

Intervention du Dr M. Nicolle, Alerte des Médecins sur Les Pesticides dans le cadre d'une audition à l'Assemblée Nationale le 21 Septembre 2020.

Il y a tout juste deux ans jour pour jour, invité à l'Assemblée Nationale, je terminais mon exposé sur l'impact des néonicotinoïdes sur la santé humaine par cette triple interrogation :

- 1- y aura t'il des dérogations apportées ?
- 2- quels seront les produits de substitution et leur éventuelle nocivité ?
- 3- les autres usages (biocide et vétérinaire) doivent-ils être maintenus quand on sait l'importance de la contamination domestique ?

Et bien aujourd'hui nous y sommes !

Très tôt, les betteraviers belges ont réagi en demandant une dérogation en 2018 puis en 2019, arguant déjà de la jaunisse et allant jusqu'à dire que le problème leur était spécifique et que cela ne concernait pas la France du fait d'un climat différent. La justice belge leur a donné raison en février 2020 en leur accordant cette dérogation.

En France, l'Arrêté du 7 mai 2019 accorde déjà une dérogation pour l'usage de l'acétamiprid (en dehors des périodes de floraison) pour la noisette, le navet, les figes c'est à, dire des utilisations marginales par rapport à la culture de betteraves. Toujours en France, une autre stratégie a été utilisée puisque l'agrochimie a essayé de contourner la loi par l'utilisation de produits apparentés aux néonicotinoïdes.

Comment s'étonner de cela ?

Mettons nous dans la peau d'un céréalier soucieux de son rendement et dans le déni de la chute de la biodiversité: avec l'enrobage des graines il se trouve devant un emploi d'une facilité extrême

- plus besoin d'épandages aériens répétés
- pas de risque d'oubli grâce à l'utilisation systématique de cet enrobage sur la majorité des cultures
- efficacité insecticide majeure
- absence de traitements visibles risquant de fâcher le voisinage et de plus (je l'ai entendu d'un céréalier) l'image d'un traitement préventif à l'instar d'un vaccin !!

Pourtant la Loi est bien là !

L'usage des néonicotinoïdes à des fins phytosanitaires est interdit en France depuis le 1er septembre 2018. Cette interdiction est justifiée par l'impact de ces substances sur les insectes pollinisateurs, les conséquences sur la santé humaine, elles, n'étant pas mises en avant dans cette Loi DONT ACTE.

Le fait que les études d'impact sur l'homme soient complètes ou non, que la nocivité ne soit pas totalement démontrée ne change strictement rien au problème et TOUT ce qui sera dit par la suite, y compris sur les lacunes dans les connaissances en matière de santé humaine, ne saurait remettre en question cette Loi.

Soyons clairs !

En matière de néonicotinoïdes et de biodiversité on n'est plus dans le domaine de l'incertitude, celui du principe de précaution qui par ailleurs prévoit des entorses sous forme d'autorisations en cas de conséquences économiques majeures. Dans le cas actuel nous sommes dans le domaine de la certitude puisque des dizaines de publications scientifiques vont toutes dans le même sens : celui d'une atteinte majeure à la biodiversité. Ici la décision politique dépasse le principe de précaution.

Revenons à notre sujet : quoi de neuf en matière d'impact sur la santé humaine ?

La mesure de la contamination humaine était étudiée jusqu'à présent seulement par les japonais sur des effectifs limités (de quelques dizaines à quelques centaines de sujets). Ainsi, au Japon 100 % des sujets (par ex les pomiculteurs) peuvent être contaminés (avec la spécificité du Japon qui en fait un cas d'école : nous y reviendrons)

Au Japon toujours, sur une centaine de sujets en 2015, il a été constaté au fur et à mesure des années une augmentation des niveaux d'excrétion, témoin d'une exposition croissante persistante confirmée ailleurs par les analyses de cheveux...

Une étude américaine très récente parue dans Environmental Research en février 2019 sur 3000 sujets conforte les résultats obtenus au Japon puisqu'elle évalue la contamination à 50 % de la population avec prédominance des métabolites urinaires / substance active. Cette étude américaine montre aussi un niveau de contamination plus élevé chez les enfants que chez les adultes.

En France aucune étude de biomonitoring c'est à dire de dosage n'a pour l'instant été publiée ; SPF (Santé Publique France) publiera ses résultats sur la contamination de la population par les pesticides fin 2020.

Une étude récente au Japon portant sur quelques dizaines de nouveaux-nés de très faible poids (inférieur à 1500 g), les uns prématurés les autres présentant un retard de croissance intra utérin, montre un niveau des métabolites des néonicotinoïdes dans les urines plus élevé, et ce à poids égal, pour les enfants ayant un retard de croissance intra-utérin . Cette étude à visée comparative mériterait d'être confortée par d'autres études mais à d'autres termes de grossesse ; l'explication de cette différence reste à trouver même si l'on sait depuis peu que l'action perturbatrice endocrinienne des néonicotinoïdes

s'accompagne in vitro sur des cellules humaines de la baisse de l'œstriol, hormone spécifique à la grossesse et indispensable à la croissance fœtale.

Cette observation révèle de manière tout à fait indiscutable le franchissement de la barrière materno foetale par les néonicotinoïdes comme avait auparavant été démontré celui de la barrière hémato-méningée.

L'intoxication aiguë, sujet classique et anciennement étudié présente un intérêt dans la description clinique et le traitement, mais sans grand intérêt pour ce qui nous concerne à savoir l'exposition de la population générale.

Ainsi en France a été publiée une étude des centres antipoison couvrant les années 1999-2012, portant sur environ 400 cas d'intoxication aiguë à l'imidacloprid, soit accidentelle (y compris professionnelle et domestique) de gravité très variable, soit à visée suicidaire.

Les symptômes les plus fréquents, relevés sur un quart des sujets (110) sont des vomissements, troubles digestifs et des céphalées. Seuls les sujets qui s'étaient exposés à des fins suicidaires donc en utilisant des doses plus importantes, présentaient des signes neurologiques ou cardio-vasculaires. Cette publication s'attache à décrire les signes cliniques, le mode et la voie de contamination, la gravité du tableau, les modalités et résultats du traitement ; cependant on déplore qu'aucune étude de dosage des substances actives ou des métabolites précisant la contamination n'ait été effectuée.

Pour l'intoxication chronique ce sont toujours les études japonaises qui occupent le devant de la scène en particulier du fait de la grande avance des japonais en matière de dosage et du fait de la réglementation sanitaire particulière à ce pays. En effet les limites maximum de résidus dans les aliments (LMR) sont 2 fois plus élevées que les européennes et 50 fois plus pour le thé, (sauf pour le thé où elles sont 50 fois plus élevées). Les doses journalières admissibles (DJA) sont aussi plus élevées que les européennes.

Au Japon l'épandage aérien se pratique alors qu'en France l'utilisation est faite via l'enrobage des graines donc les modalités de contamination sont différentes. De plus les japonais sont grands consommateurs de thé or les néonicotinoïdes sont solubles dans l'eau. En Europe l'EFSA a diminué, il y a 6 ans, les DJA de l'acétamiprid suite à la publication du Japonais Kimura en 2012 sur l'atteinte du cervelet des rats.

Les symptômes rencontrés après des expositions qu'elles soient chroniques d'origine alimentaire ou «subaiguës» liées aux épandages, sont des troubles cholinergiques puisque les néonicotinoïdes bloquent les récepteurs à l'acétylcholine un neuro-transmetteur commun aux insectes et aux hommes.

On distingue:

- troubles du rythme cardiaque
- fatigue

- céphalées
 - troubles oculaires et pupillaires
 - troubles de la mémoire
- et surtout tremblement distal

Des séquelles à distance n'ont pas été décrites, les troubles étant réversibles.

Sur les troubles diagnostiqués, il existe une parfaite corrélation entre les taux excrétés et les signes cliniques considérant leur nature, leur importance et leur fréquence. Cette excrétion est plus élevée en cas de signes typiques par rapport aux signes atypiques comme pour les consultations précoces par rapport aux consultations plus tardives.

Ces études japonaises ne sont pas toutes des études épidémiologiques au sens strict du terme appliquant les standards habituels (études cas témoins, cohorte prospective). Ce sont le plus souvent des études observationnelles (cliniques) sur des effectifs peu importants mais avec, toutefois, une pertinence voire une certaine force du fait des relations de cause à effet mises en évidence même si les effectifs sont limités et réduisent la puissance statistique.

Ces relations fortes existent entre excrétion urinaire des métabolites et signes cliniques, comme je l'ai dit, mais aussi avec la quantité des apports alimentaires contaminés

Pour souligner la force de ces- relations, voire leur valeur explicative, il faut ajouter la disparition progressive des signes suite à la suppression de l'exposition avec en parallèle une diminution simultanée de l'excrétion urinaire.

Récemment encore, une étude cas témoin classique, a montré des corrélations évidentes entre la nature des signes et l'excrétion urinaire dans 3 groupes de sujets (l'un avec des signes typiques, l'autre avec des signes atypiques, comparés à un 3^{ème} groupe témoin sans signe), ce qui renforce les résultats antérieurs mais sur des effectifs qui n'en demeurent pas moins limités. (Marfo JT PLOS One 2015)

Les effets possiblement perturbateurs endocriniens méritent aussi d'être soulignés car des études robustes les démontrent in vitro.

L'impact du thiametoxam, du thiacloprid et de l'imidacloprid sur la fonction endocrinienne chez la femme, a été mis en évidence par des expériences in vitro à partir de deux modèles cellulaires du cancer du sein ainsi que sur une co-culture foeto-placentaire mimant les interactions entre le fœtus et le placenta pendant la grossesse.

L'imidacloprid et le thiacloprid activent l'expression de l'aromatase à travers des changements d'utilisation de certaines régions du gène habituellement inactives dans la glande mammaire qu'on appelle promoteurs

L'aromatase, c'est justement cet enzyme qui est responsable de la dernière étape clé de production des œstrogènes à partir des androgènes. Beaucoup de tests évaluant la perturbation endocrinienne mesurent justement l'action de l'aromatase. Dans ce cas précis, les néonicotinoïdes favorisent donc la synthèse d'œstrogènes

Dans les deux études in vitro portant sur des modèles cellulaires du cancer du sein, les auteurs ont montré cette activation capitale. De façon intéressante, ils ont aussi montré que ce changement d'utilisation des promoteurs est présent chez la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant. D'ailleurs, plusieurs traitements contre ce type de cancer sont des inhibiteurs de l'aromatase.

L'auteur qui utilise dans une autre étude une double culture de cellules mimant le fonctionnement du placenta a aussi démontré qu'une exposition à des concentrations environnementales des néonicotinoïdes augmentait l'activité de l'aromatase avec augmentation secondaire de la production d'œstrogènes (17 bêta œstradiol et œstrone) et baisse importante d'un autre œstrogène, l'œstriol qui lui n'est synthétisé que pendant la grossesse et dont l'hydroxylation nécessaire à sa production est inhibée par les néonicotinoïdes

On sait qu'une perturbation de la production d'œstriol pendant la grossesse peut influencer sur la croissance et entraîner un retard de croissance intra-utérin ce qui pourrait expliquer les retards de croissances intra utérins évoqués précédemment.

C'est l'occasion de revenir sur la définition des PE par l'Europe ; cette définition est considérée comme extrêmement restrictive car les critères exigés sont difficiles à remplir

L'Europe dans son règlement 2018 ne définit qu'une seule catégorie de PE , les avérés, laissant la catégorie des présumés sans définition donc sans approche réglementaire ; la France dans sa stratégie nationale des perturbateurs endocriniens souhaitait comme d'autres pays européens la mise en place de 3 catégories selon le niveau de preuve, comme pour les CMR

En l'état actuel de la définition, les 3 substances en question ne sauraient remplir les critères exigés par l'Europe

Pourtant un groupe des plus grands spécialistes mondiaux en matière de PE, la plupart américains mais aussi le Pr Korterkamp de Londres qui fait autorité, ont récemment proposé une approche de la caractérisation des PE se basant sur des mécanismes cle ; ils en ont défini 10 et ont considéré que l'existence d'un seul de ces mécanismes cle dans la mesure où il serait bien documenté pour une substance serait suffisant pour la caractériser comme PE

En l'occurrence dans le cas des 3 substances en cause le mécanisme cle n°6 réside dans la modification de la synthèse hormonale.

Les auteurs de la publication reprennent à leur compte les travaux de E Caron Beaudoin sur l'activation de l'aromatase que je viens de citer

Ces trois molécules en vertu des connaissances scientifiques actuelles et conformément à l'avis de l'Anses du 19 juillet 2016 - qui évoque la nécessité de 3 catégories- doivent être considérées comme des PE suspectés

Aussi je me permets de demander aux députés présents mais aussi au Gouvernement.

Actuellement, en France, les pyréthriinoïdes et les carbamates sont employés pour remplacer les néonicotinoïdes. Ce sont des substances qui présentent aussi et de manière très documentée et indiscutable une neurotoxicité. Ils sont la cause de maladies reconnues comme professionnelles. De plus, ils sont aussi beaucoup employés en usage domestique. En France leur présence dans les échantillons d'urines est généralisée (100 % de la population)...On pourrait même dire que nous sommes des champions en la matière !

Que l'on se tourne vers les néonicotinoïdes ou vers les pyréthriinoïdes, on voit bien que la solution n'est pas, n'est plus du côté des pesticides.

Conclusion :

Les néonicotinoïdes sont toxiques pour l'homme en particulier pour des expositions élevées (alimentaire, aérienne ou à visée suicidaire), mais leur toxicité est sans commune mesure avec celle qu'ils présentent pour les insectes. Le fait qu'ils soient moins toxiques chez l'homme que chez les insectes du fait d'une moindre affinité des récepteurs à l'acétylcholine chez l'homme comparée à celle des insectes, ne saurait obérer le désastre qu'ils présentent pour la biodiversité

Toutefois, il est plus que légitime de demander à la représentation nationale comment le gouvernement pourrait il accorder une dérogation pour des molécules, si l'on s'en tient à la seule approche sanitaire :

- 1) sans prendre en compte les dernières avancées scientifiques concernant les PE

- 2) sans contredire l'approche qu'il a adoptée par la SNPE (reconnaissance des PE selon 3 niveaux de preuve)
- 3) sans renier l'esprit du règlement 1107/2009 définissant dans le cadre des pesticides une approche par le danger, donc l'éviction des PE certains ou suspectés. Il serait mieux inspiré de demander que soit ajoutée dans le cadre du règlement européen de 2018, définissant les PE avérés, la définition des PE présumés permettant une approche enfin efficace de cette question.

De manière plus générale, si l'on quitte le point de vue uniquement anthropocentrique où l'homme dominerait les divers écosystèmes dont il serait indépendant, on doit se poser la question suivante :

A côté de l'impact sanitaire direct des néonicotinoïdes que je viens de décrire quel serait ou pourrait être l'impact indirect de la réduction de la biodiversité sur la santé humaine ?

Ceci nous renvoie à une conception systémique et intégrée de la santé comme One Health le propose.

A ma connaissance, ce chapitre dont l'écriture n'est qu'ébauchée reste à développer

Dr M Nicolle

AMLP

21 septembre 2020