

Néonicotinoïdes et santé humaine

(Dr Michel NICOLLE) Alerte Médecins sur Les Pesticides AMLP
Symposium de la Task Force on Systemic Pesticides TFSP
PARIS Assemblée Nationale 20 Septembre 2018

L'usage des néonicotinoïdes à des fins phyto sanitaires est interdit en France à compter du 1^{er} septembre 2018 et ceci est inscrit dans la Loi de biodiversité ; cette interdiction est justifiée par l'impact de ces substances sur les insectes pollinisateurs les conséquences sur la santé humaine 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 de connaissances en matière de santé humaine ne saurait remettre en question cette Loi.

Si l'on se limitait à la simple application du principe de précaution, ce que l'on sait aujourd'hui de leur impact sur la santé humaine serait suffisant pour appliquer ce principe

Le problème législatif et réglementaire qui se pose aujourd'hui est triple :

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

Ceci étant dit je me propose d'aborder le problème des liens entre néonicotinoïdes et santé humaine tels qu'on les appréhende aujourd'hui.

1-Historique des recherches

Dans l'expertise de l'Inserm de 2013 sur les pesticides, document qui fait référence aucune mention n'est faite de ces néonics ce qui a conduit une des rédactrices, 2 ans plus tard, en avril 2015 à déclarer à l'Assemblée Nationale qu'on n'avait aucune donnée chez l'homme hormis des cas d'intoxication aiguë.

En effet, les recherches sur ces substances, leur impact sanitaire particulièrement chez l'homme, (les premières datant de 2004), ont été relativement peu nombreuses même si depuis 6 ans la tendance commence à se modifier.

Pour parler de notre situation européenne, à ce jour, aucune publication sur l'impact de ces substances sur la santé humaine n'a jamais été faite, en dehors, en 2013, d'une étude grecque sur le biomonitoring dans la population crétoise et en 2014 sur des aspects pneumologiques chez des ouvriers travaillant en serre en Andalousie, publications montrant d'évidentes faiblesses.

En France, a été publiée fin 2014, par le comité de coordination de toxivigilance (centres anti poison) une étude recensant entre 1999 et 2012 tous les cas d'effets secondaires liés à l'imidacloprid (accidents professionnels ou non) ainsi que les tentatives de suicide.

Parmi ces dernières, seules 25 % ont entraîné une hospitalisation en réanimation et quand l'imidacloprid était utilisé seul (300 cas), les deux tiers des cas étaient asymptomatiques et parmi les symptomatiques c'est à dire le tiers restant (93 % de gravité faible, 4 % de gravité modérée et 4 % de gravité sévère).

Aucun dosage d'imidacloprid ou de ses métabolites n'apparaît dans ce document, ce qui est bien précisé pour les cas les plus sévères en réanimation qui y sont décrits (donc a fortiori, on peut le penser pour les cas modérés) ce qui nous montre bien les progrès que nous avons à faire en matière de biomonitoring des substances actives ou de leurs métabolites.

Dire qu'il n'y avait eu aucune étude en 2015 comme le disait l'experte c'était presque vrai mais pas tout à fait !car nos amis japonais étaient au travail sur le sujet depuis déjà une petite dizaine d'années.

D'où vient de ce peu d'engouement pour des recherches sur l'impact de ces produits **Cela repose sur l'opinion couramment admise que s'ils sont très toxiques pour les insectes, ainsi que pour la biodiversité du fait de leur contamination et persistance dans l'environnement, ils seraient assez peu menaçants pour l'espèce humaine.**

Pourtant entre en jeu le même neurotransmetteur à savoir : l'acétyl-choline.

Mais deuxième précision, il existe divers sous types de récepteurs nicotiques à l'acetyl choline dont le $\alpha 4\beta 2$ présent dans le cerveau humain comme chez les insectes mais il est vrai, ayant une

moindre affinité pour l'acetamiprid, le récepteur $\alpha 3$ en ayant par contre une affinité plus grande pour les métabolites de l'imidacloprid.

2- La publication de Kimura Kuroda et ses conséquences réglementaires

En fait la publication qui a eu le plus de retentissement en Europe a été celle de Kimura Kuroda en 2012 sur l'atteinte du cervelet de rats sous l'effet de l'acetamiprid et de l'imidacloprid ; cette étude a eu un tel impact qu'elle a entraîné une nouvelle évaluation de l'efsa sur la **toxicité neurodéveloppementale** de l'acetamipride et de l'imidaclopride chez les mammifères .

Cela a conduit l'EFSA en 2013 à émettre un avis, dans lequel elle souligne les limites de l'étude, demande une méthodologie plus robuste mais reconnaît le danger neurodéveloppemental des deux néonicotinoïdes et propose une nouvelle DJA pour l'acetamipride de 0,025mg/kg de pc/j.

Dans son avis de 2018 sur l'impact des néonicotinoïdes sur la santé humaine , l'Anses, conformément à sa politique de gestion du risque, précise que ces produits ne présentent aucun risque quand on utilise les standard européens d'évaluation du risque ce qui implique bien sûr dans un premier temps le respect des précautions d'emploi ; l'Anses évoque les publications japonaises mais pour en pointer les limites méthodologiques. Seul le thiacloprid C2 est montré du doigt ; il est vrai qu'il est détecté dans de nombreux aliments allant jusqu'à 67 % de détection dans une catégorie de préparation infantile, même s'il n'y est pas quantifié !

3- Les études cliniques de Kumiko Taira 2004- 2014

J'ai choisi pour ne pas prêter le flanc aux critiques qui pointeraient l'éventuelle absence d'extrapolation de l'animal à l'homme de ne retenir que les études cliniques humaines ou sur modèle humain car je pense qu'aujourd'hui elles sont suffisantes pour exiger un principe de précaution et la révision des DJA .

De 2004 à 2013 , pas grand-chose ! Effectivement des publications sur des intoxications aiguës dont on retiendra en tout cas qu'**elles apportent la preuve que les néonics dans ces cas traversent la barrière hémato cérébrale chez l'homme** ce que certains continuent de contester .

Des études de génotoxicité et cytotoxicité classiques sur des cellules sanguines humaines pas vraiment passionnantes !

Par contre au Pays du Soleil Levant, la chose la plus importante ce sont les publications régulières de Kumiko Taira de 2006 2007 2009 2011, à partir d'observations **qui alimentent méthodiquement et de manière obstinée un argumentaire, et construisent progressivement un corpus de connaissances** solide.

Cela commence en 2004 par une intoxication subaiguë suite à des épandages d'acetamiprid par voie aérienne dans des pinèdes à plus de 40m de hauteur, puis des intoxications subaiguës/chroniques moins fortes par voie alimentaire (thé et légumes contaminés).

Les investigations se font progressivement par des enregistrements

- cardiaques,

- auditifs,

- de la motricité de la pupille,

puis, étape fondamentale, par l'examen des métabolites urinaires du néonicotinoïde en question

Les premiers patients sont des personnes exposées avant 2006 à des épandages aériens d'acétamipride.

Dans les quelques jours suivant l'épandage ces patients 78 patients en 2004 et 63 patients en 2005, présentèrent des symptômes neurologiques, cardiovasculaires, oculaires, respiratoires musculaires, ce polymorphisme s'expliquant par la diversité des organes où agissent ces neurotransmetteurs ; Pour Ichikawa, l'exposition était estimée à 120 % de la DJA.

Après 2006, alors que les épandages aériens avaient cessé, un grand nombre de patients (entre 1000 et 2000 par an) se présentèrent à la consultation de médecine environnementale à la Clinique de Gunna du Dr Aoyama pour des troubles d'origine inconnue et certains de ces patients furent orientés vers le Dr Taira, le Dr Aoyama suspectant des troubles liés au néonicotinoïdes.

Ainsi en 2006 et 2007, le Dr Taira et ses collaborateurs ont pensé au rôle de l'apport alimentaire de néonicotinoïdes via des fruits et légumes produits selon les modes conventionnels ainsi que l'ingestion de boisson à base de Thé.

Les patients virent leurs symptômes disparaître suite au traitement symptomatique et à l'arrêt de la consommation de fruits, légumes et thé ; les apports liés à 500gr de raisin correspondaient à 300 % de la dose journalière !!

De 2008 à 2012, furent diagnostiqués de manière rétrospective 102 patients avec des troubles néonicotiniques.

A partir de ces 102 cas, les auteurs ont pu dresser le tableau clinique avec plus de précision, D'où la définition du « syndrome néo nicotinique » et surtout des progrès dans la mise au point d'une méthode de dosage urinaire des substances et de leurs métabolites.

Ce fut l'occasion de préciser que les troubles qui devaient attirer en priorité l'attention des médecins car hautement significatifs de l'intoxication étaient :

- les troubles de la mémoire à court terme
 - le tremblement distal au niveau des doigts signe le plus persistant
- et les troubles de l'électrocardiogramme

Des arguments plaident en faveur du rôle des NN

- La présence de récepteurs aux néonicotinoïdes dans le SNC, la jonction-neuro-musculaire, le tractus gastro-intestinal, le système immunitaire
- La disparition de tous les symptômes suite au changement alimentaire
- La corrélation entre des expositions environnementales ou alimentaires et des signes cliniques, objectivée par les examens urinaires

Ainsi Kumiko Taira a creusé avec constance un sillon qui trouvera son apogée en 2014 par la publication de son article « **human neonicotinoids exposure in japan** » où elle décrit les troubles constatés selon le délai ou le retard pris à la consultation et elle les met en corrélation avec l'excrétion urinaire d'un métabolite de l'acétamiprid.

Les signes étaient évidemment beaucoup plus présents selon que la consultation avait eu lieu en temps et que le tableau s'accompagnait d'élimination urinaire de néonicotinoïdes.

Sur un échantillon limité en nombre (groupe A celui de la consultation précoce) elle a retrouvé dans les urines de 50 % des sujets un métabolite des néonicotinoïdes à des taux allant de 7,5 à 84 ppb et il s'agissait des sujets qui consommaient le plus de fruits de légumes et de thé.

4 Dans une étude prospective cas témoins, effectuée en 2014, Kumiko Taira et Marfo, ont regroupé 85 sujets et mis en évidence la très forte corrélation entre la présence urinaire de métabolite d'un neonicotinoïde et la nature des signes cliniques .

Sont définis trois groupes : ceux à la symptomatologie typique apparue rapidement 19 sujets , ceux à la symptomatologie incomplète 16 sujets et les cas témoin 50 sujets.
Les métabolites sont recherchés de manière plus complète : clothiadinine, acetamiprid, thiacloprid thiametoxam .

(les métabolites sont retrouvés à 50 % quand les signes sont typiques, à 12% quand les signes sont atypiques et seulement à 6% dans le groupe témoin) ; le métabolite de l'acetamiprid est retrouvé de très loin en tête des excrétions suivi du thiametoxam qui fait une apparition remarquable.

L'étude cas témoin de Marfo Taira demeure une étude majeure puisqu'elle établit des corrélations entre excrétion urinaire et clinique à partir de la définition de 3 groupes cliniques : ceux présentant des signes typiques, des signes atypiques et des témoins sans signe

Bien sûr les conditions de toutes ces études sont particulières du fait de la situation du Japon

- épandage par soufflerie à plus de 40m de hauteur,
- LMR élevées, très élevées (pour les pommes en gros 2 fois supérieures aux normes européennes et pour les feuilles de thé en moyenne 50 fois supérieure),
- DJA pour l'acétamiprid trois fois plus élevée que celle de l'Europe,
- habitudes alimentaires : consommation de thé (les néonicotinoïdes sont hydrosolubles)

Mais toujours est il que ces constats ne peuvent être contestés et puisque nous n'avons pas le droit de faire des expériences chez l'homme, nous devons tirer les conclusions de ces accidents, et de ces expositions en matière de toxicité des néonicotinoïdes.

Revenons à la publication de Marfo et Taira ;

Cimino dans EHP 2017 fait une revue de toutes les publications portant sur les effets des néonicotinoïdes sur l'homme

Sur 89 publications il n'en retient que :

- 4 sur les effets aigus
- 4 sur les effets chroniques (dont celle de Marfo et Taira)

Trois des études sur les effets chroniques, montrent des corrélations mais de faible signification entre l'exposition à des néonicotinoïdes (mesurée seulement par la distance entre le domicile et les cultures, ou par l'emploi à domicile d'insecticides) et des malformations cardiaques, cérébrales ou l'autisme.

A la différence des 3 autres , la publication de Marfo montre une corrélation entre un taux d'excrétion urinaire d'un métabolite de l'acétamiprid et des signes cliniques

Les critiques de Cimino sont liées à des faiblesses c'est à dire à

- l'absence d'analyse de l'exposition à domicile ou au travail,
- l'absence d'utilisation de biomarqueurs précis et plus nombreux pour évaluer l'exposition réelle ; en effet, l'exposition est supposée à partir de l'excrétion de métabolites des néonicotinoïdes, qui s'ils ont l'avantage d'avoir une demi vie plus longue que les molécules mère, ne sont pas spécifiques de tel ou tel néonicotinoïde
- la taille des 2 sous groupes des sujets atteints (dans une étude cas témoin, les faibles effectifs peuvent entraîner un biais statistique évident)

**Mais retenons le degré élevé de signification des corrélations mises en évidence par Marfo!
P<0,001 !**

On peut donc considérer que malgré ces critiques, sur les 4 publications sur les effets chroniques, pour Cimino, celle de Marfo et Taira est la plus concluante actuellement et que **les éléments mis en avant ne sont pas contestés par Cimino,**

5- le caractère PE des néonicotinoïdes

En 2012 , Kim avait montré sur des cellules humaines que l'imidacloprid induisait une insulino résistance.

En 2013-et 2018 ont lieu les publications de 3 études majeures de Elise Caron Beaudoin sur le caractère PE chez l'homme ce qu'elle démontre sur des modèles plus ou moins complexes in vitro.

Ainsi Caron Beaudoin _montre que des concentrations environnementales de Thiacloprid et d'Imidacloprid (à des taux identiques à ceux retrouvés dans la population générale au Japon ou dans les cours d'eau au Canada) induisent dans un certain type de cellules humaines cancéreuses du sein ***une modification de l'expression des promoteurs spécifiques du gène de l'aromatase avec in fine augmentation de son activité et que cette action est plus forte à faible dose.***

Dans la stéroïdogénèse, c'est l'aromatase qui transforme les androgènes en œstrogènes et cela signe le caractère perturbateur endocrinien; il est parallèlement démontré que ce changement au niveau des promoteurs de l'aromatase répond à un mécanisme commun à celui observé chez les patientes souffrant d'un cancer du sein hormono-dépendant.

Il en découle comme conclusions que ***ces deux néonicotinoïdes sont des perturbateurs endocriniens.***

Deuxième publication de Caron Beaudoin portant sur l'impact des néonicotinoïdes (dans l'espèce humaine) sur la synthèse des œstrogènes pendant la grossesse ; les œstrogènes sont synthétisés à partir de la sécrétion d'androgènes par le fœtus qui seront transformés ensuite en œstrogènes sous l'action de l'aromatase placentaire.

Elle a étudié , sur un modèle complexe in vitro, les effets du thiacloprid, du thiametoxam et de l'imidacloprid et montré qu'en augmentant l'activité de cet enzyme, ***ces 3 néonicotinoïdes entraînaient une production plus élevée de 17bêta œstradiol et d'œstrone*** ; par contre, une conséquence inattendue concernait la baisse très importante de la sécrétion d'un troisième œstrogène, l'œstriol, l'hydroxylation nécessaire à la production de cet œstriol étant inhibée par l'action des métabolites des néonicotinoïdes .

Cela conduit à une forte présomption d'une fonction perturbatrice endocrinienne pour ces 3 molécules.

Elise Caron Beaudoin reconnaît comme limite de son étude la différence entre le modèle in vitro et la complexité de l'organisme in vivo, mais comme forces, le fait de travailler sur des cellules humaines, car les modèles animaux ne seraient pas les meilleurs (l'aromatase n'étant pas exprimée sous le contrôle des mêmes promoteurs chez l'homme et chez l'animal), le fait de monter des courbes dose - effet non monotones , ce qui traduit le danger que peuvent constituer les néonicotinoïdes pour les femmes enceintes.

A côté de ces publications, d'autres ont abordé in vitro sur des cellules humaines les liens entre l'exposition aux néonicotinoïdes et les aspects immunitaires ainsi que le stress oxydant.

conclusions

les AMM

Les conclusions sont importantes car à terme elles imposeront de nouvelles LMR et DJA dans la définition desquelles devra être absolument prise en compte la neurotoxicité ; dans les AMM devrait être prise en compte aussi la perturbation endocrinienne pourquoi ??

La contamination humaine +++

Elle impose surtout des mesures de biomonitoring chez l'homme que notre association AMLP avait déjà réclamées en 2015 lors de l'audition à l'Assemblée Nationale .

Des constats accablants :

Détection dans les urines des enfants de la région de Nagano, chez de 30 à 40 % des sujets de la plupart des néonics cette fréquence de détection s'élevant à 91 % pour le métabolite urinaire de l'ACE (Inekana 2016)

En 2016, chez des adultes sains , sur une série de 373 japonais en bonne santé, Harada trouve dans leurs urines et pour absolument tous les sujets des doses élevées des métabolites de l'acetamiprid suivi du thiametoxam.

Cette publication d'Harada est intéressante à double titre :

- elle évalue l'excrétion urinaire des néonicotinoïdes après ingestion de faible doses marquées radio activement ce qui devrait permettre d'étudier le lien entre contamination et excrétion
- elle évalue l'excrétion des néonics en fonction des apports alimentaires déclarés et des éventuels usages domestiques d'insecticides.

L'excrétion urinaire est corrélée avec les prises alimentaires de la veille du jour du dosage.

L'auteur se veut rassurant en précisant que ces doses sont inférieures à la DJA (rappelons toutefois que la DJA japonaise pour l'acetamiprid est trois fois supérieure à l'europpenne) ;

On retrouve au Japon, sur des urines recueillies 48h après leur naissance, chez 41 sur 47 nouveaux nés c'est à dire 87 % d'entre eux du desmethyl-acetamiprid dans les urines à une LOQ inférieure à 0,8ng/ml (Ikenaka mai 2018 Société de Chimie Environnementale du Japon), mais aussi des métabolites de l'imidacloprid chez 100 % des pomiculteurs japonais (Nomura 2013) .

Ueyama , en 2014, trouve des résidus des néonicotinoïdes dans 90 % des échantillons urinaires de 51 adultes, de l'ordre de 1 à quelques microgrammes par litre ;

Uemaya toujours lui, en 2015, montre que les concentrations urinaires de néonicotinoïdes chez 95 femmes, sur une période allant de 1994 à 2011 vont en augmentant au fil des années, ces concentrations étant multipliées par 7 entre 003 et 2009 et par 2 entre 2009 et 2011.

Cette contamination humaine est corroborée par une analyse effectuée sur un groupe lambda européen de 23 sujets où l'on retrouve « en tête » les deux mêmes substances ; en effet, lors d'un colloque en Italie les néonicotinoïdes sont retrouvés dans 95 % des 19 échantillons de cheveux et entre 10 et 20 % dans les urines pour le métabolite de l'ACE et pour le thiametoxam ; les concentrations étaient identiques pour les sujets européens et les sujets non européens.

La persistance dans les cheveux à long terme est beaucoup plus longue que dans le sang.

Des publications internationales font mention de la présence très fréquente de néonicotinoïdes dans les fruits, les légumes et le miel mais les données demeurent insuffisantes pour évaluer de manière précise l'apport par voie alimentaire (Zhang) .

Ainsi pour la plupart des auteurs, la principale source d'exposition et donc de contamination est l'apport alimentaire. La FDA a retrouvé des résidus dans de 6 % à 31 % des échantillons alimentaires infantiles selon leur nature (cité par Cimino).

En France, les seules données concernent l'eau, les aliments (l'officielle DGCRF , et l'ONG Générations futures) , et sur l'alimentation totale infantile (Anses 2016). En 2011 Chauzat montra en France un taux d'imidacloprid dans le miel, dix fois supérieur à ce qu'il était en 2002.

En France nous n'avons aucune donnée de biomonitoring humain d'où une totale invisibilité .

Kumiko Taira qui est absente ce jour m'a demandé d'insister sur quelques points

Il faut citer **le franchissement de la barrière hémato méningée** qui a été démontré chez les animaux et chez l'homme dans le cas d'une intoxication volontaire avec des taux dans le liquide céphalo-rachidien élevés 60 % du taux sanguin ; l'exposition dans ces cas est à dose élevée .

Autre preuve des modifications à l'IRM du cerveau lors d'une prise volontaire d'acetamiprid de 1,5gr (4000 fois la DJA) modification des ganglions de la base du cerveau épargnant toutefois le noyau caudé et le pallidum(Xing 2017).

Par contre, il faut préciser qu'on n'a aucune donnée pour le passage dans le liquide céphalo-rachidien pour des expositions faibles ou modérées.

Le franchissement de la barrière placentaire a été démontré chez les rats.

Les effets ne sont pas que neurotoxiques mais multiples : ils concernent le système endocrinien (ce qui soulève le problème de l'impact des faibles doses), la reproduction, l'immunité et le métabolisme .

La persistance dans l'organisme prouvée par leur détection à distance dans les cheveux est liée au métabolisme des néonicotinoïdes qui peut être relativement lent, la contamination étant relancée par des expositions répétées mais aussi par le constat que les doses retrouvées vont en augmentant .

Dr M NICOLLE
AML
20 SEPTEMBRE 2018