Référence Pays	Population étudiée Design d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Patel et coll., 2018 États-Unis	11 210 exploitants agricoles <i>The Farm and Ranch Safety Survey</i>	Asthme actif (questionnaire)	Auto-questionnaire avec question sur les pesticides spécifiques utilisés	Sexe, région	L'utilisation de pesticides (quels qu'ils soient), d'herbicides et d'insecticides était associée à un risque d'asthme actif augmenté. Pas d'association avec les produits spécifiques (tendance avec le glyphosate : OR = 1,3 [0,97-1,8])
Diaz-Criollo et coll., 2019 Colombie	217 agriculteurs	Spirométrie (VEMS, CVF, VEMS/CVF) Obstruction bronchique : VEMS/CVF < 80 % Symptômes/maladies respiratoires auto-déclarés : toux, dyspnée, sifflements, douleur thoracique, bronchite chronique, asthme	Niveau de paraquat mesuré dans les urines (SPE-HPLC) Exposition évaluée par : niveau urinaire * nombre de mois d'utilisation de pesticides au travail (MEE) Exposition aux pesticides auto-déclarée		62 pesticides déclarés : profénofos (35 %), méthamidophos (25 %), chlorpyrifos (22 %), méthomyl (14 %), chlorothalonil (13 %), mancozèbe (12 %), esbiothrin (12 %) et glyphosate (12 %). Exposition combinée à ces 8 pesticides : 46 % Obstruction bronchique (prévalence : 5 %) associée à des expositions combinées, incluant paraquat et méthamidophos Asthme (prévalence : 1 %) associé à l'exposition au paraquat
Liu et coll., 2019 Chine	5 420 agriculteurs travaillant dans des serres	Asthme : sifflements ou crise d'asthme au cours de la dernière année et VEMS/CVF < 75 % et test de réversibilité positif (VEMS post-BD > 12 % et > 200 ml de la valeur de base)	Application de pesticides non spécifiques (questionnaire)	Sexe, IMC, type de culture, temps de ventilation, odeurs, toux à l'entrée dans la serre, toux avant 14 ans	L'utilisation de plusieurs pesticides augmente significativement le risque d'asthme : OR = 1,24 ; IC 95 % [1,03-1,49].

Tableau 16.1 : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Li et coll., 2019 Chine	1 366 individus travaillant dans des serres	Maladie respiratoire diagnostiquée (bronchite chronique, emphysème, asthme, autres) et symptômes respiratoires (toux ou crachats, dyspnée ou tachypnée, essoufflement ou détresse pulmonaire, hémoptysie) par questionnaires non standardisés	Questionnaire posé par un enquêteur incluant le nombre d'années d'utilisation de pesticides (non spécifiques), méthode de spray (manuelle, machine, mixte), durée moyenne d'utilisation de spray	Modèle complet ajusté sur des facteurs généraux et liés au style de vie, mais pas clairement précisé sur lesquels parmi âge, sexe, niveau d'éducation, statut marital, ethnicité, revenu de la famille, année de l'étude, tabagisme actif, tabagisme passif, consommation d'alcool, activité physique, nombre de repas par jour, prise du petit-déjeuner	Pas d'association statistiquement significative avec les maladies respiratoires (n = 49 cas) Des associations significatives et positives étaient observées avec la méthode de spray mixte <i>versus</i> manuelle, mais peu de sujets dans le groupe « mixte ». Aucune association significative quand ajustement sur le modèle complet

* : Les études épidémiologiques antérieures à 2014 sont présentées en détail dans la revue de la littérature publiée en 2015 (Mamane et coll., 2015a) et ne sont pas reprises dans ce tableau.

3-PBA : acide 3-phénoxybenzoïque ; 4F3-PBA : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque ; AChE : acétylcholinestérase ; BChE : butyrylcholinestérase ; BD : bronchodilatation ; BMRC : *British Medical Research Council* ; CVF : capacité vitale forcée ; DBCA : acide 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ; DCCA : acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ; DMP : diméthylphosphate ; DEP : diéthylphosphate ; DMTP : diméthylthiophosphate ; DETP : diéthylthiophosphate ; DMDTP : diméthylidithiophosphate ; DEDTP : diéthylidithiophosphate ; FeNO : fraction expirée du monoxyde d'azote ; IMC : indice de masse corporelle ; LIN : limite inférieure de la normale ; MEE : matrice emploi-exposition ; TCPy : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau 16.II : Résultats de l'ensemble des études d'association substances spécifiques-santé respiratoire conduites dans la cohorte américaine AHS

Référence	Phénotype respiratoire	Pesticides pour lesquels une association statistiquement significative a été observée
Hoppin et coll., 2002	Sifflements 12 derniers mois chez les agriculteurs (n = 20 468)	Herbicides : alachlore, atrazine**, chlorimuron-éthyle, EPTC**, paraquat**, <i>petroleum oil</i> , trifluraline Insecticides : chlorpyrifos**, malathion, parathion**, perméthrine (élevage de poules) Fongicides : métalaxyl
Hoppin et coll., 2006	Sifflements 12 derniers mois chez des applicateurs industriels (n = 2 255)	Atrazine, chlorimuron-éthyle, glyphosate, imazéthapyr, métolachlore, métribuzine, pendiméthaline, chlorpyrifos, dichlorvos, fonofos, phorate, terbufos
Hoppin et coll., 2008	Asthme allergique et non allergique chez les femmes (n = 25 814)	Asthme allergique : 2,4-D, glyphosate, carbamates (carbaryl), coumaphos, malathion, parathion, phorate, DDT, perméthrine (animaux) ; métalaxyl Asthme non allergique : perméthrine (cultures)
Hoppin et coll., 2009	Asthme allergique et non allergique à début dans la vie adulte chez les hommes agriculteurs (n = 19 704)	Asthme allergique : 2,4,5-TP+, EPTC, paraquat, chlordane, heptachlor, lindane, coumaphos, diazinon, parathion, captane, 80/20 mix, dibromure d'éthylène Asthme non allergique : DDT, malathion, phorate
Henneberger et coll., 2014	Exacerbation des symptômes chez les applicateurs de pesticides asthmatiques (n = 926)	Effet protecteur du paraquat, glyphosate
Hoppin et coll., 2007	Bronchite chronique chez les agriculteurs (n = 20 908)	Carbaryl*, carbofuran*, chlordane, DDT*, heptachlor*, lindane, toxaphène, coumaphos, diazinon*, dichlorvos, malathion*, parathion, perméthrine*, 2,4,5-T*, 2,4,5-TP*, chlorimuron-éthyle*
Valcin et coll., 2007	Bronchite chronique chez les femmes non fumeuses (n = 21 541)	Dichlorvos, DDT, cyanazine, paraquat, bromure de méthyle
Hoppin et coll., 2017	Sifflements allergiques et non allergiques (n = 22 134)	Sifflements allergiques : dicamba, piclorame, trifluraline, glyphosate**, 2,4-D**, triclopyr, atrazine, simazine, bentazone, carbaryl**, chlorpyrifos, diméthoate, malathion, perméthrine**, pyréthrine, zeta cyperméthrine, warfarine** Sifflements non allergiques : clopyralid/flumétsulame, dicamba, piclorame, mésotrione, acétochlore, métolachlore, trifluraline, imazaquine, glyphosate**, fluazifop-butyl/fénoxaprop-p-éthyle, triclopyr, atrazine, nicosulfuron, malathion, cyfluthrine, perméthrine**, pyréthrine
Rinsky et coll., 2019	BPCO, bronchite chronique, BPCO+bronchite chronique (n = 22 491)	Diazinon associé avec les 3 phénotypes et perméthrine, malathion, pyréthrine, lindane, parathion, coumaphos, dichlorvos, carbaryl associés avec 1 ou 2 phénotypes

* : Association toujours significative après ajustement sur les pesticides corrélés ; ** : Effet dose-réponse rapporté

Tableau 16.III : Études épidémiologiques publiées depuis 2014 portant sur le lien entre expositions environnementales aux pesticides et la santé respiratoire*

Référence Pays	Population étudiée Design d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Études de cohortes prospectives					
Gascon et coll., 2014 Espagne	4 608 mères-enfants Méta-analyse de 10 cohortes de naissances (<i>ENRIECO</i>)	Bronchite et sifflements rapportés par les parents 6-18 mois Sifflements avant 4 ans	DDE dans le sang du cordon	Sexe, âge de l'enfant, durée de l'allaitement, âge gestationnel, nombre de frères/sœurs à la naissance, âge maternel, IMC de la mère, tabac mère pré et post-natal, niveau d'études de la mère, asthme/allergie de la mère, date de recueil de l'échantillon	Association significative avec les symptômes à 18 mois, RR [IC 95 %] pour une variation log2 DDE ng/ml : Bronchite et/ou sifflements : 1,03 [1,00-1,07] Bronchite : 1,05 [1,00-1,11] Sifflements : 1,02 [0,96-1,07] Association dose-réponse (basée sur les terciles d'exposition) Association robuste à l'ajustement sur PCB-153, pas d'hétérogénéité selon les cohortes Pas d'association avec les sifflements vie évalués à 4 ans
Hansen et coll., 2016 Danemark	414 paires mères-enfants avec des mesures prénatales d'exposition et une spirométrie au suivi à 20 ans	Spirométrie à 20 ans : obstruction bronchique (VEMS/ CVF < 75 %), et fonction ventilatoire diminuée (VEMS % prédit < 90 %)	p,p'-DDE, HCB, 6 PCB (-118, -156, -138, -153, -170, -180) mesurés dans le sérum maternel pendant la grossesse	Âge maternel, parité, tabagisme pendant la grossesse, IMC avant la grossesse, niveau d'éducation, triglycérides, cholestérol, et sexe de l'enfant	Comparativement aux individus avec les plus faibles niveaux d'expositions pendant la grossesse (1 ^{er} tercile d'exposition), ceux qui étaient les plus exposés (dernier tercile d'exposition) aux PCB de type dioxine, aux PCB qui ne sont pas de type dioxine, HCB et p,p'-DDE avaient un risque d'obstruction bronchique augmenté (OR = 2,96 [1,14-7,70], 2,68 [1,06-6,81], 2,63 [1,07-6,46], et 2,87 [1,09-7,57], respectivement). Pas d'association avec un niveau de VEMS diminué < 90 %

Tableau 16.III : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Perla et coll., 2015 États-Unis	2 777 enfants de 6 ans et plus pour données DAP 940 enfants $\geq$ 12 ans pour les données DDT Cohorte <i>NHANES</i> (1999-2008)	Asthme vie, asthme actif et sifflements actifs par questionnaires	Taux des DAP urinaires (somme des concentrations de 6 métabolites : DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP) p,p'-DDE	Modèle DAP : sexe, ethnicité, IMC, index de pauvreté, tabac prénatal, log(cotinine) Modèle DDT : sexe, IMC, index de pauvreté	Pas d'association significative observée Tendance non significative entre DDE et sifflements Associations plutôt négatives dans les analyses selon les groupes ethniques
Raanan et coll., 2015 États-Unis	359 enfants vus à 5 et 7 ans Cohorte de naissance <i>CHAMACOS</i>	Symptômes respiratoires (sifflements, essoufflement traitements pour asthme) et toux à l'effort rapportés à 5 et 7 ans	6 métabolites urinaires des OP (3 DEP et 3 DMP) mesurés 2 fois pendant la grossesse (0-20 ; 21-40 semaines) et 5 fois chez l'enfant (0,5-5 ans)	Sexe, tabac maternel grossesse, tabac passif première année de vie, saison de naissance, concentration moyenne de PM _{2,5} sur les 3 premiers mois de vie, moisissures dans l'habitat, proximité d'une autoroute, présence de blattes dans la maison	Association significative DAP total et DEP mesurée lors de la seconde moitié de grossesse et les symptômes respiratoires (log-10 DAP total, OR = 1,77 ; IC 95 % [1,06-2,95]) Associations « fortes » observées avec l'exposition dans l'enfance et DAP total, DEP et DMP ; OR [IC 95 %] pour DAP total : Symptômes respiratoires : 2,53 [1,32-4,86] Toux à l'effort : 5,40 [2,10-13,91]
Raanan et coll., 2016 États-Unis	279 enfants Cohorte de naissance <i>CHAMACOS</i>	Spirométrie à 7 ans	6 métabolites urinaires des OP (3 DEP et 3 DMP) mesurés 2 fois pendant la grossesse (0-20 ; 21-40 semaines) et 5 fois chez l'enfant (0,5-5 ans)	Sexe, âge, taille, animaux domestiques, score d'insécurité alimentaire, niveau d'éducation mère, saison de la spirométrie, technicien, tabac grossesse mère, saison de naissance, concentration moyenne de PM _{2,5} sur les 3 premiers mois de vie, durée allaitement, moisissures dans l'habitat, distance à une autoroute	Pas d'association entre les expositions maternelles pendant la grossesse et les paramètres de fonction respiratoire Association négative entre les expositions dans l'enfance et le VEMS (log-10 total DAP, OR = -0,16 ; IC 95 % [-0,30 ; -0,02]) et la CVF (log-10 total DAP, OR = -0,17 ; IC 95 % [-0,34 ; -0,01]). Pas d'associations avec DEM ₂₅₋₇₅

Tableau 16.III : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Raanan et coll., 2017 États-Unis	237 enfants Cohorte de naissance <i>CHAMACOS</i>	Spirométrie à 7 ans Symptômes respiratoires (sifflements, essoufflement ou traitement pour asthme) à 7 ans Traitements pour asthme à 7 ans	Modèles SIG- Quantité de soufre élémentaire (kg) utilisé pour l'agriculture dans un rayon de 0,5/1/3 km Exposition pré- et post-natale	Modèles symptômes/traitement : tabac de la mère, saison de naissance, moisissures dans l'habitat, mesures urinaires des métabolites des pesticides organophosphorés (DAP) Modèle paramètres de spirométrie : âge, taille, sexe de l'enfant, tabac mère grossesse, saison de naissance, concentration moyenne de PM _{2,5} sur les 3 premiers mois de vie, durée de l'allaitement, moisissures dans l'habitat, distance à une autoroute, animaux domestiques, mesures urinaires des métabolites des pesticides organophosphorés (DAP), insécurité alimentaire du foyer, nez qui coule sans rhume à 5 ans, nez qui coule sans rhume à 5 ans et soufre < 1 km, saison de la spirométrie, technicien	Association significative de l'exposition au soufre (augmentation par un facteur 10) avec un risque augmenté de symptômes/traitements, OR [IC 95 %] dans un rayon de < 0,5 km/< 1 km : Symptômes respiratoires, 1,71 [1,14 ; 2,57] / 2,09 [1,27 ; 2,36] Traitements pour asthme, 2,23 [1,19 ; 4,21] / 3,51 [1,50 ; 3,23] Association significative de l'exposition au soufre (augmentation par un facteur 10) avec une fonction respiratoire diminuée, β (IC 95 %) : VEMS : -0,14 [-0,25 ; -0,04] CVF : -0,13 [-0,3 ; -0,02] DEM ₂₅₋₇₅ : -0,16 [-0,34 ; -0,00]

Tableau 16.III : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Balte et coll., 2017 Allemagne	344 enfants vus à 8 et/ou 9 ans et à 10 ans (971 observations) Cohorte d'enfants (8 ans au recrutement)	1-3 spirométries par enfant VEMS, CVF, VEMS/CVF	Concentration DDE dans le sang à 8 ou 10 ans	Antécédent personnel d'asthme, asthme mère, asthme père, durée de l'allaitement, tabac grossesse	Pas d'association entre la concentration de DDE et paramètres spirométriques dans le modèle pour données répétées Effet direct de la concentration de DDE sur taille et poids, mais pas sur la fonction respiratoire. Effet indirect de la concentration de DDE sur la fonction respiratoire, médiée par l'effet de DDE sur la taille et le poids
Gunier et coll., 2018 États-Unis	294 enfants Cohorte de naissance <i>CHAMACOS</i>	Spirométrie à 7 ans Symptômes respiratoires (sifflements, essoufflement) et traitements pour asthme	Modèles SIG- Proximité résidence (8 km) aux traitements agricoles par fumigation (<i>Pesticide Use Report data</i>) bromure de méthyle, chloropicrine, métham sodium et 1,3-dichloropropène Exposition pré- et post-natale	Modèles symptômes/traitements : tabac de la mère, saison de naissance, moisissures dans l'habitat, allergie (nez qui coule sans rhume) Modèle paramètres de spirométrie : ajustement supplémentaire sur âge, taille, sexe de l'enfant	Pas d'association avec les symptômes /traitements Association positive entre l'exposition prénatale au bromure méthyle et le VEMS (0,06 [0,00-0,12]), DEM ₂₅₋₇₅ (0,15 [0,03-0,27])
Raherison et coll., 2019 France	282 enfants 3-10 ans en milieu viticole (1/4 habitaient dans une ferme) Cohorte, avec 2 périodes de suivi : l'hiver (peu de pesticides dans l'air) et l'été (période de traitement des vignes)	Spirométrie : débit de pointe et VEMS Asthme (diagnostic par un médecin) Symptômes d'asthme Score de symptômes (asthme ; rhinite ; asthme + rhinite)	56 pesticides mesurés dans l'air 1 semaine sur chaque période → Index d'exposition cumulatif Biomarqueur urinaire d'exposition au fongicide diithiocarbamates (éthylène thiourée, ETU (µg/g créatinine, n = 96)	Sexe, âge, niveau d'éducation père et mère, atopie, tabac passif, bronchiolite, animaux domestiques, habiter dans une ferme, utilisation domestique de pesticides, exposition professionnelle aux pesticides, indice de la qualité de l'air, température, score de symptômes à la phase I (hiver)	Pas d'association entre les concentrations de pesticides dans l'air et les scores de symptômes (n = 177) Association positive et significative entre ETU et le score total de symptômes (n = 66, OR = 3,56 ; IC 95 % [1,04-12,12]) Pas d'association avec les paramètres de fonction respiratoire

Tableau 16.III : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Kim et coll., 2019 Corée	559 adultes (âge moyen 75 ans ; 117 hommes) habitants de Séoul Jusqu'à 3 visites à environ 1 an d'intervalle entre 2 visites (1 198 observations) Cohorte	1-3 spirométries par sujet VEMS, CVF, VEMS/CVF, DEM ₂₅₋₇₅	1-3 dosages urinaires d'un métabolite des pyréthrinoides (3-PBA) par enfant (ICC _{total} = 0,76 mais variabilité importante selon la concentration : ICC _{élevé} = 0,78 ICC _{faible} = 0)	Âge, sexe, IMC, tabac, niveau de diplôme, numéro de visite, sommées des métabolites des phthalates	Associations transversales négatives, β [IC 95 %] pour une variation ln(3-BPA) : VEMS (-1,48 [-2,19 ; -0,78], CVF (-1,14 [-1,82 ; -0,46]), DEM ₂₅₋₇₅ . (-1,11 [-2,14 ; -0,09]) Pas d'association sur le déclin de la fonction
Benka-Coker et coll., 2019 États-Unis	16 enfants (6-16 ans) asthmatiques Données répétées à intervalle de 6 jours pendant 4 mois (139 observations) <i>The Aggravating Factors of Asthma in a Rural Environment (AFARE) study</i>	Dosage urinaire des leucotriènes E4 (uLTE4), marqueur d'inflammation	Métabolites urinaires des OP (DAP total, DMP total, DEP total) ajustés sur la créatinine	Âge, atopie, utilisation de corticoïdes inhalés, température maximale et vitesse du vent	Association positive significative entre la concentration uLTE4 et DAP total, DMP total et DEP total
Abellan et coll., 2019 Espagne	2 308 paires mères-enfants, cohorte INMA	Spirométrie à 4 ans (n = 636) et 7 ans (n = 1 192) 520 enfants avec spirométrie à 4 et 7 ans	p,p'-DDE, HCB, PCB-138, PCN-153, PCB-180 et somme des PCB mesurés dans le sang maternel ou le sang du cordon	Âge maternel à la naissance, IMC de la mère avant la grossesse, niveau d'éducation de la mère, CSP de la mère, pays de naissance de la mère, parité, consommation d'alcool et tabac pendant la grossesse, nutrition de la mère, région d'habitation, et âge, sexe et taille de l'enfant à la visite	Une concentration augmentée à p,p'-DDE était associée à un VEMS et une CVF diminués : statistiquement significatif à 4 ans et 7 ans, mais pas de relation dose-réponse et à 7 ans seulement pour des niveaux d'exposition médians. Même tendance pour HCB et VEMS et CVF à 7 ans. Pas d'association observée avec les PCB

Tableau 16.III : (suite)

Référence Pays	Population étudiée <i>Design</i> d'étude	Définition de l'évènement de santé	Méthode et définition de l'exposition aux pesticides	Facteurs d'ajustement	Résultats
Études de cas-témoins					
Meng et coll., 2016 Chine	620 cas asthmatiques 218 témoins Enfants recrutés en 2013/14	Asthme diagnostiqué par un médecin	Pesticides organochlorés dosés dans des pools de sérum (5 cas/2 témoins) (3 HCH ; heptachlore ; DDT, DDE, DDD)	Sexe, PCB total, BDE total	Risque d'asthme augmenté avec HCH (1 ng/g lipide, OR = 1,06 ; IC 95 % [1,02-1,10]) et p,p'-DDE (1 ng/g lipide, OR = 1,02 ; IC 95 % [1,01-1,03]) Pas d'association positive avec l'asthme sévère, mais 2 associations négatives (p,p'-DDD et o,p'-DDT)
Études transversales					
Ye et coll., 2015 Canada	1 696 participants à l'étude <i>Canadian Health Measures Survey</i> âgés de 20 à 79 ans	Spirométrie : VEMS, CVF, VEMS/CVF, DEM ₂₅₋₇₅	p,p'-DDT (traitée en variable binaire : > limite de détection oui/non) et p,p'-DDE (traitée en variable continue) mesurés dans la plasma	Âge, sexe, ethnicité, taille, tabac et dépenses énergétiques quotidiennes (variables sélectionnées parmi un plus large nombre de facteurs étudiés)	p,p'-DDT et p,p'-DDE étaient significativement associés à un VEMS et une CVF diminués (β [IC 95 %] pour une augmentation de 10 ng/g lipide de p,p'-DDE = -11,8 [-20,6 ; -3,1] et -18,8 [-28,7 ; -8,9] respectivement). Pas de relation avec VEMS/CVF et DEM ₂₅₋₇₅

* : Les études épidémiologiques antérieures à 2014 sont présentées en détail dans une revue de la littérature (Mamane et coll., 2015a) et ne sont pas reprises dans ce tableau.

3-PBA : l'acide 3-phénoxybenzoïque ; 4F3-PBA : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque ; AChE : acétylcholinestérase ; BChE : butyrylcholinestérase ; CVF : capacité vitale forcée ; DAP : dialkyl phosphate ; DBCA : acide 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ; DCCA : acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ; DDD : dichlorodiphényldichloroéthane ; DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène ; DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; DMP : diméthylphosphate ; DEP : diéthylphosphate ; DMTP : diméthylthiophosphate ; DETP : diéthylthiophosphate ; DMOTP : diméthylthiophosphate ; DEDTP : diéthylthiophosphate ; FeNO : fraction expirée du monoxyde d'azote ; HCB : hexachlorobenzène ; ICC : *intraclass correlation coefficient* ; IMC : indice de masse corporelle ; LIN : limite inférieure de la normale ; MEE : matrice emploi-exposition ; TCPy : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

Tableau 16.IV : Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et pathologies respiratoires

Exposition/populations	Effets	Présomption d'un lien
Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)	Fonction respiratoire	+
	Asthme, sifflements	+
	BPCO, bronchite chronique	++
Exposition environnementale aux pesticides au domicile (proximité, usages domestiques)	Fonction respiratoire	±
	Asthme, sifflements	+
	BPCO, bronchite chronique	Absence d'études rigoureuses

++ d'après les résultats d'une méta-analyse
+ d'après les résultats de plusieurs études dont au moins une grande cohorte
± d'après les résultats de plusieurs études mais pas d'étude de cohorte

Tableau 16.V : Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque d'altération de la santé respiratoire

Exposition	Populations	Présomption d'un lien		
		Fonction respiratoire	Asthme, sifflements	Bronchite chronique, BPCO
Insecticides				
Carbamates/Dithiocarbamates	Milieu agricole		± 1,2	
Carbaryl	Agriculteurs		± 3,4	± 5,6
Organophosphorés	Population générale		± 7-9	
Chlorpyrifos	Agriculteurs	± 10	± 4,11,12	
Coumaphos	Agriculteurs		± 3,13	± 5,6
Diazinon	Agriculteurs		± 12	± 5,6
Dichlorvos	Agriculteurs		± 12	± 5,6,14
Malathion	Agriculteurs		± 3,4,11,13	± 5,6
Parathion	Agriculteurs		± 3,11,13	± 5,6
Organochlorés	Population générale	± 15		
DDT	Agriculteurs		± 3,13	± 5,14
	Population générale	+ 16-18	+ 9,19-21	
Heptachlor	Agriculteurs		± 13,20	± 5
Hexachlorocyclohexane (HCH)	Agriculteurs		± (lindane) 13,20	± (lindane) 5,6
Pyréthrinoïdes		± 22		
Perméthrine	Agriculteurs		± 3,4,11	± 5,6
Herbicides				
Triazine				
Atrazine	Agriculteurs		± 4,11,12	
Sulfonylurée				
Chlorimuron-éthyle	Agriculteurs		± 11,12	± 5
Bipyrimidine				
Paraquat	Agriculteurs	± 23	+ 11,13,24,25	± 5
Phénoxyherbicides			± 26,27	± 27
2,4-D	Agriculteurs		± 3,4	
2,4,5-T	Agriculteurs		± 13	± 5
Aminophosphonate glycine				
Glyphosate	Agriculteurs		± 3,4,12	

1. Senthilselvan et coll., 1992 ; 2. Raherison et coll., 2019 ; 3. Hoppin et coll., 2017 ; 4. Hoppin et coll., 2008 ; 5. Rinsky et coll., 2019 ; 6. Hoppin et coll., 2007 ; 7. Perla et coll., 2015 ; 8. Raanan et coll., 2016 ; 9. Raanan et coll., 2015 ; 10. Callahan et coll., 2014 ; 11. Hoppin et coll., 2006 ; 12. Hoppin et coll., 2002 ; 13. Hoppin et coll., 2009 ; 14. Valcin et coll., 2007 ; 15. Benka-Coker et coll., 2019 ; 16. Ye et coll., 2015 ; 17. Abellan et coll., 2019 ; 18. Hanssen et coll., 2015 ; 19. Balte et coll., 2017 ; 20. Meng et coll., 2016 ; 21. Gascon et coll., 2014 ; 22. Kim et coll., 2019 ; 23. Cha et coll., 2012 ; 24. Schenker et coll., 2004 ; 25. Castro-Gutiérrez et coll., 1997 ; 26. Kang et coll., 2006 ; 27. Cherry et coll., 2018

++ d'après les résultats d'une méta-analyse de très bonne qualité et convergence avec les résultats des études publiées depuis la méta-analyse

+ d'après les résultats qui ont été rapportés dans au moins 2 études indépendantes de bonne qualité (2 études conduites sur la même cohorte, comme l'AHS, ne sont pas considérées comme indépendantes)

± d'après les résultats rapportés dans une seule étude (ou plusieurs études conduites sur une même cohorte)

Les substances rapportées dans ce tableau ont été définies à partir de l'ensemble des résultats de la littérature épidémiologique des associations entre pesticides et santé respiratoire (pas seulement dans la littérature récente). En ce qui concerne les résultats de la cohorte AHS, toutes les substances associées avec au moins un phénotype respiratoire sont rapportées dans le tableau 16.II, et ne sont reportées dans ce tableau que les substances identifiées dans au moins 3 études AHS sur la santé respiratoire (ou associées avec au moins 3 phénotypes respiratoires distincts), les substances pour lesquelles il y a donc une cohérence interne pour les associations observées.

Tableau 16.VI : Caractéristiques des 17 pesticides potentiellement impliqués dans les pathologies pulmonaires obstructives sélectionnés à partir des résultats épidémiologiques

Composé	Famille chimique	Carcinogénèse	Usage agricole autorisé*	Irritant	Stress oxydant	Mitotoxicité	Immunomodulation
Insecticides							
Carbaryl	Carb	Circ 3	non	H315	x		
Chlorpyrifos	OP		non	non**	x	x	x
Coumaphos	OP		non		x		
Diazinon	OP	Circ 2A	non	H315	x		x
Dichlorvos	OP	Circ 2B	non	H317	x		
Malathion	OP	Circ 2A	oui	H317	x	x	
Parathion	OP	Circ 2B	non		x		x
DDT	OC	Circ 2A	non		x	x	
Heptachlor	OC	Circ 2B	non		x		
Hexachlorocyclohexane (HCH)	OC	Circ 1	non		x	x	
Perméthrine	Pyr	Circ 3	non	H317	x	x	x
Herbicides							
Atrazine	Triazine	Circ 3	non	H317	x	x	
Chlorimuron-éthyle	Sulfonylurée		non	H315	x		
Glyphosate		Circ 2A	oui		x	x	
Paraquat	Bipyrimidine		non	H335 H315	x	x	
2,4-D	Dérivé phénoxy		oui	H317 H335	x		x
2,4,5-T	Dérivé phénoxy		non	H315 H335	x		

* : Autorisé pour une utilisation en agriculture en France en 2020 (<https://ephy.anses.fr>, consulté en mars 2020) ; ** chlorpyrifos méthyl est classé H317 ; Carb : carbamates ; Pyr : pyréthrinoides ; OC : organochlorés ; OP : organophosphorés

Tableau 16.VII : Caractéristiques des 7 pesticides sélectionnés sur des critères moins restrictifs

Composé	Famille chimique	Carcinogénèse	Usage agricole autorisé*	Irritant	Stress oxydant	Mitotoxicité	Immuno-modulation
Insecticides							
Carbofuran	Carb		non		x	x	
Cyfluthrine	Pyr		non**		x		x
Cyperméthrine	Pyr		oui	H335 H315 H317	x		
Herbicides							
Pendiméthaline	Dinitroaniline		oui	H317	x		
Fongicides							
Captafol	Phtalimides	Circ 2A	non	H317	x		
Chlorothalonil	OC	Circ 2B	non	H317 H335	x		x
Fluaziname	Pyridinamine		oui	H317 H315		x	

* : Autorisé pour une utilisation en agriculture en France en 2020 (<https://ephy.anses.fr>, consulté en mars 2020) ; ** mais oui β-cyfluthrine ; Carb : carbamate ; Pyr : pyréthri-noïde ; OC : organochloré

Tableau 16.VIII : Caractéristiques des 6 pesticides sélectionnés sur leur mécanisme d'action

Pesticide	Famille chimique	Carcinogénèse	Usage agricole autorisé*	Irritant	Stress oxydant	Mitotoxicité	Immunomodulation
Insecticides							
Deltaméthrine	Pyr	Circ 3	oui	H317			x
Méthoxychlore	OC	Circ 3	non				x
Indoxacarbe	Oxadiazine		oui				x
Imidaclopride	Nitroguanidine		oui				x
Fipronil	Phénylpyrazole		non				x
Fongicides							
Mancozèbe	Dithiocarbamate		oui	H317			x
Coformulants							
PBO		Circ 3	-**				x

* : Autorisé pour une utilisation en agriculture en France, <https://ephy.anses.fr> (consulté en mars 2020) ; ** : certaines formulations commerciales contiennent ce coformulant ; Pyr : pyréthinoïde ; OC : organochloré

Tableau 16.IX : Effets toxiques et pesticides : stress oxydatif, mitotoxicité et immunotoxicité

Composés	Effets	Modèles	Références
STRESS OXYDATIF – production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)			
DDT	↑ H ₂ O ₂	Poisson (<i>H. malabaricus</i>)-hépatocytes <i>in vitro</i>	Filipak Neto et coll., 2008
Dieldrine	↑ ROS	PC12 (lignée dopaminergique)	Kitazawa et coll., 2001
		THP1 (lignée monocyte humain)	Mangum et coll., 2015
Heptachlore	↑ ROS	HaCaT (lignée kératinocytes humains)	Ledirac et coll., 2005
Pendiméthaline	↑ ROS	V79 (lignée fibroblaste hamster), PBMC humains	Sarıgöl Kılıç et coll., 2018
STRESS OXYDATIF – systèmes de défense			
Atrazine	↑ SOD, GPx, GR ↓ CAT	Poisson (<i>D. rerio</i>)	Blahová et coll., 2013
	↑ Bax, Caspase 3, Nrf2 ↓ Bcl2 (rein)	Caille	Zhang et coll., 2018
	↑ Nrf2, HO-1, NQO1, CAT, SOD, GPx (rein)	Rat (28 jours)	Liu et coll., 2014
	↓ GSH ↑ GST, CAT (foie, rein)	Poisson (<i>O. mykiss</i>)	Ferrari et coll., 2007
Carbofuran	↓ CAT, SOD, GSH, GST, LPO (tous tissus)	Poisson (<i>C. gariepinus</i>)	Ibrahim et Harabawy, 2014
Chlorothalonil	↑ CAT, SOD, GPx, GR (branchies)	Huitre et moule	Haque et coll., 2019
Chlorpyrifos	↓ CAT, SOD, GR (tissu viscéral)	Poisson (<i>G. affinis</i>)	Kavitha et Rao, 2008
Coumaphos	↑ CAT, SOD, GST, GSH, LPO	Algue (<i>Ulva pertusa</i>)	Schweikert et Burritt, 2012
Cyfluthrine	↑ BNIP3, AKT1, p53, APAF1, NF-κB1, TNFα et Nrf2	SH-SY5Y (lignée neuroblastome)	Martínez et coll., 2019
β-Cyfluthrine	↑ LPO ↓ CAT, SOD, GPx (foie)	Souris (<i>per os</i>)	Verma et coll., 2016
α-Cyperméthrine	↓ CAT, SOD, GSH, HO-1, iNOS, NF-κB (poumon), NO, IL-1β, TNFα (sérum)	Rat (<i>per os</i>)	Arafa et coll., 2015
DDT	↑ CAT ↓ GST, SOD, GSH	Poisson (<i>H. malabaricus</i>)-hépatocytes <i>in vitro</i>	Filipak Neto et coll., 2008
2,4,5-T	↓ GST, SOD, GSH	Erythrocytes	Bukowska, 2004
HCH	↑ LPO ↓ CAT, SOD	Cellules d'ascites d'Ehrlich	Srivastava et Shivanandappa, 2006

Tableau 16.IX : (suite)

Composés	Effets	Modèles	Références
HCH	↑ GSH, GST, GPx, GR	CHO-K1	García-Fernández et coll., 2002
Diazinon	↑ SOD, GPx (branchies) ↓ GSH, CAT, GST (poumon)	Poisson (<i>C. carpio</i>) Lapin (<i>per os</i>)	Oruç et Usta, 2007 Hernandez-Moreno et coll., 2018
Glyphosate	↑ LPO	HepG2 (lignée hépatocarcinome)	Kaüba et coll., 2017
Malathion	↓ SOD, CAT, GSH ↑ SOD, CAT (hippocampe)	PC12 (phéochromocytome rat) Rat	Lu et coll., 2012 Fortunato et coll., 2006
Paraquat	↑ XO ↓ SOD (poumon)	Rat	Ahmed et coll., 2019
STRESS OXYDATIF – oxydation des macromolécules et dérivés			
Atrazine	↑ NO, MDA (rein)	Rat (28 jours)	Liu et coll., 2014
Captane	↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i> , γH2AX et 53BP1 foci)	HeLa (lignée humaine), AA8 (lignée rongeur)	Fernandez-Vidal et coll., 2019
Chlorimuron-éthyle	↑ MDA ↓ SOD (feuilles et racines)	Blé	Wang et Zhou, 2006
Chlorothalonil	↑ MDA (branchies) ↑ CA, MN, cassures ADN	Huitre et moule PBMC humains	Haque et coll., 2019 Santovito et coll., 2018
Chlorpyrifos	↑ MDA, LPO ↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>) (tissus : foie, cerveau, rein, rate) ↑ LPO (foie, cerveau), cassures ADN (élution) (foie, cerveau et PC12)	Poisson (<i>G. affinis</i>) Rat Rat et lignée PC-12 lignée phéochromocytome de la surrénale)	Kavitha et Rao, 2008 Ojha et coll., 2013 Bagchi et coll., 1995
Cyfluthrine	↑ MDA, NO ↓ NQO-1	SH-SY5Y (lignée neuroblastome humain) <i>in vitro</i>	Martínez et coll., 2019
β-Cyfluthrine	↑ CA, cassures ADN (moelle osseuse)	Souris	Verma et coll., 2016
α-Cyperméthrine	↑ MDA (poumon)	Rat (<i>per os</i>)	Arafa et coll., 2015
2,4-D	↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>)	Poisson (<i>C. decemmaculatus</i>)	Ruiz de Arcaute et coll., 2018
Diazinon	↑ MDA (poumon)	Lapin (<i>per os</i>)	Hernandez-Moreno et coll., 2018
Dichlorvos	↑ MDA (plasma) ↓ CAT (hématie)	Rat	Yarsan et Cakir, 2006
Glyphosate	↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>) ↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>)	PBMC humains HepG2 (lignée hépatocarcinome)	Kwiatkowska et coll., 2017 Kašuba et coll., 2017

Tableau 16.IX : (suite)

Composés	Effets	Modèles	Références
RoundUp 360+, glyphosate, AMPA	↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>) Roundup > glyphosate > AMPA	PBMC humains	Woźniak et coll., 2018
Malathion	↑ MDA	PC12 (phéochromocytome rat)	Lu et coll., 2012
	↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>) (tissus : foie, cerveau, rein, rate)	Rat	Ojha et coll., 2013
Parathion-méthyl	↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>) (tissus : foie, cerveau, rein, rate)	Rat	Ojha et coll., 2013
Paraquat	↑ MDA (poumon)	Rat	Ahmed et coll., 2019
Pendiméthaline	↑ Cassures ADN (<i>comet assay</i>), MN	V79 (lignée fibroblaste hamster), PBMC humains	Sarıgöl Kılıç et coll., 2018
Perméthrine	↑ Cassure ADN (striatum)	Rat	Falcioni et coll., 2010
MITOTOXICITÉ – dysfonctionnement mitochondrial			
Atrazine	Malformations et dégénérescence mitochondriales	Caille	Fang et coll., 2018
Carbofuran	↓ Activité chaîne respiratoire ↑ SDH, LPO (cerveau)	Rat	Kamboj et coll., 2008
Chlorothalonil	↑ IL-1β, IL-6, TNFα, IFNγ, caspase 1, 3 et 8 et ↑ prolifération cellulaire	RAW 264.7 lignée macrophage murin	Weis et coll., 2019
Chlorpyrifos	↓ Énergie perturbation métabolisme des acides gras	Rat	Wang et coll., 2009
	Hyperréactivité bronchique	Rat	Shaffo et coll., 2018a
	↓ IFN-γ, IL-4, IL-13	PBMC humains (traités PHA)	Oostingh et coll., 2009
Cyfluthrine	↑ Bax, Bcl-2, Casp-3, BNIP3, AKT1, p53, APAF1, NFκB1, TNFα et Nrf2	SH-SY5Y (lignée neuroblastome humain) <i>in vitro</i>	Martínez et coll., 2019
DDT	↑ Voie NF-κB/FasL et apoptose dépendant de la production de ROS	HL-7702 (cellules foie humain)	Jin et coll., 2014
β-HCH	↓ β-oxydation, perturbation TCA, métabolisme acides gras	HepG2	Liu et coll., 2017
2,4-D	LLNA assay (positive) ↑ IGE, IL-2, TNFα, INFγ, MCP-1, MIP-1b	Souris	Fukuyama et coll., 2009

Tableau 16.IX : (suite)

Composés	Effets	Modèles	Références
Diazinon	↑ TNF-α, IL6, CD40, CD86, MHC class II mais ↓ phagocytose	RAW 264.7 lignée macrophage murin	Ogasawara et coll., 2017
	↑ TNFα, IL6 macrophages BAL	Souris	Ogasawara et coll., 2017
	↓ IFNγ, IL-4, IL-13	PBMC humains (traités PHA)	Oostingh et coll., 2009
Dieldrine	↑ NOX, p47phox, cPLA2, Ca ²⁺ et stress kinases (JNK, ERK, p38MAPK)	THP1 (lignée monocyte humain)	Mangum et coll., 2015
Fluaziname	↓ Énergie, agent découplant	Poisson (<i>D. rerio</i>)	Wang et coll., 2018
IMMUNOTOXICITÉ – inflammation et signalisation			
Glyphosate	Dysfonctionnement ↓ ROS	<i>C. elegans</i>	Bailey et coll., 2018
Imidaclopride	Modifications histopathologiques poumon (inflammation) ↑ ARNm TNFα	Souris	Pandit et coll., 2016
Malathion	↑ Formation O2 ^{•-} -inhibition complexe IV (hippocampe et striatum)	Rat	Delgado et coll., 2006
Mancozèbe	↑ IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ, caspase 1, 3 et 8 ↑ prolifération cellulaire	RAW 264.7 lignée macrophage murin	Weis et coll., 2019
Méthoxychlore	↑ IGE, INFγ, TNF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A	Souris	Nishino et coll., 2013
	Dégranulation des mastocytes ↑ réaction allergique de type immédiat	RBL-2H3 (lignée humaine de mastocytes), mastocytes isolés de moelle osseuse de souris	Yasunaga et coll., 2015
Paraquat	↑ MMP9, IL-8, VEGF, COX-2 (poumon)	Rat	Ahmed et coll., 2019
Parathion	↑ IGE, INFγ, TNF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A	Souris	Nishino et coll., 2013
	↑ TNF-α dans macrophages du BAL	Cochon d'Inde	Proskocil et coll., 2013
Perméthrine	Inhibition du complexe I (striatum)	Rat	Falcioni et coll., 2010
	↑ O2 ^{•-} , MPO	Neutrophiles <i>in vitro</i> (rat)	Gabbianelli et coll., 2009
Butoxyde de pipéronyle	↑ IGE, INFγ, TNF, IL-6, IL-13	Souris	Nishino et coll., 2013

AKT1 : Ak strain transforming = RAC-alpha serine/threonine-protein kinase ; AMPA : aminomethylphosphonic acid ; APAF1 : apoptotic protease activating factor 1 ; BAL : bronchoalveolar lavage ; Bax : Bcl-2-associated protein X ; Bcl2 : B-cell lymphoma 2 ;

BNIP3 : BCL2 Interacting Protein 3 ; CA : chromosome aberration ; CAT : catalase ; CD40 : Cluster of differentiation 40 ; COX-2 : cyclooxygenase-2 ; cPLA2 : cytosolic phospholipase A2 ; ERK : extracellular signal-regulated kinases ; GPx : glutathione peroxidase ; GR : glutathione reductase ; GSH : glutathione ; GST : glutathione S-transferase ; γ -H2AX : phosphorylated variant of H2A histone ; HO-1 : heme oxygenase-1 ; IL-1 β : interleukin 1 beta ; IFN γ : interferon gamma ; JNK : c-Jun N-terminal kinase ; LLNA assay : local lymph node assay ; LPO : lipid peroxidase ; MCP-1 : monocyte chemoattractant protein 1 ; MDA : malondialdehyde ; MHC : major histocompatibility complex ; MIP-1b : macrophage inflammatory protein-1 β ou CCL4 ; MN : micronucleus ; iNOS : nitric oxide synthases ; MMP9 : matrix metalloproteinase 9 ; MPO : myeloperoxidase ; NQO1 : NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1 ; NF- κ B1 : nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit ; Nrf2 : nuclear factor erythroid-2-related factor 2 ; p38MAPK : P38 mitogen-activated protein kinase ; p47phox : sub-unit of neutrophil NADPH oxidase = neutrophil cytosol factor 1 ; PC12 : pheochromocytoma cell line of the rat adrenal medulla ; ROS : reactive oxygen species ; SDH : succinate dehydrogenase ; SOD : superoxide dismutase ; TCA : tricarboxylic acid cycle = Krebs cycle ; TNF α : tumor necrosis factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; XO : xanthine oxidase ; 53BP1 : p53-binding protein 1.

RÉFÉRENCES

- Abellan A, Sunyer J, Garcia-Esteban R, *et al.* Prenatal exposure to organochlorine compounds and lung function during childhood. *Environ Int* 2019 ; 131 : 105049.
- Ahmed MAE, El Morsy EM, Ahmed AAE. Protective effects of febuxostat against paraquat-induced lung toxicity in rats: Impact on RAGE/PI3K/Akt pathway and downstream inflammatory cascades. *Life Sci* 2019 ; 221 : 56-64.
- Alif SM, Dharmage SC, Benke G, *et al.* Occupational exposure to pesticides are associated with fixed airflow obstruction in middle-age. *Thorax* 2017 ; 72 : 990-7.
- American Thoracic Society. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : S1-S76.
- Arafa MH, Mohamed DA, Atteia HH. Ameliorative effect of N-acetyl cysteine on alpha-cypermethrin-induced pulmonary toxicity in male rats. *Environ Toxicol* 2015 ; 30 : 26-43.
- Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, *et al.* In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. *Toxicology* 1995 ; 104 : 129-40.
- Bailey DC, Todt CE, Burchfield SL, *et al.* Chronic exposure to a glyphosate-containing pesticide leads to mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species production in *Caenorhabditis elegans*. *Environ Toxicol Pharmacol* 2018 ; 57 : 46-52.
- Baldi I, Robert C, Piantoni F, *et al.* Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2014 ; 217 : 435-42.
- Balte PP, Kühr J, Kruse H, *et al.* Body burden of dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) and childhood pulmonary function. *Int J Environ Res Public Health* 2017 ; 14.
- Banks CN, Lein PJ. A review of experimental evidence linking neurotoxic organophosphorus compounds and inflammation. *Neurotoxicology* 2012 ; 33 : 575-84.
- Banks D, Soliman MRI. Protective effects of antioxidants against benomyl-induced lipid peroxidation and glutathione depletion in rats. *Toxicology* 1997 ; 116 : 177-81.
- Benka-Coker W, Loftus C, Karr C, *et al.* Association of organophosphate pesticide

exposure and a marker of asthma morbidity in an agricultural community. *J Agro-medicine* 2019 ; 1-9.

Blahová J, Plhalová L, Hostovský M, *et al.* Oxidative stress responses in zebrafish *Danio rerio* after subchronic exposure to atrazine. *Food Chem Toxicol* 2013 ; 61 : 82-5.

Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, *et al.* Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 28-34.

Bryant DH. Asthma due to insecticide sensitivity. *Aust N Z J Med* 1985 ; 15 : 66-8.

Bukowska B. 2,4,5-T and 2,4,5-TCP induce oxidative damage in human erythrocytes: the role of glutathione. *Cell Biol Int* 2004 ; 28 : 557-63.

Buralli RJ, Ribeiro H, Mauad T, *et al.* Respiratory condition of family farmers exposed to pesticides in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15.

Callahan CL, Al-Batanony M, Ismail AA, *et al.* Chlorpyrifos exposure and respiratory health among adolescent agricultural workers. *Int J Environ Res Public Health* 2014 ; 11 : 13117-29.

Carey MA, Card JW, Voltz JW, *et al.* It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab* 2007 ; 18 : 308-13.

Castro-Gutiérrez N, McConnell R, Andersson K, *et al.* Respiratory symptoms, spirometry and chronic occupational paraquat exposure. *Scand J Work Environ Health* 1997 ; 23 : 421-7.

Cha ES, Lee YK, Moon EK, *et al.* Paraquat application and respiratory health effects among South Korean farmers. *Occup Environ Med* 2012 ; 69 : 398-403.

Changeux J-P. Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nat Rev Neurosci* 2010 ; 11 : 389-401.

Cherry N, Beach J, Senthilselvan A, *et al.* Pesticide use and asthma in Alberta grain farmers. *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15.

Cooper Glinda S, Martin Stephen A, Longnecker Matthew P, *et al.* Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 : 1080-4.

Corsini E, Sokooti M, Galli CL, *et al.* Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* 2013 ; 307 : 123-35.

Corsini E, Viviani B, Birindelli S, *et al.* Molecular mechanisms underlying mancozeb-induced inhibition of TNF-alpha production. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 ; 212 : 89-98.

Corsini E, Birindelli S, Fustinoni S, *et al.* Immunomodulatory effects of the fungicide Mancozeb in agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005 ; 208 : 178-85.

Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther* 2003 ; 98 : 59-69.

Daniel V, Huber W, Bauer K, *et al.* Associations of blood levels of PCB, HCHS, and HCB with numbers of lymphocyte subpopulations, in vitro lymphocyte response, plasma cytokine levels, and immunoglobulin autoantibodies. *Environ Health Perspect* 2001 ; 109 : 173-8.

De Jong K, Boezen HM, Kromhout H, *et al.* Association of occupational pesticide exposure with accelerated longitudinal decline in lung function. *Am J Epidemiol* 2014a ; 179 : 1323-30.

De Jong K, Boezen HM, Kromhout H, *et al.* Occupational exposure to vapors, gases, dusts, and fumes is associated with small airways obstruction. *Am J Crit Care Med* 2014b ; 189 : 487-90.

De Jong K, Boezen HM, Kromhout H, *et al.* Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occup Environ Med* 2014c ; 71 : 88-96.

Delgado EHB, Streck EL, Quevedo JL, *et al.* Mitochondrial respiratory dysfunction and oxidative stress after chronic malathion exposure. *Neurochem Res* 2006 ; 31 : 1021-5.

Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, *et al.* Increase in asthma prevalence among young children in France. *Rev Mal Respir* 2017 ; 34 : 525-34.

Desalu O, Busari O, Adeoti A. Respiratory symptoms among crop farmers exposed to agricultural pesticide in three rural communities in South Western Nigeria: a preliminary study. *Ann Med Health Sci Res* 2014 ; 4 : 662-6.

Deschamps D, Questel F, Baud F, *et al.* Persistent asthma after acute inhalation of organophosphate insecticide. *Lancet* 1994 ; 344 : 1712.

Diaz-Criollo S, Palma M, Monroy-Garcia AA, *et al.* Chronic pesticide mixture exposure including paraquat and respiratory outcomes among Colombian farmers. *Ind Health* 2019.

Doust E, Ayres JG, Devereux G, *et al.* Is pesticide exposure a cause of obstructive airways disease? *Eur Respir Rev* 2014 ; 23 : 180-92.

Draper A, Cullinan P, Campbell C, *et al.* Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 76-7.

ECRHS. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 687-95.

Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol* 2006 ; 26 : 219-33.

Falcioni ML, Nasuti C, Bergamini C, *et al.* The primary role of glutathione against nuclear DNA damage of striatum induced by permethrin in rats. *Neuroscience* 2010 ; 168 : 2-10.

Fang B, Li JW, Zhang M, *et al.* Chronic chlorpyrifos exposure elicits diet-specific effects on metabolism and the gut microbiome in rats. *Food Chem Toxicol* 2018 ; 111 : 144-52.

- Fareed M, Pathak MK, Bihari V, *et al.* Adverse respiratory health and hematological alterations among agricultural workers occupationally exposed to organophosphate pesticides: a cross-sectional study in North India. *PLoS One* 2013 ; 8 : e69755.
- Fernandez-Vidal A, Arnaud LC, Maumus M, *et al.* Exposure to the fungicide captan induces DNA base alterations and replicative stress in mammalian cells. *Environ Mol Mutagen* 2019 ; 60 : 286-97.
- Ferrari A, Venturino A, Pechén de D'Angelo, Ana M. Muscular and brain cholinesterase sensitivities to azinphos methyl and carbaryl in the juvenile rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2007 ; 146 : 308-13.
- Filipak Neto F, Zanata SM, Silva de Assis HC, *et al.* Toxic effects of DDT and methyl mercury on the hepatocytes from *Hoplias malabaricus*. *Toxicol In Vitro* 2008 ; 22 : 1705-13.
- Fiori NS, Fassa AG, Faria NM, *et al.* Wheezing in tobacco farm workers in southern Brazil. *Am J Ind Med* 2015 ; 58 : 1217-28.
- Fortunato JJ, Feier G, Vitali AM, *et al.* Malathion-induced oxidative stress in rat brain regions. *Neurochem Res* 2006 ; 31 : 671-8.
- Fryer AD, Lein PJ, Howard AS, *et al.* Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004 ; 286 : L963-L969.
- Fryer AD, Wills-Karp M. Dysfunction of M2-muscarinic receptors in pulmonary parasympathetic nerves after antigen challenge. *J Appl Physiol* 1991 ; 71 : 2255-61.
- Fuhrman C, Delmas MC. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. *Rev Mal Respir* 2010 ; 27 : 160-8.
- Fukuyama T, Tajima Y, Ueda H, *et al.* Allergic reaction induced by dermal and/or respiratory exposure to low-dose phenoxyacetic acid, organophosphorus, and carbamate pesticides. *Toxicology* 2009 ; 261 : 152-61.
- Gabbianelli R, Falcioni ML, Nasuti C, *et al.* Effect of permethrin insecticide on rat polymorphonuclear neutrophils. *Chem Biol Interact* 2009 ; 182 : 245-52.
- Galloway T, Handy R. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. *Ecotoxicology* 2003 ; 12 : 345-63.
- Gao H, Di Wang, Zhang S, *et al.* Roles of ROS mediated oxidative stress and DNA damage in 3-methyl-2-quinoxalin benzenevinylketo-1, 4-dioxide-induced immunotoxicity of Sprague-Dawley rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015 ; 73 : 587-94.
- García-Fernández AJ, Bayoumi AE, Pérez-Pertejo Y, *et al.* Changes in glutathione-redox balance induced by hexachlorocyclohexane and lindane in CHO-K1 cells. *Xenobiotica* 2002 ; 32 : 1007-16.
- Gascon M, Sunyer J, Casas M, *et al.* Prenatal exposure to DDE and PCB 153 and respiratory health in early childhood: a meta-analysis. *Epidemiology* 2014 ; 25 : 544-53.

Gascon M, Vrijheid M, Martinez D, *et al.* Pre-natal exposure to dichlorodiphenyl-dichloroethylene and infant lower respiratory tract infections and wheeze. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 1188-96.

Gaspar-Ramírez O, Pérez-Vázquez FJ, Salgado-Bustamante M, *et al.* DDE and PCB 153 independently induce aryl hydrocarbon receptor (AhR) expression in peripheral blood mononuclear cells. *J Immunotoxicol* 2015 ; 12 : 266-72.

GBD. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017 ; 390 : 1211-59.

GBD. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016 ; 388 : 1545-602.

Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012 ; 23 : 509-18.

Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J* 2013 ; 42 : 559-63.

Gunier RB, Raanan R, Castorina R, *et al.* Residential proximity to agricultural fumigant use and respiratory health in 7-year old children. *Environ Res* 2018 ; 164 : 93-9.

Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF. The non-neuronal cholinergic system in the airways: An unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? *Pharmacol Ther* 2007 ; 115 : 208-22.

Hansen S, Strøm M, Olsen SF, *et al.* Prenatal exposure to persistent organic pollutants and offspring allergic sensitization and lung function at 20 years of age. *Clin Exp Allergy* 2016 ; 46 : 329-36.

Hanssen VM, Nigatu AW, Zeleke ZK, *et al.* High prevalence of respiratory and dermal symptoms among Ethiopian flower farm workers. *Arch Environ Occup Health* 2015 ; 70 : 204-13.

Haque MN, Eom H-J, Nam S-E, *et al.* Chlorothalonil induces oxidative stress and reduces enzymatic activities of Na⁺/K⁺-ATPase and acetylcholinesterase in gill tissues of marine bivalves. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0214236.

Henneberger PK, Liang X, London SJ, *et al.* Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma. *Int Arch Occup Environ Health* 2014 ; 87 : 423-32.

Hernandez-Moreno D, Miguez MP, Soler F, *et al.* Influence of sex on biomarkers of oxidative stress in the kidney, lungs, and liver of rabbits after exposure to diazinon. *Environ Sci Pollut Res* 2018 ; 25 : 32458-65.

Hoppin JA, Umbach DM, Long S, *et al.* Pesticides are associated with allergic and non-allergic wheeze among male farmers. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 535-43.

- Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, *et al.* Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 1296-303.
- Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, *et al.* Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 11-8.
- Hoppin JA, Valcin M, Henneberger PK, *et al.* Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the Agricultural Health Study. *Am J Ind Med* 2007 ; 50 : 969-79.
- Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, *et al.* Pesticides associated with wheeze among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2006 ; 163 : 1129-37.
- Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, *et al.* Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 683-9.
- Ibrahim ATA, Harabawy ASA. Sublethal toxicity of carbofuran on the African catfish *Clarias gariepinus*: Hormonal, enzymatic and antioxidant responses. *Eco-toxicol Environ Saf* 2014 ; 106 : 33-9.
- Imamura L, Hasegawa H, Kurashina K, *et al.* Repression of activity-dependent c-fos and brain-derived neurotrophic factor mRNA expression by pyrethroid insecticides accompanying a decrease in Ca²⁺ influx into neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 ; 295 : 1175.
- ISAAC. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 315-35.
- Jalilian H, Neghab M, Tatar M, *et al.* Respiratory and dermal symptoms and raised serum concentrations of biomarkers of oxidative stress among pesticide retailers. *Int J Occup Environ Med* 2018 ; 9 : 194-204.
- Jin X, Song L, Liu X, *et al.* Protective efficacy of vitamins C and E on p,p'-DDT-induced cytotoxicity via the ROS-mediated mitochondrial pathway and NF- κ B/FasL pathway. *PLoS One* 2014 ; 9 : e113257.
- Kamboj SS, Kumar V, Kamboj A, *et al.* Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in rat brain induced by carbofuran exposure. *Cell Mol Neurobiol* 2008 ; 28 : 961-9.
- Kang HK, Dalager NA, Needham LL, *et al.* Health status of Army Chemical Corps Vietnam veterans who sprayed defoliant in Vietnam. *Am J Ind Med* 2006 ; 49 : 875-84.
- Kašuba V, Milić M, Rozgaj R, *et al.* Effects of low doses of glyphosate on DNA damage, cell proliferation and oxidative stress in the HepG2 cell line. *Environ Sci Pollut Res* 2017 ; 24 : 19267-81.
- Kavitha P, Rao JV. Toxic effects of chlorpyrifos on antioxidant enzymes and target enzyme acetylcholinesterase interaction in mosquito fish, *Gambusia affinis*. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008 ; 26 : 192-8.

- Kim JH, Lee S, Kim K-N, *et al.* Association of urinary 3-phenoxybenzoic acid level with pulmonary function reduction in an urban elderly population with repeated measures data. *Environ Pollut* 2019 ; 246 : 811-8.
- Kips JC, Tavernier J, Pauwels RA. Tumor necrosis factor causes bronchial hyper-responsiveness in rats. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 332-6.
- Kirkpatrick CJ, Bittinger F, Nozadze K, *et al.* Expression and function of the non-neuronal cholinergic system in endothelial cells. *Life Sci* 2003 ; 72 : 2111-6.
- Kitazawa M, Anantharam V, Kanthasamy AG. Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. *Free Radic Biol Med* 2001 ; 31 : 1473-85.
- Koureas M, Tsakalof A, Tsatsakis A, *et al.* Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicol Lett* 2012 ; 210 : 155-68.
- Kransler KM, McGarrigle BP, Swartz DD, *et al.* Lung Development in the Holtzman rat is adversely affected by gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci* 2008 ; 107 : 498-511.
- Kwiatkowska M, Reszka E, Woźniak K, *et al.* DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food Chem Toxicol* 2017 ; 105 : 93-8.
- Ledirac N, Antherieu S, d'Uby AD, *et al.* Effects of organochlorine insecticides on MAP kinase pathways in human HaCaT keratinocytes: key role of reactive oxygen species. *Toxicol Sci* 2005 ; 86 : 444-52.
- Lein PJ, Fryer AD. Organophosphorus insecticides induce airway hyperreactivity by decreasing neuronal M2 muscarinic receptor function independent of acetylcholinesterase inhibition. *Toxicol Sci* 2004 ; 83 : 166-76.
- Li J, Li Y, Tian D, *et al.* The association of self-reported respiratory system diseases with farming activity among farmers of greenhouse vegetables. *J Int Med Res* 2019 ; 47 : 3140-50.
- Liu B, Jung KH, Horton MK, *et al.* Prenatal exposure to pesticide ingredient piperonyl butoxide and childhood cough in an urban cohort. *Environ Int* 2012 ; 48 : 156-61.
- Liu Q, Wang Q, Xu C, *et al.* Organochloride pesticides impaired mitochondrial function in hepatocytes and aggravated disorders of fatty acid metabolism. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 46339.
- Liu S, Wolters PJ, Zhang Y, *et al.* Association between greenhouse working exposure and bronchial asthma: A pilot, cross-sectional survey of 5,420 greenhouse farmers from northeast China. *J Occup Environ Hyg* 2019 : 1-8.
- Liu W, Du Y, Liu J, *et al.* Effects of atrazine on the oxidative damage of kidney in Wistar rats. *Int J Clin Exp Med* 2014 ; 7 : 3235-43.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 ; 380 : 2095-128.

- Lu XT, Ma Y, Wang C, *et al.* Cytotoxicity and DNA damage of five organophosphorus pesticides mediated by oxidative stress in PC12 cells and protection by vitamin E. *J Environ Sci Health B* 2012 ; 47 : 445-54.
- Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, *et al.* Occupational exposures and incidence of chronic bronchitis and related symptoms over two decades: the European Community Respiratory Health Survey. *Occup Environ Med* 2019 ; 76 : 222-9.
- Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, *et al.* Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018 ; 73 : 1008-15.
- Mamane A, Baldi I, Tessier J-F, *et al.* Occupational exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev* 2015a ; 24 : 306-19.
- Mamane A, Raherison C, Tessier J-F, *et al.* Environmental exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev* 2015b ; 24 : 462-73.
- Mangum LC, Borazjani A, Stokes JV, *et al.* Organochlorine insecticides induce NADPH oxidase-dependent reactive oxygen species in human monocytic cells via phospholipase A2/arachidonic acid. *Chem Res Toxicol* 2015 ; 28 : 570-84.
- Martínez M-A, Rodríguez J-L, Lopez-Torres B, *et al.* Oxidative stress and related gene expression effects of cyfluthrin in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: Protective effect of melatonin. *Environ Res* 2019 ; 177 : 108579.
- Meng G, Feng Y, Nie Z, *et al.* Internal exposure levels of typical POPs and their associations with childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Res* 2016 ; 146 : 125-35.
- Mwanga HH, Dalvie MA, Singh TS, *et al.* Relationship between pesticide metabolites, cytokine patterns, and asthma-related outcomes in rural women workers. *Int J Environ Res Public Health* 2016 ; 13.
- Ndlovu V, Dalvie MA, Jeebhay MF. Asthma associated with pesticide exposure among women in rural Western Cape of South Africa. *Am J Ind Med* 2014 ; 57 : 1331-43.
- Negatu B, Kromhout H, Mekonnen Y, *et al.* Occupational pesticide exposure and respiratory health: a large-scale cross-sectional study in three commercial farming systems in Ethiopia. *Thorax* 2017 ; 72 : 498-9.
- Nishino R, Fukuyama T, Tajima Y, *et al.* Prior oral exposure to environmental immunosuppressive chemicals methoxychlor, parathion, or piperonyl butoxide aggravates allergic airway inflammation in NC/Nga mice. *Toxicology* 2013 ; 309 : 1-8.
- Ogasawara N, Matsushima M, Kawamura N, *et al.* Modulation of immunological activity on macrophages induced by diazinon. *Toxicology* 2017 ; 379 : 22-30.
- Ojha A, Yaduvanshi SK, Pant SC, *et al.* Evaluation of DNA damage and cytotoxicity induced by three commonly used organophosphate pesticides individually and in mixture, in rat tissues. *Environ Toxicol* 2013 ; 28 : 543-52.

- Oostingh GJ, Wichmann G, Schmittner M, *et al.* The cytotoxic effects of the organophosphates chlorpyrifos and diazinon differ from their immunomodulating effects. *J Immunotoxicol* 2009 ; 6 : 136-45.
- Oruç EÖ, Usta D. Evaluation of oxidative stress responses and neurotoxicity potential of diazinon in different tissues of *Cyprinus carpio*. *Environ Toxicol Pharmacol* 2007 ; 23 : 48-55.
- Pandit AA, Gandham RK, Mukhopadhyay CS, *et al.* Transcriptome analysis reveals the role of the PCP pathway in fipronil and endotoxin-induced lung damage. *Respir Res* 2019 ; 20 : 24.
- Pandit AA, Choudhary S, Ramneek, *et al.* Imidacloprid induced histomorphological changes and expression of TLR-4 and TNF α in lung. *Pestic Biochem Physiol* 2016 ; 131 : 9-17.
- Patel O, Syamlal G, Henneberger PK, *et al.* Pesticide use, allergic rhinitis, and asthma among US farm operators. *J Agromedicine* 2018 ; 23 : 327-35.
- Perla ME, Rue T, Cheadle A, *et al.* Biomarkers of insecticide exposure and asthma in children: a national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2008 analysis. *Arch Environ Occup Health* 2015 ; 70 : 309-22.
- Pfeil U, Lips KS, Eberling L, *et al.* Expression of the high-affinity choline transporter, CHT1, in the rat trachea. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 ; 28 : 473-7.
- Pourhassan B, Meysamie A, Alizadeh S, *et al.* Risk of obstructive pulmonary diseases and occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2019 ; 174 : 31-41.
- Proskocil BJ, Bruun DA, Jacoby DB, *et al.* Macrophage TNF- α mediates parathion-induced airway hyperreactivity in guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013 ; 304 : L519-L529.
- Quansah R, Bend JR, Abdul-Rahaman A, *et al.* Associations between pesticide use and respiratory symptoms: A cross-sectional study in Southern Ghana. *Environ Res* 2016 ; 150 : 245-54.
- Queiroz ML, Bincoletto C, Perlingeiro RC, *et al.* Immunoglobulin levels in workers exposed to hexachlorobenzene. *Hum Exp Toxicol* 1998 ; 17 : 172-5.
- Raanan R, Gunier RB, Balmes JR, *et al.* Elemental sulfur use and associations with pediatric lung function and respiratory symptoms in an agricultural community (California, USA). *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 87007.
- Raanan R, Balmes JR, Harley KG, *et al.* Decreased lung function in 7-year-old children with early-life organophosphate exposure. *Thorax* 2016 ; 71 : 148-53.
- Raanan R, Harley KG, Balmes JR, *et al.* Early-life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 179-85.
- Racké K, Juergens UR, Matthiesen S. Control by cholinergic mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2006 ; 533 : 57-68.

- Ragland MF, Benway CJ, Lutz SM, *et al.* Genetic Advances in COPD: Insights from COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2019.
- Raherison C, Baldi I, Pouquet M, *et al.* Pesticides exposure by air in vineyard rural area and respiratory health in children: a pilot study. *Environ Res* 2019 ; 169 : 189-95.
- Reed A, Dzon L, Loganathan BG, *et al.* Immunomodulation of human natural killer cell cytotoxic function by organochlorine pesticides. *Hum Exp Toxicol* 2004 ; 23 : 463-71.
- Rinsky JL, Richardson DB, Kreiss K, *et al.* Animal production, insecticide use and self-reported symptoms and diagnoses of COPD, including chronic bronchitis, in the Agricultural Health Study. *Environ Int* 2019 ; 127 : 764-72.
- Rogers DF. Motor control of airway goblet cells and glands. *Respir Physiol* 2001 ; 125 : 129-44.
- Royce S, Wald P, Sheppard D, *et al.* Occupational asthma in a pesticides manufacturing worker. *Chest* 1993 ; 103 : 295-6.
- Ruiz de Arcaute C, Larramendy ML, Soloneski S. Genotoxicity by long-term exposure to the auxinic herbicides 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and dicamba on *Cnesterodon decemmaculatus* (Pisces: Poeciliidae). *Environ Pollut* 2018 ; 243 : 670-8.
- Sandeep K, Mukhopadhyay CS, Arora JS, *et al.* Indoxacarb interaction alters immunotoxic and genotoxic potential of endotoxin. *J Pestic Sci* 2016 ; 41 : 65-70.
- Santovito A, Gendusa C, Ferraro F, *et al.* Genomic damage induced by the widely used fungicide chlorothalonil in peripheral human lymphocytes. *Ecotoxicol Environ Saf* 2018 ; 161 : 578-83.
- Sapbamrer R, Thongtip S, Khacha-Ananda S, *et al.* Changes in lung function and respiratory symptoms during pesticide spraying season among male sprayers. *Arch Environ Occup Health* 2019 : 1-10.
- Sarıgöl Kılıç Z, Aydın S, Ündeğer Bucurgat Ü, *et al.* In vitro genotoxicity assessment of dinitroaniline herbicides pendimethalin and trifluralin. *Food Chem Toxicol* 2018 ; 113 : 90-8.
- Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, *et al.* Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy* 2014 ; 4 : 24.
- Schaale K, Brandenburg J, Kispert A, *et al.* Wnt6 is expressed in granulomatous lesions of mycobacterium tuberculosis-infected mice and is involved in macrophage differentiation and proliferation. *J Immunol* 2013 ; 191 : 5182.
- Schenker MB, Stoecklin M, Lee K, *et al.* Pulmonary function and exercise-associated changes with chronic low-level paraquat exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 773-9.
- Schweikert K, Burritt DJ. The organophosphate insecticide Coumaphos induces oxidative stress and increases antioxidant and detoxification defences in the green macroalgae *Ulva pertusa*. *Aquat Toxicol* 2012 ; 122-123 : 86-92.

Senthilselvan A, McDuffie HH, Dosman JA. Association of asthma with use of pesticides: Results of a cross-sectional survey of farmers. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 146 : 884-7.

Shaffo FC, Grodzki AC, Fryer AD, *et al.* Mechanisms of organophosphorus pesticide toxicity in the context of airway hyperreactivity and asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018a ; 315 : L485-L501.

Shaffo FC, Grodzki AC, Schelegle ES, *et al.* The organophosphorus pesticide chlorpyrifos induces sex-specific airway hyperreactivity in adult rats. *Toxicol Sci* 2018b ; 165 : 244-53.

Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, *et al.* Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017 ; 5 : 691-706.

Srivastava A, Shivanandappa T. Causal relationship between Hexachlorocyclohexane cytotoxicity, oxidative stress and Na⁺, K⁺-ATPase in Ehrlich Ascites Tumor cells. *Mol Cell Biochem* 2006 ; 286 : 87-93.

Stoecklin-Marois MT, Bigham CW, Bennett D, *et al.* Occupational exposures and migration factors associated with respiratory health in California Latino farm workers: the MICASA study. *J Occup Environ Med* 2015 ; 57 : 152-8.

Tagiyeva N, Teo E, Fielding S, *et al.* Occupational exposure to asthmagens and adult onset wheeze and lung function in people who did not have childhood wheeze: A 50-year cohort study. *Environ Int* 2016 ; 94 : 60-8.

Tewari A, Bedi J, Singh B, *et al.* Oral exposure of deltamethrin and/or lipopolysaccharide (LPS) induced activation of the pulmonary immune system in Swiss albino mice. *Environ Sci Pollut Res* 2018 ; 25 : 15436-48.

Tewari A, Sethi RS, Banga HS, *et al.* Concomitant effect of low dose of lindane and intranasal lipopolysaccharide on respiratory system of mice. *Hum Exp Toxicol* 2017 ; 36 : 1201-11.

Torén K, Murgia N, Olin A-C, *et al.* Validity of physician-diagnosed COPD in relation to spirometric definitions of COPD in a general population aged 50-64 years - the SCAPIS pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 ; 12 : 2269-75.

Torén K, Brisman J, Järnholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest* 1993 ; 104 : 600-8.

Tual S, Clin B, Leveque-Morlais N, *et al.* Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort. *Ann Epidemiol* 2013 ; 23 : 539-45.

Upton MN, McConnachie A, McSharry C, *et al.* Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ* 2000 ; 321 : 88-92.

Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, *et al.* Chronic bronchitis among nonsmoking farm women in the agricultural health study. *J Occup Environ Med* 2007 ; 49 : 574-83.

van der Plaat DA, de Jong K, de Vries M, *et al.* Occupational exposure to pesticides is associated with differential DNA methylation. *Occup Environ Med* 2018 ; 75 : 427-35.

Verma R, Awasthi KK, Rajawat NK, *et al.* Curcumin modulates oxidative stress and genotoxicity induced by a type II fluorinated pyrethroid, beta-cyfluthrin. *Food Chem Toxicol* 2016 ; 97 : 168-76.

von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology* 2007 ; 212 : 433-9.

Wang H-P, Liang Y-J, Long D-X, *et al.* Metabolic profiles of serum from rats after subchronic exposure to chlorpyrifos and carbaryl. *Chem Res Toxicol* 2009 ; 22 : 1026-33.

Wang M, Zhou Q. Effect of herbicide chlorimuron-ethyl on physiological mechanisms in wheat (*Triticum aestivum*). *Ecotoxicol Environ Saf* 2006 ; 64 : 190-7.

Wang XH, Zheng SS, Huang T, *et al.* Fluazinam impairs oxidative phosphorylation and induces hyper/hypo-activity in a dose specific manner in zebrafish larvae. *Chemosphere* 2018 ; 210 : 633-44.

Weis GCC, Assmann CE, Cadoná FC, *et al.* Immunomodulatory effect of mancozeb, chlorothalonil, and thiophanate methyl pesticides on macrophage cells. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019 ; 182 : 109420.

Wolansky MJ, Harrill JA. Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol Teratol* 2008 ; 30 : 55-78.

Woźniak E, Sicińska P, Michałowicz J, *et al.* The mechanism of DNA damage induced by Roundup 360 PLUS, glyphosate and AMPA in human peripheral blood mononuclear cells - genotoxic risk assesement. *Food Chem Toxicol* 2018 ; 120 : 510-22.

Yarsan E, Cakir O. Effects of dichlorvos on lipid peroxidation in mice on subacute and subchronic periods. *Pestic Biochem Physiol* 2006 ; 86 : 106-9.

Yasunaga S, Nishi K, Nishimoto S, *et al.* Methoxychlor enhances degranulation of murine mast cells by regulating FcεRI-mediated signal transduction. *J Immunotoxicol* 2015 ; 12 : 283-9.

Ye M, Beach J, Martin JW, *et al.* Pesticide exposures and respiratory health in general populations. *J Environ Sci (China)* 2017 ; 51 : 361-70.

Ye M, Beach J, Martin JW, *et al.* Association between lung function in adults and plasma DDT and DDE levels: results from the Canadian Health Measures Survey. *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 422-7.

Zhang C, Qin L, Dou D-C, *et al.* Atrazine induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in quail (*Coturnix C. coturnix*) kidney via modulating Nrf2 signaling pathway. *Chemosphere* 2018 ; 212 : 974-82.

Zhang X, Wallace AD, Du P, *et al.* DNA methylation alterations in response to pesticide exposure in vitro. *Environ Mol Mutagen* 2012 ; 53 : 542-9.

Zhang Y, Cardell L-O, Adner M. IL-1 β induces murine airway 5-HT_{2A} receptor hyperresponsiveness via a non-transcriptional MAPK-dependent mechanism. *Respir Res* 2007 ; 8 : 29.

Zhao Y, Zhang Y, Wang G, *et al.* Effects of chlorpyrifos on the gut microbiome and urine metabolome in mouse (*Mus musculus*). *Chemosphere* 2016 ; 153 : 287-93.