

## Méthodologie de l'évaluation de l'exposition professionnelle aux pesticides

# Apport de biomarqueurs à la connaissance des expositions professionnelles aux pesticides

Période : septembre 2008 à juin 2009

Isabelle BALDI

Université Victor Segalen Bordeaux 2 – Laboratoire Santé Travail Environnement – Inserm – UMR 897  
EA3672 ISPED – Bordeaux

Mots clés : Biomarqueur d'exposition, Profession

Les études épidémiologiques relatives aux effets des pesticides sur la santé peuvent s'enrichir des connaissances apportées par des approches métrologiques. Pour certaines substances ou groupes de substances, des biomarqueurs ont été proposés afin de caractériser les expositions : c'est le cas de l'éthylène-thio-urée (ETU) pour l'exposition aux éthylène-bis-dithiocarbamates (EBDC) : l'article de *Fustinoni et al. (2008)* présente des données européennes multicentriques sur cette question. De la même manière les métabolites urinaires des organophosphorés (OP) et des pyréthrinoïdes ont été fréquemment proposés comme marqueurs d'exposition de ces insecticides : l'étude de *Kimata et al. (2009)* recherche un lien entre la concentration de ces métabolites et la durée des expositions professionnelles.

### Un lien entre l'activité exposant aux éthylène-bis-dithiocarbamates et le niveau en l'éthylène thio-urée

#### Analyse

Devant les insecticides et les herbicides, les fongicides constituent la classe de pesticides la plus utilisée en Europe, et parmi eux les éthylène-bis-dithiocarbamates (EBDC) occupent le second rang après le soufre inorganique. Le mancozèbe et le zinèbe sont les plus utilisés des EBDC, en raison de leur action à large spectre sur les moisissures de diverses cultures, et comme traitement des semences, ainsi qu'en raison de leur faible persistance dans l'environnement et de leur faible toxicité aiguë. D'éventuels effets d'expositions chroniques sont cependant suspectés, notamment par une action sur l'immuno-modulation : soit des molécules elles-mêmes, soit de leur métabolite commun, l'éthylène thio-urée (ETU).

L'objectif de l'étude de *Fustinoni et al. (2008)* est de fournir une image de différentes tâches impliquant des EBDC dans plusieurs pays européens, en s'appuyant sur des auto-questionnaires et des mesures urinaires d'ETU. Cette étude s'inscrit dans un projet européen EUROPIT impliquant la Bulgarie, la Finlande, l'Italie et les Pays-Bas et dont l'objectif global est d'étudier l'effet des pesticides sur le système immunitaire.

La population d'étude comprenait des travailleurs en serres de maraîchage (Bulgarie), des ouvriers d'une usine de production de zinèbe (Bulgarie), des viticulteurs italiens, des cultivateurs de pommes de terre (Finlande), des ouvriers horticoles (Pays-Bas). Chaque groupe comprenait entre 40 et 60 personnes exposées

aux EBDC et un nombre comparable de témoins, soit un total de 248 exposés et 228 non exposés. Les données ont été collectées à deux temps : (i) avant la saison de traitement ou de production des EBDC, par questionnaire (facteurs démographiques, antécédents médicaux, habitudes de vie, historique d'utilisation des pesticides dans les deux ans précédant l'étude) et recueil d'urine pour rechercher l'ETU, puis (ii) après 30 jours d'exposition où les mêmes données étaient collectées.

Le même protocole a été appliqué à des témoins non exposés, à l'exception des ouvriers de l'usine et des viticulteurs. La limite de détection de l'ETU dans les urines était de 0,6 microgrammes par litre, et les niveaux ont été ajustés sur la créatinine urinaire. Certaines particularités existaient dans les caractéristiques des populations de l'étude, dans les conditions d'utilisation des EBDC : absence de port d'équipement de protection dans les serres bulgares et port limité dans l'usine de production de zinèbe, différences dans le matériel utilisé (pulvérisateurs à dos dans les serres et en partie en Finlande pour les pommes de terre), plus grande fréquence de tâches de réentrée en horticulture, etc. Avant exposition professionnelle, les niveaux moyens d'ETU urinaires variaient entre moins de 0,5 et 34,8 µg/g de créatinine (niveaux les plus élevés observés chez les ouvriers de l'usine bulgare) et après 30 jours d'exposition entre 1,1 (ouvriers horticoles hollandais) et 182 µg/g de créatinine. Les ouvriers des serres bulgares présentaient les niveaux les plus élevés, devant les ouvriers de l'usine de production, les viticulteurs italiens, les cultivateurs de pommes de terre puis les ouvriers horticoles hollandais. Les valeurs chez les témoins étaient plus basses que dans la population exposée (à l'exception des témoins des serres bulgares qui présentaient des niveaux relativement élevés), et

restaient globalement stables au 30<sup>e</sup> jour. La variation avant et après exposition n'était pas significative chez les ouvriers horticoles hollandais.

Les auteurs mettent en avant les difficultés rencontrées avec les questionnaires : manque de fiabilité concernant les questions sur les équipements de protection individuels, données incomplètes sur les traitements pour les ouvriers concernés par la réentrée dans les champs. Les auteurs discutent l'apport des mesures biologiques, qui intègrent les différentes voies de pénétration, et qui sont considérées comme le Gold Standard. Cependant ils soulignent la nécessité d'identifier un index dont la concentration dans les milieux biologiques serait corrélée à la contamination externe, et dont on connaîtrait également la valeur dans les populations « non exposées » et la cinétique d'élimination. L'ETU représente un bon marqueur pour les EBDC, mais ne reflète que des expositions à court terme. Les résultats obtenus montrent que les EBDC pénètrent dans l'organisme à l'occasion de diverses tâches, y compris dans les étapes de production de la molécule (même pour les témoins qui travaillent dans l'usine à d'autres tâches), à des niveaux assez comparables chez des viticulteurs et des producteurs de pommes de terre, et à des niveaux plus élevés sous serres en maraîchage. Des essais de comparaison avec le modèle allemand utilisé pour l'homologation ont montré une absence de corrélation entre les niveaux prédits par le modèle et les niveaux observés.

#### Commentaire

Cet article souligne l'apport des mesures de terrain et de paramètres biologiques pour la compréhension des expositions professionnelles aux pesticides. L'étude met en lumière toute la complexité des paramètres d'exposition, les limites inhérentes aux questionnaires auto-administrés, l'intérêt des vêtements de protection.

### Lien entre la durée des expositions aux insecticides et le niveau en biomarqueurs urinaires

#### Analyse

Suite à l'interdiction des organochlorés, les organophosphorés et les pyréthrinoïdes sont devenus les principaux insecticides aujourd'hui utilisés. Leurs effets neuro-toxiques chez l'homme restent une préoccupation. La quantification de ces substances dans les milieux biologiques (notamment dans l'urine) a été réalisée dans divers contextes, soit pour surveiller des expositions individuelles, soit pour évaluer le métabolisme de ces substances. L'étude de *Kimata et al. (2009)* vise à vérifier si le niveau des métabolites urinaires reflète la durée des opérations de traitement en milieu professionnel.

Soixante-cinq volontaires (dont 10 femmes), en charge d'opérations de désinsectisation au Japon, ont accepté une prise de sang et un recueil d'urine, ainsi que l'administration d'un questionnaire concernant les tâches d'application

dans la semaine précédant les prélèvements. L'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et les métabolites urinaires des OP (DAP<sup>(1)</sup>, DMP<sup>(2)</sup>, DEP<sup>(3)</sup>) et des pyréthrinoïdes (3 PBA<sup>(4)</sup>) (le lendemain du dernier traitement) ont été dosés par GC-MS et corrigés en fonction de la concentration en créatinine dans l'urine. Les volontaires ont été classés en non-applicateurs et en applicateurs (OP ou pyréthrinoïdes appliqués dans la semaine précédente, en distinguant ceux qui appliquaient plus et moins de 8 heures par semaine). Des variables de confusion ont été prises en compte : âge, sexe, consommation d'alcool, corpulence. Trois individus ayant déclaré plus de 30 heures de traitement par semaine ont été exclus, l'analyse a porté sur 17 non-applicateurs et 45 applicateurs. Une corrélation nette a été observée entre la durée d'application et le taux de métabolites urinaire. Les niveaux des métabolites étaient multipliés par un facteur de 16,0 à 34,2 chez les individus ayant appliqué plus de 8 heures par semaine et par un facteur de 1,2 à 10,9 chez ceux ayant appliqué moins de huit heures, par rapport aux volontaires n'ayant pas appliqué d'insecticides. En revanche aucune relation n'a été mise en évidence entre l'activité acétylcholinestérasique érythrocytaire et la durée des tâches. Concernant ce dernier résultat, les auteurs remettent en question la sensibilité de cet indicateur comme marqueur d'exposition aux OP et préconisent la répétition des mesures pré-exposition pour définir un niveau de base. Concernant les OP, la mesure de DAP et de DMP+DEP urinaires est apparue reliée à l'exposition, de même que le 3-PBA pour les pyréthrinoïdes. Dans cette population, le seuil de 8 heures de travail par semaine se traduisait par une nette augmentation des biomarqueurs urinaires.

#### Commentaire

Les auteurs soulignent l'intérêt de la mesure de ces biomarqueurs ce qui n'avait pas été démontré jusque-là en population japonaise. Néanmoins la limite de cette approche, basée sur un paramètre frustré (la durée de travail par semaine) est l'absence de prise en compte de la cinétique des substances (en particulier leur demi-vie), des doses d'utilisation, des modes d'application, des équipements de protection...

## Apport de biomarqueurs à la connaissance des expositions professionnelles aux pesticides

Isabelle BALDI

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études avaient pour objectif de valider la pertinence de certains biomarqueurs (déjà bien identifiés par ailleurs) pour la caractérisation d'expositions professionnelles aux pesticides. Les deux études ont montré une relation entre le niveau de biomarqueurs et une exposition récente. De plus elles ont mis en évidence des variations de ces niveaux en fonction de certaines caractéristiques des tâches (notamment le type d'activité et le mode d'application dans l'étude de **Fustinoni et al. (2008)**, la durée des tâches dans la semaine passée dans l'étude de **Kimata et al. (2009)**). Elles soulignent toutes deux l'utilité et la pertinence d'études en conditions réelles d'utilisation pour mieux caractériser les expositions professionnelles aux pesticides. Cependant, elles s'appuient l'une et l'autre sur des marqueurs déjà bien identifiés et ne proposent pas de pistes pour de nouvelles molécules. De plus, les paramètres d'exposition restent assez sommaires, ne permettant pas d'argumenter solidement des déterminants de l'exposition. Enfin, compte tenu de la cinétique d'élimination des molécules considérées, ces biomarqueurs ne s'appliquent qu'à des expositions récentes.

**Plianbangchang P, Jetiyanon K, Wittaya-Areekul S.** Pesticide use patterns among small-scale farmers: a case study from Phitsanulok, Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2009; 40(2):401-10.

**Protano C, Guidotti M, Vitali M.** Performance of different work clothing types for reducing skin exposure to pesticides during open field treatment. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2009; 83(1):115-9.

**Ruder AM, Butler MA, Sanderson WT et al.** The NIOSH Retrospective Pesticide Reference Database. *J. Agric. Saf. Health.* 2009; 15(2):143-56.

**Shayeghi M, Nasirian H, Nourjah N et al.** Cholinesterase activity among spray workers in Iran. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009; 12(9):696-701. *Ces articles n'ont pas été retenus car ils n'entrent pas dans le thème choisi pour cette note (apport de biomarqueurs à la connaissance des expositions professionnelles aux pesticides)*

### Lexique

- (1) DAP: Dialkylphosphate
- (2) DMP: Diméthylphosphate
- (3) DEP: Diéthylphosphate
- (4) 3PBA: Acide 3 phénoxybenzoïque

### Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Exposition, Exposure/Pesticides, Pesticides, Occupation.

### Publications analysées

**Fustinoni S, Campo L, Liesivuori J et al.** Biological monitoring and questionnaire for assessing exposure to ethylenebisdithiocarbamates in a multicenter European field study. *Hum. Exp. Toxicol.* 2008; 27(9):681-91.

**Kimata A, Kondo T, Ueyama J et al.** Relationship between urinary pesticide metabolites and pest control operation among occupational pesticide sprayers. *J. Occup. Health.* 2009; 51(1):100-5.

### Publications non sélectionnées

**Jintana S, Sming K, Krongtong Y et al.** Cholinesterase activity, pesticide exposure and health impact in a population exposed to organophosphates. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2009; 82(7):833-42.

**Khan DA, Hashmi I, Mahjabeen W et al.** Monitoring health implications of pesticide exposure in factory workers in Pakistan. *Environ. Monit. Assess.* 2010; 168(1-4):231-40

**Machera K, Tsakirakis A, Charistou A et al.** Dermal exposure of pesticide applicators as a measure of overall performance under field conditions. *Ann. Occup. Hyg.* 2009; 53(6):573-84.