

Impact des mélanges de pesticides

Gamet-Payraastre L.¹

¹ToxAlim, UMR1331, INRA – Université de Toulouse, Toxicologie Intégrative et Métabolisme, 180
Chemin de Tournefeuille, F-31300 Toulouse

Correspondance : laurence.payraastre@inra.fr

Résumé

Les pesticides sont considérés comme des facteurs de risque pour la santé chez l'homme. De nombreuses études épidémiologiques montrent en effet une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de certaines pathologies. La population générale est exposée via l'alimentation à des cocktails de pesticides à faibles doses et la question posée est de savoir quels sont les effets d'une telle exposition sur la santé. Les pesticides sont des composés biologiquement actifs et exercent des effets sur diverses cibles cellulaires et moléculaires. Les mélanges de pesticides conduisent à des effets variés et la base des interactions entre composés est complexe et implique un réseau de cibles et de mécanismes à différents niveaux. La complexité des effets cocktails soulève différentes questions quant à leur prédiction. Notamment les notions de mécanismes de toxicité additif, synergique ou antagoniste etc. Sont-elles adaptées pour parler des réseaux multiples des niveaux d'interactions ? Quelles étapes des mécanismes d'action de deux produits chimiques doivent être prises en considération pour assurer la fiabilité des modèles prédictifs, et comment intégrer l'ensemble des perturbations mécanistiques, toxicocinétique, moléculaires et les transcrire vers une réponse apicale qui est la donnée la plus importante en termes d'évaluation des risques toxicologiques. Par ailleurs nos résultats expérimentaux récents soulèvent la question du rôle de la chronicité de l'exposition dont les effets insidieux parce qu'ils se reproduisent de façon répétée tout au long de la vie peuvent conduire au dépassement des capacités de réparations d'adaptation de détoxification de l'organisme conduisant à la dérégulation de l'homéostasie de l'organisme.

Mots-clés : Pesticide, Cocktail, Métabolisme, Diabète, Obésité, Alimentation

Abstract : Impact of pesticide mixtures

Pesticides are considered as risk factors for human health. Many epidemiological studies show a positive association between occupational exposure to pesticides and the development of some pathologies.. Consumers are exposed through food intake to low-dose pesticide cocktails and the question of the effects of such an exposure on health arises. Recent epidemiological studies show that the risk of certain cancers and metabolic disorders is lower in population whose proportion of organic food in diet is important. Pesticides are biologically active compounds and have various effects on many cellular and molecular targets. Their effects observed in vitro in human cell models or in vivo in animals strengthen the plausibility of the link between pesticide exposure and human health. Pesticide mixtures lead to a variety of effects and the interaction between pesticides is complex and involves a network of targets and mechanisms at different levels. The complexity of the cocktail effects raises different questions about their prediction. Specially, are the notions of additive, synergistic or antagonist toxicity relevant to talk about multiple networks of interaction levels? Which steps of the mechanisms of action of two chemicals should be taken into account to ensure the reliability of predictive models, and how to integrate all the targets and mechanisms at different levels affected by pesticide and transcribe them to

an apical response which is the most important in terms of toxicological risk assessment. In addition, from our recent experimental results the question raises of the role of chronicity of exposure which repeated insidious effects throughout lifetime can exceed of capacity of repair or adaptation or detoxification of the organism leading to the deregulation of the physiology.

Keywords : Pesticide, Cocktail effect, Metabolism, Diabetes, obesity, Food

1. Les pesticides : des facteurs de risque pour la santé

Les pesticides sont considérés comme des facteurs de risque pour la santé chez l'homme. De nombreuses études épidémiologiques montrent en effet une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de pathologies graves telles que certains cancers, maladies neurodégénératives et métaboliques. Les résultats de l'expertise INSERM publiée en 2013 montrent notamment un excès de risque de développer un cancer de la prostate, un lymphome, myélome ou une leucémie chez les agriculteurs (INSERM, 2013). Une augmentation du risque de développement des tumeurs cérébrales chez les utilisateurs professionnels de pesticides a été récemment confortée par les résultats issus de la cohorte française d'agriculteurs AGRICAN (Piel et al., 2017). De nombreuses données épidémiologiques montrent par ailleurs que les populations professionnellement exposées aux pesticides présentent un excès de risque supérieur à 50% de développer la maladie de Parkinson (INSERM, 2013 ; Mark et al., 2012 ; Mostafalou et Abdollahi, 2017). Des liens entre l'exposition professionnelle aux pesticides et des atteintes de la fertilité masculine ou des impacts sur les taux d'hormones thyroïdiennes ont aussi été rapportés dans la littérature (Campos et al 2016). Aujourd'hui de nombreuses études montrent une association entre l'utilisation professionnelle de pesticides et le risque de diabète de type 2 (Montgomery et al., 2008 ; Jaacks et Staimez, 2015 ; Velmurugan et al., 2008). L'exposition professionnelle aux pesticides n'affecterait pas uniquement l'utilisateur mais pourrait aussi avoir un impact sur sa descendance. Il existe notamment une présomption forte d'un lien entre l'exposition parentale et l'apparition de leucémies, de tumeurs cérébrales, de malformations congénitales et de mort fœtale dans la descendance (INSERM, 2013).

L'exposition résidentielle aux pesticides (lors du traitement des animaux de compagnie ou de l'utilisation d'insecticides pour la maison) peut aussi jouer un rôle dans l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies chez les enfants comme les tumeurs du cerveau, les leucémies, les troubles neuro-développementaux (Van Maele-Fabry et al., 2017, 2019 ; Llop et al., 2013). Une baisse du poids des enfants à la naissance et un surpoids des enfants à l'âge de 7 ans ont aussi été corrélés avec l'exposition environnementale à divers perturbateurs endocriniens dont certains pesticides (Birks et al., 2016 ; Agay-Shay et al., 2015).

Les consommateurs sont exposés aux pesticides principalement *via* l'alimentation. Différents rapports de l'autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA) montrent en effet la présence de faibles doses de pesticides dans de nombreuses denrées alimentaires (fruits et légumes) (EFSA, 2017). Les risques observés après utilisation professionnelle ou résidentielle des pesticides ne sont pas applicables aux consommateurs car les voies et les doses d'exposition sont différentes. Par contre, aujourd'hui des études de population permettent d'apporter des éléments de réponse quant à l'impact d'une exposition alimentaire aux pesticides. Dans l'étude de cohorte NutriNet-Santé réalisée sur une population d'adultes français, les sujets possédant une alimentation enrichie en produits issus de l'agriculture biologique présentent un risque moindre de développer un cancer et une diminution du risque de surpoids et de développer un syndrome métabolique par rapport aux non consommateurs ou consommateurs épisodiques (Baudry et al., 2018 (a et b)). L'existence ou la présomption d'un lien entre pesticides et santé telles qu'elles sont rapportées dans les études épidémiologiques ne permettent pas de prouver le lien de causalité. Les arguments de causalité peuvent être apportés par les études

expérimentales qui évaluent l'impact de ces composés sur les cibles cellulaires humaines ou animales et recherchent si les mécanismes d'action des pesticides sont comparables à ceux qui sous-tendent certaines pathologies.

2. Les arguments de causalité

Les pesticides sont des composés biologiquement actifs agissant sur des fonctions essentielles des organismes cibles (tels que les insectes, les mauvaises herbes, les champignons etc.). Ils affectent par exemple, le système respiratoire, le système nerveux ou la mue chez les insectes, la photosynthèse chez les végétaux, la division cellulaire, la biosynthèse d'acides aminés chez les plantes et microorganismes. Les études expérimentales réalisées *in vitro* dans les cellules humaines ou animales ou *in vivo* chez l'animal montrent que ces composés peuvent impacter de nombreuses cibles cellulaires (Rizzati et al., 2016 ; Mostafalou et Abdollahi, 2013 ; Gamet-Payrastra et Lukowicz, 2017). Ils peuvent interagir avec des récepteurs nucléaires impliqués dans les régulations métaboliques, endocrines et les mécanismes de détoxification ; ils peuvent agir directement sur l'ADN, induire des cassures, mutations et fusion de gènes et peuvent affecter l'activité des mitochondries, organites jouant un rôle primordial dans la respiration cellulaire et la production d'énergie indispensable au bon déroulement des fonctions de la cellule et, par extension, de l'organisme (Gamet-Payrastra et Lukowicz, 2017 ; INSERM, 2013). L'impact de certains pesticides sur l'enzyme mitochondriale succinate déshydrogénase pourrait notamment conduire à des modifications épigénétiques (Favier et Letouzé, 2013). L'induction d'un stress oxydant par certains pesticides, un phénomène pouvant altérer l'ADN, protéines et lipides cellulaires est aussi un mécanisme par lequel ces composés peuvent exercer leur toxicité (Wang et al., 2016).

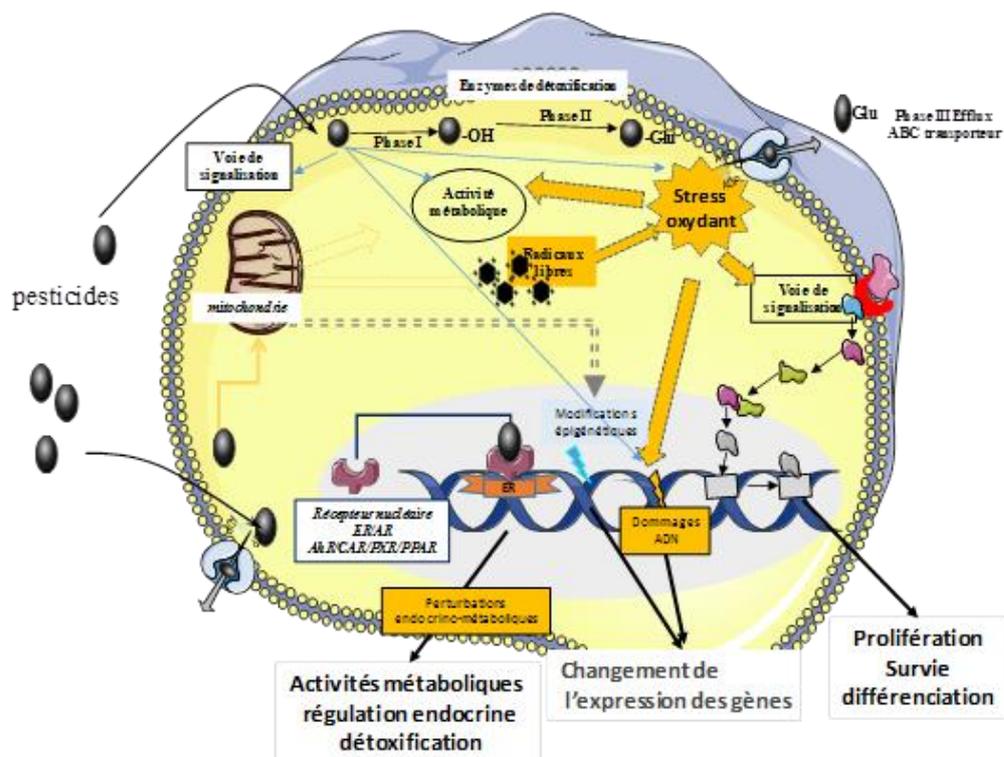


Figure 1 : Impact des pesticides sur différentes cibles cellulaires impliquées dans la prolifération, la différenciation et le métabolisme intermédiaire ou le contrôle de la régulation endocrine comme certains récepteurs nucléaires. Des impacts sur d'autres paramètres de l'homéostasie endocrine ont aussi été démontrés mais ne sont pas représentés sur cette figure.

Les pesticides peuvent aussi interférer avec les voies de signalisation cellulaire qui permettent le transfert de différents signaux depuis la membrane cellulaire jusqu'aux gènes et sont impliquées dans le contrôle de différentes fonctions (prolifération, survie, métabolisme etc) (INSERM, 2013). A l'échelle de l'organisme, les pesticides peuvent induire dans les cellules neuronales un stress oxydant et une mort cellulaire, phénomènes observés lors des processus de dégénérescence neuronale (INSERM 2013) (Figure 2). Certains composés perturbent la production d'insuline par le pancréas, affecte les fonctions métaboliques, du foie et du tissu adipeux, autant d'effets qui peuvent expliquer leur rôle dans l'étiologie des pathologies métaboliques (Wang et al., 2016 ; Evangelou et al., 2016 ; Maqbool et al., 2015). De nombreuses études montrent que les pesticides peuvent impacter le microbiote (Figure 2) (Claus et Ellero-Simatos, 2016), un écosystème dynamique jouant un rôle prépondérant dans de nombreuses fonctions physiologiques de l'hôte. Des déséquilibres de cet écosystème intestinal ont été associés à de nombreuses pathologies (maladies métaboliques et/ou inflammatoire ou comportementale). Ainsi certaines études suggèrent que les pesticides pourraient indirectement être à l'origine de troubles métaboliques et fonctionnels en affectant le microbiote intestinal (Kakumanu et al., 2016 ; Mao et al., 2018 ; Jin et al., 2015). Par ailleurs une étude récente montre que certains pesticides organophosphorés peuvent être métabolisés par le microbiote intestinal en composés capables de stimuler la néoglucogénèse et ainsi perturber l'homéostasie métabolique (Velmurugan et al., 2017) (Figure 2).

Compte tenu de la diversité des cellulaires et moléculaires des pesticides la question reste posée de savoir qu'elle est la résultante de l'association de plusieurs composés.

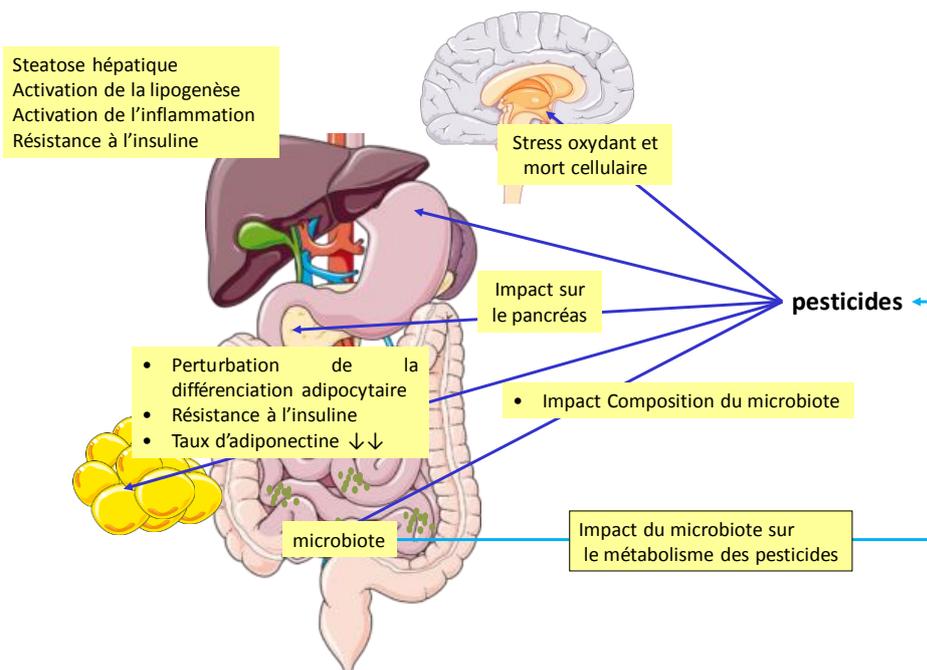


Figure 2 : Exemple de cibles des pesticides conduisant à des perturbations métaboliques au niveau de l'organisme

3. Impact des mélanges de pesticides

Les différents effets dus à une combinaison de composés quels qu'ils soient peuvent être liés soit à une addition de doses, ou à un phénomène d'interaction *i.e.* (i) synergie (un des composés du mélange accroît l'effet de l'autre), (ii) potentialisation (augmentation de l'effet d'un produit par une substance n'ayant pas d'effet) (iii) antagonisme (dans ce cas l'effet du mélange est plus faible que l'effet de l'un des produits seul).

Dans une revue récente de la littérature (Rizzati et al., 2016) nous avons étudié 78 études expérimentales liées à l'impact de mélange de pesticides dans des modèles animaux ou humains. Ces études montrent que l'effet cocktail peut se traduire par un large spectre de réponses. De l'ensemble des études répertoriées dans cette revue, 48% des effets cocktails étaient dus à une addition de doses et 35% à des interactions qui en majorité (71%) étaient liées à une synergie. Ces interactions sont assez complexes puisqu'elles impliquent un réseau de cibles et de mécanismes à différents niveaux (cellulaire et de l'organisme). Les interactions entre pesticides peuvent se produire au niveau toxicocinétique. Comme tout composé exogène les pesticides sont pris en charge au niveau cellulaire par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX). Deux étapes principales caractérisent ce processus : l'activation métabolique par les enzymes dites de phase I, et celle de la phase II qui fixent le pesticide ou son produit de transformation à une molécule endogène, par exemple le glutathion, pour faciliter leur élimination. Les enzymes de la phase I (principalement les cytochromes P450), catalysent surtout les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse. Les enzymes de la phase II (glutathion-S-transférases [GST], UDP glucuronosyl transférases [UGT]), catalysent les réactions de conjugaison. Généralement, les transporteurs (P-glycoprotéine [Pgp], multidrug resistance proteins [MRP]) excluent au travers des membranes les xénobiotiques, et leurs dérivés, en vue de leur élimination de la cellule. Un composé peut altérer ces activités métaboliques et modifier la biodisponibilité et donc la toxicité des autres composés du mélange (Svendsen et al., 2010). Deux composés appartenant à des familles chimiques différentes peuvent interagir en synergie par différents mécanismes conduisant au même effet (Corbel et al., 2006). L'interaction des pesticides dans un mélange pourrait aussi se produire au niveau de leurs cibles cellulaires et moléculaires. Des études récentes montrent que deux composés peuvent interagir au sein même de la poche du ligand d'un récepteur nucléaire (Delfosse et al., 2015).

Les effets cocktails peuvent provenir d'un réseau d'interactions impliquant différentes cibles cellulaires. Les effets combinés du paraquat et du maneb sont consécutifs à des impacts sur la prolifération, les systèmes de transport, l'équilibre redox, les voies du métabolisme intermédiaire (Roede et al., 2014). Les interactions entre deux composés peuvent être synergiques ou antagonistes en fonction de la dose de chaque composé dans le mélange. Les réponses « non additives » ne sont pas limitées aux fortes doses (Christen et al., 2014).

4. Exemple de l'impact d'une exposition alimentaire à un cocktail de pesticides à faibles doses chez la souris

Dans notre étude récemment publiée (Lukowicz et al., 2018) des souris ont été exposées pendant un an à un cocktail de 6 pesticides (captan, boscalide, chlorpyrifos, thiaclopride, thiophanate et ziram) (Figure 3). Ces pesticides ont été choisis parce qu'ils sont à la fois utilisés dans les pommeraies et retrouvés sur les pommes selon les enquêtes de l'EFSA. Pour mimer l'exposition du consommateur, les pesticides ont été incorporés dans l'aliment des souris. Chaque souris a reçu l'équivalent de la dose journalière admissible de chaque pesticide. Cette dose exprimée en mg/kg de poids corporel/jour est définie par les agences de sécurité sanitaire comme la dose qui peut être consommée tout au long de la vie *via* l'alimentation ou l'eau potable sans exercer d'effet nocif sur la santé. Différents marqueurs métaboliques (poids corporel, tolérance au glucose, analyse du sang et des urines, métabolisme du foie) ont été suivis tout au long de cette exposition pour évaluer les conséquences de l'exposition à ce cocktail de pesticides à faible dose sur l'homéostasie métabolique. Après 6 mois d'exposition les mâles présentent un surpoids par rapport aux individus non exposés. A la fin de l'expérimentation le gain de poids est le double de celui des animaux contrôles et est associé à une augmentation de la masse de tissu adipeux. Cette modification phénotypique est précédée par une dérégulation du métabolisme glucidique. Une intolérance au glucose significative dès 4 mois d'exposition est associée à une hyperglycémie à jeun à la fin de l'expérimentation. Les perturbations observées chez les mâles exposés sont associées à une stéatose hépatique (infiltration de lipide dans le foie). Chez les femelles aucune modification de poids corporel n'est observée après un an d'exposition ; seule une légère perturbation

de l'homéostasie métabolique est relevée. Les femelles montrent des perturbations hépatiques (stress oxydant) et une modification de l'activité du microbiote intestinal. Ainsi le mélange de pesticides, dans lequel individuellement ces composés sont présents à une dose non toxique (Dose Journalière acceptable DJA), induit des troubles métaboliques significatifs chez tous les animaux mais différents selon leur sexe (dimorphisme sexuel). Les différences de réponse entre mâles et femelles seraient liées à des capacités de détoxification des pesticides spécifiques de chaque sexe, qui entraîneraient l'activation de mécanismes moléculaires distincts au niveau hépatique ainsi qu'à un rôle du microbiote.

Exposition alimentaire de souris à un mélange de 6 pesticides à des doses non toxiques (DJA) pendant 1 an.

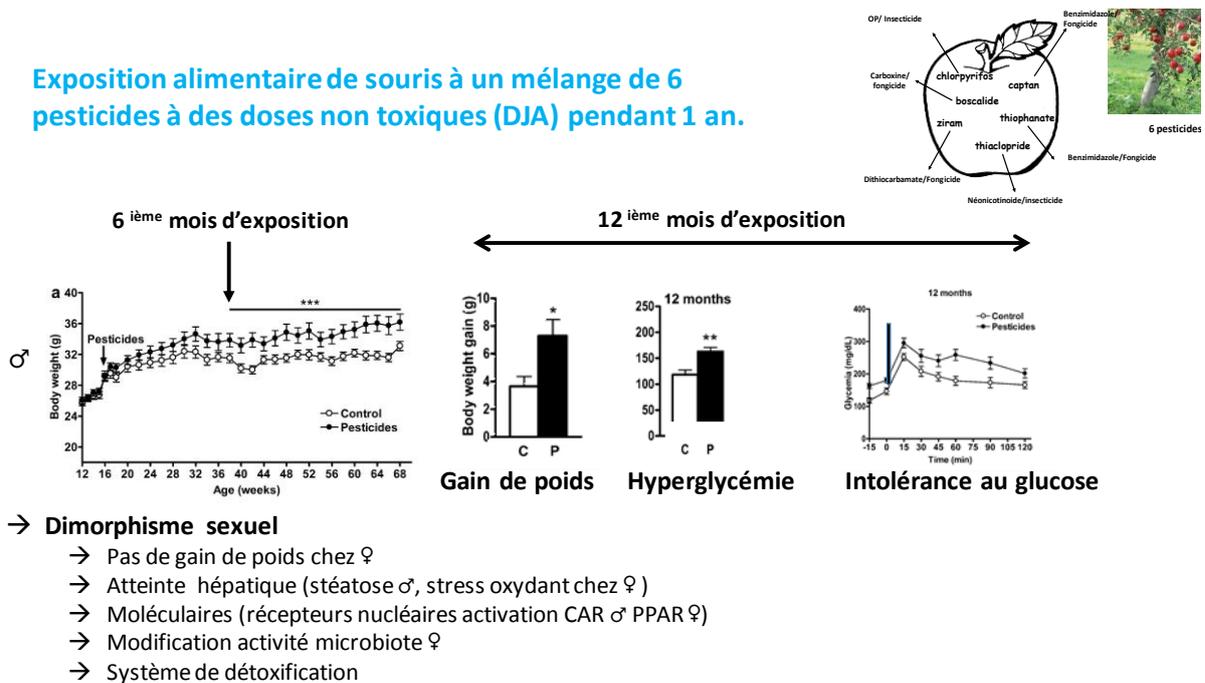


Figure 3: Impact d'une exposition alimentaire à un cocktail de pesticides (Lukowicz et al., 2018)

Cette étude conforte les résultats obtenus dans les études épidémiologiques suggérant un lien entre l'exposition aux pesticides et l'incidence des maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 ou la stéatose hépatique. Cette étude souligne le rôle de la chronicité de l'exposition et l'effet cocktail de pesticides à dose non toxique.

Conclusion

Les pesticides sont des composés biologiquement actifs et exercent des effets variés sur diverses cibles cellulaires et moléculaires. Leurs effets mis en évidence dans des cellules humaines *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal renforcent la plausibilité du lien entre exposition aux pesticides et santé. Les mélanges de pesticides conduisent à des effets multiples et la base des interactions entre composés est complexe. Les interactions impliquent un réseau de cibles et de mécanismes à différents niveaux. Pour répondre aux questions de l'impact des pesticides sur la santé chez le consommateur il est important de prendre en considération tous les niveaux d'interaction ainsi que la chronicité de l'exposition.

Remerciements

Les membres de l'équipe Toxicologie Intégrative et Métabolisme (UMR ToxAlim à l'INRA Toulouse) dirigée par Hervé Guillou (Arnaud Polizzi, Fred Lasserre, Séverine Sudre, Marion Régnier, Céline Lukowicz, Sarra Smati, Sharon Baretto, Tiffanie Fougeray, Lorraine Smith, Anne Fougerat, Laila Lakhal, Nicolas Loiseau, Sandrine Ellero-Simatos) ainsi que les plateformes de l'unité Toxalim (Ezop, TRIX, Axiom) et les plateformes INSERM d'histopathologie et de lipidomique.

Références bibliographiques

- Agay-Shay K., Martinez D., Valvi D., Garcia-Esteban R., Basagaña X., Robinson O., et al. 2015. Research | Children's Health Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. *Env Heal Perspect* [Internet]. 123:1030–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1409049>
- Baudry J., Assmann K.E., Touvier M., Allès B., Seconda L., Latino-Martel P., Ezzedine K., Galan P., Hercberg S., Lairon D., Kesse-Guyot E., 2018(a). Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2018.4357. PMID:30422212
- Baudry J., Lelong H., Adriouch S., Julia C., Allès B., Hercberg S., et al., 2018 (b). Association between organic food consumption and metabolic syndrome: cross - sectional results from the NutriNet - Santé study. *Eur J Nutr.* 2018;57(7):2477–88.
- Birks L., Casas M., Garcia M., Alexander J., Barros H., Bergstrom A., et al., 2016. Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis. *Env Heal Perspect*, 124(11):1785–93.
- Campos É., Freire C., 2016. International Journal of Hygiene and Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. *Int J Hyg Environ Health* [Internet] 219(6):481–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.006>
- Claus S.P., Ellero-Simatos S., Guillou H., 2016. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017 (3): 17001. doi: 10.1038/npjbiofilms.2017.1
- Corbel V., Stankiewicz M., Bonnet J., Grolleau F., Hougard J.M., Lapied B., 2006. Synergism between insecticides permethrin and propoxur occurs through activation of presynaptic muscarinic negative feedback of acetylcholine release in the insect central nervous system. *Neurotoxicology* [Internet], 27(4):508–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516970>
- Christen V., Crettaz P., Fent K., 2014. Additive and synergistic antiandrogenic activities of mixtures of azol fungicides and vinclozolin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 279(3):455–66.
- Delfosse V., Dendele B., Huet T., Grimaldi M., Boulahtouf A., Gerbal-Chaloin S., et al., 2015. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun* [Internet], 6:8089. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26333997>
- EFSA (European Food Safety Authority), 2017. The 2015 European Union report on pesticide residues in food. Available from: doi:10.2903/j.efsa.2017.4791
- Evangelou E., Ntritsos G., Chondrogiorgi M., Kavvoura F.K., Hernández A.F., Ntzani E.E., et al., 2016 Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* [Internet], 91:60–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.013>
- Favier J., Letouzé E., 2013. Mutations de la succinate déshydrogénase et méthylation de l'ADN. Un nouveau lien entre métabolisme cellulaire, épigénétique et cancer. *Med Sci (Paris)*, Vol. 29(12), 1092 - 1094. DOI <https://doi.org/10.1051/medsci/20132912010>
- Gamet-Payraastre L., Lukowicz C., 2017. Les effets des mélanges de pesticides Impact of pesticides mixtures. *Prat Psychol* [Internet], 52(5):234–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2017.03.002>
- INSERM, 2013. Pesticides: effets sur la santé. Expert Collect <http://ipubli-inserm.inist.fr/handle/10608/1>.

- Jaacks L.M., Staimez L.R., 2015. Association of persistent organic pollutants and non-persistent pesticides with diabetes and diabetes-related health outcomes in Asia : A systematic review. *Environ Int* [Internet], 76:57–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.12.001>
- Jin Y., Zeng Z., Wu Y., Zhang S., Fu Z., 2015. Oral Exposure of Mice to Carbendazim Induces Hepatic Lipid Metabolism Disorder and Gut Microbiota Dysbiosis. *Toxicol Sci.* 147(1):116-26. doi: 10.1093/toxsci/kfv115. Epub 2015 Jun 11.
- Kakumanu M.L., Reeves A.M., Anderson T.D., Rodrigues R.R., Williams M.A., Williams M.A., 2016. Honey Bee Gut Microbiome Is Altered by In-Hive Pesticide Exposures. *Front Microbiol*, 7,1–11.
- Llop S., Julvez J., Fernandez-Somoano A., Santa Marina L., Vizcaino E., Iniguez C., et al., 2013. Prenatal and postnatal insecticide use and infant neuropsychological development in a multicenter birth cohort study. *Env Int* [Internet], 59:175–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831543>
- Lukowicz C., Ellero-simatos S., Régnier M., Polizzi A., Lasserre F., Montagner A., et al., 2018. Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice : Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor. *Environ Health Perspect*, 126(June):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1289/EHP2877>.
- Mao Q., Manservigi F., Panzacchi S., Mandrioli D., Menghetti I., Vornoli A., et al., 2018. The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and Roundup administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats : effects on the microbiome. *Environ Health*, 17(1):50. doi: 10.1186/s12940-018-0394-x
- Maqbool F., Mostafalou S., Bahadar H., Abdollahi M., 2015. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.022>
- Mostafalou S., Abdollahi M., 2017. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* [Internet], 91(2):549–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27722929>
- Montgomery, MP; Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC SD. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol.* 2008;167(10):1235–46.
- Mostafalou S., Abdollahi M., 2013. Pesticides and human chronic diseases : Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet], 268(2):157–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025>
- Piel C., Pouchieu C., Carles C., Boulanger M., Gruber A., Rondeau V., et al., 2017. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int j cancer*, 141(2017):1771–82.
- Rizzati V., Briand O., Guillou H., Gamet-Payraastre L., 2016. Effects of pesticide mixtures in human and animal models: An update of the recent literature. *Chem Biol Interact* [Internet], 254:231–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312199>
- Roede J.R., Youngja P., Tran V., Jones D.P., Uppal K., 2014. transcriptome-metabolome wide association study (TMWAS) of maneb and paraquat neurotoxicity reveals network level intercatations in toxicologic mechanism. *Toxicol Reports*, 1:435–44.
- Svendsen C., Siang P., Lister L.J., Rice A., Spurgeon D.J., 2010. Similarity, independence, or interaction for binary mixture effects of nerve toxicants for the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Env Toxicol Chem* [Internet], 29(5):1182–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821556>
- van der Mark M., Brouwer M., Kromhout H., Nijssen P., Huss A., 2012. Review Is Pesticide Use Related to Parkinson Disease ? Some Clues to Heterogeneity in Study Results. *Environ Health Perspect*, 120(3):340-7. doi: 10.1289/ehp.1103881.
- Van Maele-Fabry G., Gamet-payraastre L., Lison D., 2017. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors : A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* [Internet], 106:69–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.018>

Van Maele-Fabry G., Gamet-payrastre L., Lison D., 2019. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*, 222(1):49–67.

Velmurugan G., Ramprasath T., Swaminathan K., Mithieux G., Rajendhran J., Dhivakar M., et al., 2017. Gut microbial degradation of organophosphate insecticides induces glucose intolerance via gluconeogenesis. *Genome Biol* [Internet],18(1):8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115022>

Wang X., Martínez M., Dai M., Chen D., Ares I., Romero A., et al., 2016. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism . A review. *Environ Res* [Internet],149:86–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.003>

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).