



## La génotoxicité des pesticides chez les agriculteurs

Évaluation de nouveaux biomarqueurs indicatifs de la génotoxicité des pesticides chez les agriculteurs

Marc AUDEBERT

**Mots-clés** : agriculteurs, biomarqueur, cancer, génotoxicité, leucémie, lymphome, pesticides, phytosanitaires

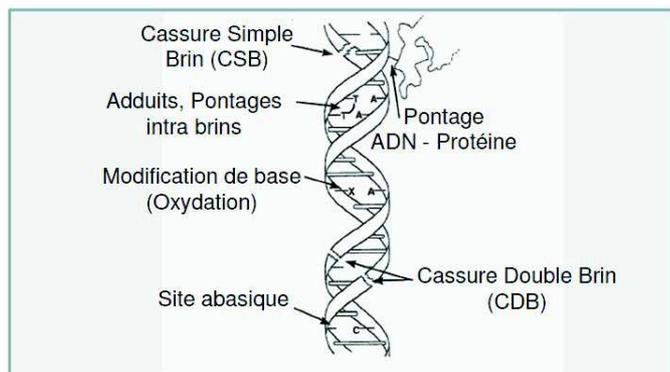
Si les pesticides ont constitué un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires et l'amélioration de la santé publique (en particulier dans la lutte contre les insectes, vecteurs des maladies), le revers de la médaille est apparu rapidement : des phénomènes de résistance chez les insectes<sup>5</sup>, puis des troubles de la reproduction chez les oiseaux<sup>6</sup>, ont montré les limites et les dangers de ces substances pour l'environnement et pour les écosystèmes. Dans ces conditions, on a cherché à limiter l'exposition de la population aux pesticides. Ainsi, la commercialisation d'une nouvelle substance est désormais soumise à une procédure rigoureuse d'homologation, qui implique l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé humaine et leur mise en regard avec les bénéfices du nouveau produit.

L'exposition à ces produits affecte en premier lieu les agriculteurs. D'après la Mutualité Sociale Agricole (MSA), une personne sur cinq qui pulvérise ou applique un produit phytosanitaire ressent des troubles lors de l'utilisation de ces produits : irritations, maux de tête, nausées, troubles respiratoires<sup>7</sup>. Cette exposition est complexe et concerne souvent plusieurs substances. Pour mieux caractériser les dangers et l'estimation des expositions des utilisateurs de pesticides, développer des méthodologies pour l'évaluation des effets combinés (dits « effets cocktails ») et des risques sanitaires associés, la recherche nécessite le développement de nouveaux outils pour une

approche globale des risques, centrée sur la mesure de l'exposition de l'individu.

### La génotoxicité

Ce corps professionnel est exposé à des risques d'autant plus élevés que certains des pesticides sont aussi des produits génotoxiques c'est-à-dire qu'ils peuvent altérer l'ADN, ce qui peut entraîner des cancers. Plusieurs études montrent une corrélation entre l'exposition à des pesticides et l'incidence de cancers (Ex. leucémie, lymphome non-Hodgkinien...) chez les agriculteurs<sup>8</sup>. Pour mieux appréhender les effets génotoxiques liés à de telles substances, il serait utile de disposer d'un biomarqueur, c'est-à-dire d'une molécule dont la présence signale des dommages à l'ADN.



Les différents dommages à l'ADN (Source : Marc Audebert)

Les principaux tests de génotoxicité chez l'Homme concernent l'étude de l'altération et/ou du changement du nombre de chromosomes (Ex. test d'aberration chromosomique, test du micronoyau...)

Inra, Toulouse

<sup>5</sup> Cahiers de la Recherche, *Les résistances aux insecticides, antiparasitaires, antibiotiques...*, Anses, octobre 2013.

<sup>6</sup> Cahiers de la Recherche, *Les perturbateurs endocriniens en 12 projets*, Anses, décembre 2012.

<sup>8</sup> Voir notamment l'expertise collective sur les effets des pesticides sur la santé, juin 2013 :

<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-l-inserm>

<sup>8</sup> Voir notamment l'expertise collective sur les effets des pesticides sur la santé, juin 2013 :

<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-l-inserm>

et l'altération primaire de l'ADN (Ex. test des comètes). Mais, ces tests présentent des limites. Ils sont notamment d'interprétation délicate, ce qui se traduit par exemple par des résultats qui peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Ils ne sont pas facilement adaptables à de grandes séries d'échantillons.

Il existe de nombreux types de dommages à l'ADN. L'ADN est une double hélice dont l'un des brins peut se briser. On parle alors de cassure simple brin (CSB). C'est un phénomène courant (cela peut arriver de l'ordre de dix mille fois par cellule et par jour). Il existe d'autres types de dommages, induits par une large gamme de mécanismes. Dès lors, comment déterminer l'impact des pesticides sur la santé dans ce fond de dommages à l'ADN ?

### Le projet de recherche : PESTIMPACT

Un des problèmes récurrents de la santé au travail est la capacité potentielle des substances chimiques (comme les pesticides) à entraîner des effets génotoxiques chez les utilisateurs : en l'occurrence, les travailleurs agricoles.

- **Objectifs**

Le but de l'étude de faisabilité « PESTIMPACT » est de développer des méthodes sensibles et robustes de détection de la génotoxicité des produits chimiques chez l'Homme qui soient adaptées à la réalisation de tests en grande quantité (on parle de haut débit). À partir de deux cohortes<sup>9</sup>, des tests sont effectués à partir d'échantillons de sang. Deux types de tests sont prévus :

- Le test « H2AX ». Ce test porte sur les histones. Ce sont des protéines étroitement liées à l'ADN dans le noyau des cellules. On a observé que, en cas de cassure de l'ADN, un élément de ces

histones appelé H2AX est phosphorylé (ajout d'un groupement phosphate). L'observation de cette réaction permet de mettre en évidence des dommages à l'ADN. Le test H2AX est plus sensible et plus robuste que le test « Comet »<sup>10</sup>. Ce test permet la détection de différentes classes de composés génotoxiques (Ex. bisphénols, mycotoxines, pesticides...)<sup>11</sup>.

- La mesure de la fréquence des mutations du gène Pig A. Ce gène détermine les caractéristiques d'une protéine présente à la surface des cellules. Une mutation de ce gène se traduit par une modification de la surface des cellules.

Des équipes de recherche aux expertises complémentaires (Ex. biologie cellulaire, épidémiologie, toxicologie...) vont travailler ensemble pour répondre aux problèmes d'atteinte de l'ADN liés aux pesticides.

- **Retombées**

La mise en œuvre des biomarqueurs et des stratégies de « criblage » développés dans le projet « PESTIMPACT » contribuera à améliorer la santé au travail et celle des consommateurs en disposant de produits chimiques plus sûrs.

#### L'équipe :

##### M. Audebert et V. Graillot

Dr. D. Zalko (Responsable de l'équipe)

Pr. B. Salles (Supérieur hiérarchique de l'équipe)  
Inra, Toulouse

Durée : 12 mois

Financement : 40 K€

Contacts : [marc.audebert@toulouse.inra.fr](mailto:marc.audebert@toulouse.inra.fr)

<sup>9</sup> Une cohorte est un ensemble de personnes qui est suivie pendant une étude (par exemple mesures d'expositions, dosages, suivi médical). La première cohorte correspond à 15 agriculteurs sur lesquels des prélèvements biologiques ont été faits avant et après l'utilisation de pesticides. La deuxième est constituée de 750 individus exposés ou non aux pesticides.

<sup>10</sup> Le test des comètes consiste à détruire les membranes et protéines d'une cellule qu'on veut tester après exposition à l'agent potentiellement génotoxique puis à faire migrer l'ADN qui forme une sorte de sphère sous l'influence d'un champ électrique. En cas de cassure de l'ADN, un halo de fragments d'ADN migre de manière différente en formant comme une queue de comète (cf. Graillot EMM 2012).

<sup>11</sup> Cf. Khoury EMM 2013.