



HAL
open science

Impact des pesticides sur la santé humaine

Sylvie Bortoli, Xavier Coumoul

► **To cite this version:**

Sylvie Bortoli, Xavier Coumoul. Impact des pesticides sur la santé humaine. *Pratiques en Nutrition : santé et alimentation*, 2018, 14 (53), pp.18-24. 10.1016/j.pranut.2017.12.005 . hal-02282362

HAL Id: hal-02282362

<https://hal.science/hal-02282362>

Submitted on 3 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Impact des pesticides sur la santé humaine

Sylvie Bortoli^{1,2,*} et Xavier Coumoul^{1,2}

¹ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, UFR des Sciences Fondamentales et Biomédicales,

² INSERM UMR 1124, F-75006, France

* Corresponding author

Mots clés

Pesticides, contaminants alimentaires, toxicologie, fenêtre d'exposition

Abstract

L'exposition aux pesticides est susceptible d'avoir un impact sur notre santé, avec des effets potentiels sur la survenue de pathologies neurologiques, métaboliques ou de certains cancers. Les risques peuvent être élevés pour les populations professionnellement exposées mais restent relativement faibles pour la population générale, en dehors de périodes de vulnérabilité potentiellement critiques (grossesse, enfance).

Introduction

L'Homme est exposé tout au long de sa vie à une grande diversité de polluants environnementaux provenant de sources variées. Parmi ces contaminants, les pesticides sont largement utilisés dans la plupart des secteurs agricoles pour améliorer les rendements, la qualité et l'aspect des produits en détruisant des organismes nuisibles.

Les pesticides peuvent être classés selon leur nature chimique (organochlorés, organophosphates, thiocarbamates, pyrethroides, ...), leur mode d'application et leur organisme cible (végétaux, champignons, insectes, ...). Ils constituent une source majeure de contamination environnementale de l'air, de l'eau et des sols, avec parfois une rémanence de nombreuses années après l'arrêt de leur utilisation en raison de la demi-vie longue de certaines substances dites persistantes.

Dans cet article, seront exposées les sources et les voies d'exposition aux pesticides, puis le métabolisme des pesticides ainsi que leurs mécanismes d'action seront abordés. Enfin, les risques d'une exposition aux pesticides sur la santé humaine seront passés en revue, incluant les pathologies neurologiques, les cancers et les perturbations métaboliques.

Sources et voies d'exposition

Les risques sanitaires liés aux pesticides diffèrent selon la nature et la chronicité de l'exposition. Les expositions professionnelles concernent les agriculteurs ainsi que les travailleurs dans l'industrie chimique de fabrication des pesticides. La population générale est, selon l'OMS, principalement exposée via l'alimentation, même si la contribution de l'apport alimentaire à l'exposition totale est souvent mal identifiée. Elle est également exposée à d'autres sources, telles que l'eau, l'air extérieur (particulièrement en zone rurale), l'air intérieur, et l'utilisation de pesticides dans les jardins ou sur les animaux domestiques. Quelle que soit la nature de l'exposition, professionnelle ou domestique, les pesticides, comme tous les xénobiotiques, pénètrent dans l'organisme selon 3 voies : la voie cutanée, la voie respiratoire et la voie orale. En milieu agricole, la voie de pénétration majeure est la voie cutanée (manipulations liées au stockage, préparation, nettoyage du matériel, travaux dans les champs traités). L'exposition par inhalation est principalement liée à l'épandage, et la contamination orale concerne le contact de la bouche avec les mains ou du matériel souillé. Dans la population générale, la voie d'exposition majeure est la voie orale et est principalement liée à l'ingestion d'aliments ou de boissons contaminés (Encart 1).

Métabolisme et mécanisme d'action des pesticides

La toxicité d'un pesticide dépend de son mode d'absorption, de ses propriétés chimiques et de son métabolisme. Dans la cellule, les xénobiotiques sont métabolisés par le système de détoxification qui, grâce aux enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX), va les transformer en composés moins actifs et facilement excrétés par la cellule (Figure 1). Les xénobiotiques se lient à différents récepteurs tels que l'Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR), le Pregnane X Receptor (PXR) et le Constitutive Androstane Receptor (CAR), qui agissent comme des «xénosenseurs» en activant les processus nécessaires à l'adaptation de la cellule au stress. La transduction du signal qui en résulte conduit à l'induction de l'expression des EMX, dont le fonctionnement et la régulation sont essentiels à la protection de l'organisme, et de transporteurs qui permettent leur élimination. Les xénobiotiques peuvent également activer des voies de signalisation illégitimes en liant des récepteurs tels que les récepteurs aux œstrogènes (ER), aux androgènes, (AR), aux hormones thyroïdiennes (TR) et le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) (Figure 2).

Les mécanismes de toxicité des pesticides peuvent être de natures différentes, parfois combinées. Ils peuvent être liés:

- au processus de détoxification lui-même avec la production de métabolites intermédiaires très toxiques pouvant réagir avec des macromolécules cellulaires (ADN, protéines, lipides) et les modifier, entraînant des lésions cellulaires ou génétiques;
- à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui peuvent provoquer des atteintes à l'ADN, l'ARN et aux protéines par l'intermédiaire de réactions chimiques telles que l'oxydation, la nitration/nitrosation, et l'halogénéation. Ces processus sont susceptibles d'augmenter la fréquence des mutations et d'entraîner des altérations dans les fonctions de certaines protéines et enzymes majeures. Les ROS peuvent également altérer le maintien du statut redox de la cellule, le métabolisme, la transduction du signal régulant l'oxydation ou la réparation de l'ADN ;
- à la liaison illégitime aux récepteurs ER, AR, TR, ou PPAR avec pour conséquence des perturbations endocriniennes et/ou métaboliques.
- à l'induction de l'expression de gènes ou à l'activation de voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaires, et dans l'homéostasie métabolique.

Exposition aux pesticides et risques pour la santé humaine

Les pesticides sont conçus pour agir sur les fonctions vitales ou la reproduction des organismes nuisibles en perturbant le système nerveux, le métabolisme, la respiration cellulaire, la signalisation et la division cellulaires ou la synthèse de protéines nécessaires à la survie de ces organismes. Toutefois la toxicité d'un pesticide pour un nuisible n'est pas spécifique et son potentiel toxique peut s'étendre à d'autres organismes.

L'évaluation de la toxicité d'un contaminant pour l'Homme est fondée sur des études toxicologiques visant à établir le potentiel toxique des molécules étudiées, des études mécanistiques portant sur les mécanismes moléculaires mis en œuvre dans les effets toxiques observés, et des études épidémiologiques. Pour établir un lien associant l'exposition aux pesticides et le risque de développer une pathologie, il est nécessaire d'évaluer aussi précisément que possible la nature et la chronicité des expositions, qui sont différentes selon que les populations sont exposées professionnellement ou non. Les études épidémiologiques comparent la fréquence de certaines pathologies dans des populations exposées de manière chronique à des doses importantes de pesticides, avec leur fréquence dans des populations moins exposées (par exemple agriculteurs vs population générale). L'exposition environnementale de la population générale, quant à elle, est caractérisée par des expositions à plus faibles doses et répétées dans le temps, dont l'impact sanitaire est difficile à mettre en évidence. En effet, bien que des études récentes confirment la présence de nombreuses familles de pesticides et de leurs métabolites au sein de l'organisme dans la

population générale, elles ne sont pas suffisantes pour caractériser les risques de manière précise. En particulier, le lien de causalité entre les expositions aux pesticides et leurs effets possibles sur la santé reste difficile à établir parce que les conséquences apparaissent souvent des années (voire plusieurs dizaines d'années) après l'exposition. De ce fait, il existe de nombreuses incertitudes sur la détermination des expositions dans les études épidémiologiques rétrospectives (difficulté à reconstituer l'historique des expositions, multiplicité des produits). Enfin, la **diversité des voies d'exposition** pour une même substance et les **caractéristiques individuelles augmentant la vulnérabilité aux polluants**, telles que des antécédents familiaux de cancers ou des polymorphismes sur des gènes codant des EMX, doivent également être considérées.

L'estimation des niveaux d'imprégnation de la population générale est réalisée par le dosage de substances actives dans une matrice biologique (sang, urine, tissu adipeux, ...). Cette estimation rend compte de la concentration d'une substance donnée dans cette matrice et sert d'indicateur de la charge corporelle de la substance considérée à un instant donné. Pour les contaminants à demi-vie courte, les dosages doivent être effectués peu de temps après l'exposition. Pour ceux possédant une demi-vie longue (organochlorés par exemple), les mesures peuvent être réalisées longtemps après la période d'exposition. Ce type de mesure peut être effectué dans le cadre de programmes de surveillance des populations dans certaines campagnes de prévention, ou d'études épidémiologiques à visée étiologique.

L'agence nationale Santé Publique France (anciennement Institut de Veille Sanitaire) a évalué l'imprégnation de la population générale à certains insecticides (molécules mères et métabolites). Les mesures réalisées ont montré la présence de traces d'organochlorés et d'organophosphorés dans plus de 90% des échantillons urinaires. Des métabolites des pyréthriinoïdes ont également été détectés dans plus de 80% des échantillons (Santé Publique France 2011).

Un rapport d'expertise collective de l'INSERM s'appuyant sur la synthèse de données bibliographiques a récemment permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque entre l'exposition aux pesticides et certaines pathologies neurologiques, certains cancers, et certaines maladies métaboliques (Centre d'Expertise Collective de l'INSERM, 2013).

1- Pathologies neurologiques et du neurodéveloppement

De nombreux pesticides perturbent le fonctionnement du signal nerveux et pourraient être impliqués dans la survenue de pathologies neurologiques. Parmi les substances suspectées, on peut citer les pesticides organochlorés et organophosphorés, les dichlorocarbamates (manèbe) et les pyréthriinoïdes.

D'après l'expertise collective de l'INSERM, il existe une présomption de lien fort entre une exposition professionnelle ou non professionnelle aux pesticides, et la **maladie de Parkinson**, une pathologie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive de neurones dopaminergiques de la substance noire (Van der Mark et al., 2012). Une augmentation significative de certains **troubles cognitifs** (attention, capacités visio-motrices, abstraction verbale, perception) a également été mise en évidence chez des agriculteurs après une exposition chronique aux pesticides (organochlorés et/ou carbamates). Enfin, les résultats de plusieurs études convergent vers une plus grande fréquence de **troubles anxio-dépressifs** chez des sujets exposés de manière aiguë ou de manière modéré mais prolongée.

Une étude menée en Bretagne sur la cohorte de femmes enceintes PÉLAGIE a mis en évidence de rares traces d'exposition à l'atrazine (6% des échantillons). Ces travaux ont montré que les femmes ayant des traces d'atrazine ou d'une de ses formes dégradées dans les urines ont 50% de risque supplémentaire d'avoir un enfant de petit poids à la naissance et 70% de risque supplémentaire d'avoir un enfant avec un **petit périmètre crânien** à la naissance (Chevrier 2011). En revanche aucune association n'a été mise en évidence entre l'atrazine et le risque de malformations congénitales. L'étude de cette cohorte laisse également suspecter un impact sur le **développement cognitif** des enfants en contact avec ces produits (Viel 2015).

Les **mécanismes moléculaires** impliqués la survenue de pathologies neurologiques après une exposition aux pesticides incluent l'induction d'un stress oxydant, un dysfonctionnement mitochondrial, l'activation de l'apoptose et l'induction de perturbations du système sérotoninergique (Juricek and Coumoul, 2014).

2- Cancers

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a évalué la carcinogénicité des pesticides en se basant sur des études épidémiologiques et des données toxicologiques. A la suite de cette analyse, les insecticides arsenicaux ont été classés cancérogènes avérés (groupe 1) et les applications professionnelles d'insecticides non arsenicaux ont été classées cancérogènes probables (groupe 2A). D'autres pesticides ont été classés cancérigènes possibles (groupe 2B), parmi lesquelles on trouve des métabolites de pesticides de la famille des carbamates, le sodium orthophenylphenate, un additif conservateur anti-moisissures utilisé pour la conservation des agrumes (E232), des pesticides de la famille des organochlorés tels que le lindane, le chlordane, la chlordécone, le toxaphène et le DDT, et des insecticides tels que le paradichlorobenzène, utilisé comme antimite, et le dichlorvos, un acaricide utilisé pour la conservation des céréales.

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque de **cancer de la prostate**, de **myélome multiple**, de **lymphome non hodgkinien** dans les populations exposées dans un contexte professionnel par rapport à la population générale (Van Maele-Fabry and Willems, 2003, 2004; Van Maele-Fabry et al., 2006; Acquavella et al., 1998; Blair et al., 1992; Jones et al., 2009; Khuder and Mutgi, 1997; Merhi et al., 2007; Perrotta et al., 2008; Jones et al., 2009).

Chez l'enfant, plusieurs études montrent une augmentation du risque de **leucémies** (expositions professionnelle et résidentielle) et de **tumeurs cérébrales** lorsque les mères ont été exposées pendant la grossesse, qu'il s'agisse d'une exposition professionnelle ou non (Van Maele-Fabry et al., 2010, 2011, 2013). Les **mécanismes moléculaires** impliqués dans les effets carcinogènes des pesticides sont complexes et multiples. Il existe des pesticides directement génotoxiques c'est-à-dire susceptibles, en ciblant l'ADN, de provoquer des mutations dans l'ADN codant des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs. D'autres agissent indirectement en favorisant la production de ROS, elles-mêmes génotoxiques. Certains pesticides présentent des propriétés carcinogènes qui favorisent l'expansion clonale des cellules tumorales, en activant des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire ou dans l'inhibition de la mort cellulaire. Il existe enfin des pesticides qui, par leur capacité à se fixer à des récepteurs stéroïdiens (ER, AR), favorisent la prolifération de cellules hormono-sensibles (sein, ovaire, prostate).

3- Pesticides et perturbateurs endocriniens

Plusieurs pesticides ou leurs métabolites sont considérés comme des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire, selon la définition de l'OMS, des « *molécules chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants* ». Parmi les pesticides présentant de tels effets, on peut citer des herbicides tels que l'alachlore ou l'atrazine, des fongicides tels que la vinclozoline et des insecticides tels que le DDT, la chlordécone ou l'endosulfan.

Les perturbations endocriniennes liées à une exposition aux pesticides sont caractérisées par des **effets à faibles doses** qui suivent une relation non linéaire (Vandenberg et al., 2012). Les effets sont **dépendants du sexe** et de la **fenêtre d'exposition** (Encart 2) : ils seront d'autant plus marqués que la fonction endocrine ciblée est immature au moment de l'exposition. La période fœtale et néonatale est, de fait, la plus critique, d'autant que le système de détoxification hépatique n'est lui-même pas encore mature.

Les **mécanismes moléculaires** impliqués dans la perturbation du système endocrinien ou du métabolisme par les pesticides reposent sur leur capacité à perturber le fonctionnement de voies de signalisation illégitimes, exerçant ainsi des effets agonistes ou antagonistes. Les perturbateurs endocriniens peuvent également entraîner des anomalies dans les processus d'inflammation, de prolifération et de

différenciation cellulaires, entraînant des dysfonctionnements potentiellement pathogènes (cancers hormonaux dépendants, diabète, obésité, stérilité, ...). La nature de ces pesticides, ainsi que la fonction de certains tissus cibles peuvent également jouer un rôle dans la toxicité de ces contaminants. Ainsi, certains pesticides particulièrement lipophiles et leurs métabolites peuvent être stockés dans le tissu adipeux et relargués à bas bruit dans l'organisme, contribuant ainsi à une exposition chronique tout au long de la vie. Des pesticides comme l'atrazine peuvent également agir en modifiant les concentrations plasmatiques de certaines hormones, notamment des hormones sexuelles.

4- Pesticides et maladies métaboliques

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une **association positive entre obésité et exposition aux pesticides organochlorés**. L'utilisation de plusieurs d'entre eux est interdite depuis longtemps dans de nombreux pays mais leur grande lipophilie et leur demi-vie longue en fait des polluants organiques persistants (POPs) qui persistent dans l'environnement et s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Plusieurs travaux suggèrent un **lien entre l'obésité et l'exposition aux pesticides**. Il a été montré que les niveaux plasmatiques de certains pesticides ou de leurs métabolites (dichlorodiphényldichloroéthylène, hexachlorobenzène), sont plus élevés chez des sujets obèses que chez des sujets présentant un indice de masse corporelle normal (Schildkraut et al., 1999). En cas de perte de poids importante, le relargage de ces substances pourrait également affecter certaines fonctions en perturbant les systèmes immunitaire et thyroïdien, et en favorisant le développement de certains cancers. Certains pesticides pourraient même favoriser la reprise de poids (Pelletier et al., 2003). Chez l'Homme, plusieurs études de cohortes mères-enfants ont montré une association positive entre la concentration de pesticides organochlorés dans le plasma de la mère ou dans le sang de cordon, et la croissance pondérale de l'enfant plusieurs années après la naissance (Smink et al., 2008; Valvi et al., 2012).

Certains travaux ont également montré une **association entre le diabète de type 2 et l'exposition aux pesticides organochlorés** incluant le DDT, l'oxychlorane, le beta-hexachlorocyclohexane, le trans-nonachlore (Airaksinen et al., 2011; Codru et al., 2007; Lee et al., 2006, 2010). D'autres travaux ont souligné un lien potentiel entre le syndrome métabolique et/ou le diabète de type 2, et une exposition aux chlorophénoxyherbicides, à des pesticides organophosphorés tels que le dichlorvos et le trichlorfon, et des herbicides tels que l'alachlore, et la cyanazine (Montgomery et al., 2008).

Sur le **plan mécanistique**, la plupart des études ont été réalisées dans des modèles animaux ou des modèles cellulaires dérivés de modèles animaux. Bien qu'offrant des hypothèses intéressantes sur les mécanismes moléculaires potentiellement impliqués dans les effets pathogènes des pesticides observés chez l'Homme, les différences qui peuvent exister dans la sensibilité aux pesticides des organes animaux et humains rendent difficiles l'extrapolation à l'Homme. Plusieurs études expérimentales sur des modèles cellulaires suggèrent que les pesticides organochlorés pourraient augmenter la **différenciation adipocytaire** et la **production d'adipokines** par les adipocytes, via un mécanisme impliquant le récepteur PPAR (Moreno-Aliaga and Matsumura, 2002). Un rôle majeur de l'**inflammation** a récemment été mis en évidence dans l'association entre POPs et syndrome métabolique, via l'activation d'Ahr et la mise en place d'une insulino-résistance du tissu adipeux (Kim et al., 2012). Les POPs pourraient également agir sur la flore intestinale, en affectant la toxicodynamie avec pour conséquence une augmentation de l'exposition individuelle aux polluants obésogènes et diabétogènes (Snedeker and Hay, 2012). L'activation des voies de signalisation d'ER, de PXR et de CAR pourraient également jouer un rôle dans les effets métaboliques des pesticides, avec notamment des conséquences sur le métabolisme des glucides et des lipides.

Conclusion

L'ensemble de ces études permet d'identifier une relation entre l'exposition aux pesticides et la survenue de certaines pathologies neurologiques, cancéreuses et métaboliques, notamment lors d'une exposition

professionnelle, mais aussi dans une fenêtre d'exposition bien déterminée (période périnatale). Toutefois, elles sont à nuancer en raison de nombreuses limites liées notamment à la difficulté d'évaluer l'exposition d'un individu aux pesticides tout au long de sa vie, à identifier précisément les molécules potentiellement impliquées, et à estimer les multi-expositions. Les effets peuvent également varier en fonction de certains facteurs de variabilité interindividuelle tels que le sexe, l'âge, les facteurs génétiques ou liés au mode de vie (sport, alimentation, tabagisme, ...).

Très peu d'études sont actuellement disponibles pour évaluer l'existence d'une relation de causalité entre une exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie dans la population générale. Plusieurs études sont en cours, en particulier sur des cohortes mères-enfants avec inclusion pendant la grossesse et suivi longitudinal du développement de l'enfant. Elles devraient permettre de mieux comprendre l'impact de l'exposition aux pesticides sur la survenue d'altérations du neurodéveloppement, du métabolisme, du système reproducteur et sur la survenue de certains cancers. Ces études doivent également être associées à des approches mécanistiques visant à préciser les propriétés physicochimiques et toxicocinétiques des substances actives ainsi que les mécanismes moléculaires mis en jeu dans leurs effets. L'évaluation de la toxicité de mélanges de substances actives, associée à une meilleure connaissance de leurs interactions entre elles doivent également être abordées afin de mieux évaluer les risques d'une multi-exposition chronique. La relation entre les dangers des contaminants alimentaires et la santé est particulièrement complexe à traiter, en raison du caractère anxiogène de la multitude d'informations à laquelle le consommateur a accès. Par conséquent, les effets protecteurs d'une alimentation saine, équilibrée et variée doivent être particulièrement mis en avant (Encart 3), et une attention particulière doit être portée aux populations les plus exposées (agriculteurs, travailleurs dans la production de pesticides) et les plus vulnérables (femmes enceintes, enfants).

Les incertitudes qui demeurent sur les risques sanitaires liées à une exposition aux pesticides requièrent une sensibilisation des médecins sur les conséquences possibles d'une exposition pendant la grossesse en vue d'informer les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sur les attitudes de prévention vis-à-vis des pesticides.

Références

Acquavella, J., Olsen, G., Cole, P., Ireland, B., Kaneene, J., Schuman, S., and Holden, L. (1998). Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann. Epidemiol.* *8*, 64–74.

Airaksinen, R., Rantakokko, P., Eriksson, J.G., Blomstedt, P., Kajantie, E., and Kiviranta, H. (2011). Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care* *34*, 1972–1979.

Blair, A., Zahm, S.H., Pearce, N.E., Heineman, E.F., and Fraumeni, J.F. (1992). Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand. J. Work. Environ. Health* *18*, 209–215.

Centre d'Expertise Collective de l'INSERM (2013). Pesticides, effets sur la santé.

Codru, N., Schymura, M.J., Negoita, S., Akwesasne Task Force on Environment, Rej, R., and Carpenter, D.O. (2007). Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ. Health Perspect.* *115*, 1442–1447.

Jones, D.R., Sutton, A.J., Abrams, K.R., Fenty, J., Warren, F., and Rushton, L. (2009). Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup. Environ. Med.* *66*, 7–15.

- Juricek, L., and Coumoul, X. (2014). Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques. *Cah. Nutr. Diététique* 49, 74–80.
- Khuder, S.A., and Mutgi, A.B. (1997). Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am. J. Ind. Med.* 32, 510–516.
- Kim, M.J., Pelloux, V., Guyot, E., Tordjman, J., Bui, L.-C., Chevallier, A., Forest, C., Benelli, C., Clément, K., and Barouki, R. (2012). Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environ. Health Perspect.* 120, 508–514.
- Lee, D.-H., Lee, I.-K., Song, K., Steffes, M., Toscano, W., Baker, B.A., and Jacobs, D.R. (2006). A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 29, 1638–1644.
- Lee, D.-H., Steffes, M.W., Sjödin, A., Jones, R.S., Needham, L.L., and Jacobs, D.R. (2010). Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.* 118, 1235–1242.
- van der Mark, M., Brouwer, M., Kromhout, H., Nijssen, P., Huss, A., and Vermeulen, R. (2012). Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ. Health Perspect.* 120, 340–347.
- Merhi, M., Raynal, H., Cahuzac, E., Vinson, F., Cravedi, J.P., and Gamet-Payrastre, L. (2007). Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 18, 1209–1226.
- Montgomery, M.P., Kamel, F., Saldana, T.M., Alavanja, M.C.R., and Sandler, D.P. (2008). Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am. J. Epidemiol.* 167, 1235–1246.
- Moreno-Aliaga, M.J., and Matsumura, F. (2002). Effects of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane (p,p'-DDT) on 3T3-L1 and 3T3-F442A adipocyte differentiation. *Biochem. Pharmacol.* 63, 997–1007.
- Pelletier, C., Imbeault, P., and Tremblay, A. (2003). Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 4, 17–24.
- Perrotta, C., Staines, A., and Cocco, P. (2008). Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J. Occup. Med. Toxicol. Lond. Engl.* 3, 27.
- Schildkraut, J.M., Demark-Wahnefried, W., DeVoto, E., Hughes, C., Laseter, J.L., and Newman, B. (1999). Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 8, 179–183.
- Smink, A., Ribas-Fito, N., Garcia, R., Torrent, M., Mendez, M.A., Grimalt, J.O., and Sunyer, J. (2008). Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 97, 1465–1469.
- Snedeker, S.M., and Hay, A.G. (2012). Do interactions between gut ecology and environmental chemicals contribute to obesity and diabetes? *Environ. Health Perspect.* 120, 332–339.
- Valvi, D., Mendez, M.A., Martinez, D., Grimalt, J.O., Torrent, M., Sunyer, J., and Vrijheid, M. (2012). Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environ. Health Perspect.* 120, 451–457.

Van Maele-Fabry, G., and Willems, J.L. (2003). Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup. Environ. Med.* 60, 634–642.

Van Maele-Fabry, G., and Willems, J.L. (2004). Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 559–570.

Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., and Lison, D. (2006). Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control CCC* 17, 353–373.

Van Maele-Fabry, G., Lantin, A.-C., Hoet, P., and Lison, D. (2010). Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC* 21, 787–809.

Van Maele-Fabry, G., Lantin, A.-C., Hoet, P., and Lison, D. (2011). Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 37, 280–291.

Van Maele-Fabry, G., Hoet, P., and Lison, D. (2013). Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 56, 19–31.

Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, D.R., Lee, D.-H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., et al. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr. Rev.* 33, 378–455.