

Milano, 15 Luglio 2015
Consulta Interassociativa italiana per la Prevenzione
Centro per la cultura della Prevenzione
Negli ambienti di lavoro e di vita
Milano, 15 Luglio 2015

Il problema dei fitofarmaci-pesticidi oggi

***C. Colosio, I. Bollina, S. Mandic-Rajecevic, M. Mattè, M. Sokooti,
J. Karadzinska Bislimovska, G. Brambilla***



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Azienda Ospedaliera
SAN PAOLO
POLO UNIVERSITARIO



WHO Collaborating
Centre
for Occupational Health

DEFINIZIONE

SOSTANZE ATTIVE CONTRO LE VARIE SPECIE ANIMALI, I MICROORGANISMI E LE PIANTE CHE COSTITUISCONO FATTORI DI DANNO IN CAMPO AGRICOLO E CIVILE (OMS, 1971)

LA SPECIFICITÀ

**VOLONTARIAMENTE IMMESSI
NELL'AMBIENTE**

ELEVATA TOSSICITÀ INTRINSECA
Organismi "indesiderabili"

LIMITATA SELETTIVITÀ DI SPECIE
Tossici per l'uomo e organismi non target

Benefici degli antiparassitari

Miglioramento della produzione agricola

Salute pubblica

Controllo di malattie trasmesse da vettori
(zanzare ed altri insetti)

Protezione di colture non indirizzate alla produzione
di alimenti: cotone, olio di palma, ecc.

Uso domestico

Controllo vernici del legno

Formulazione per il “fai da te” (giardinaggio)

Uso di Rodenticidi

Un po' di storia...

Usati sin dall'antichità (antichi Greci e Romani...)

Primi impieghi: trattamento di semi, fumigazione, trattamento radici

Primi composti utilizzati: derivati animali e vegetali, minerali

Legame con riti magici



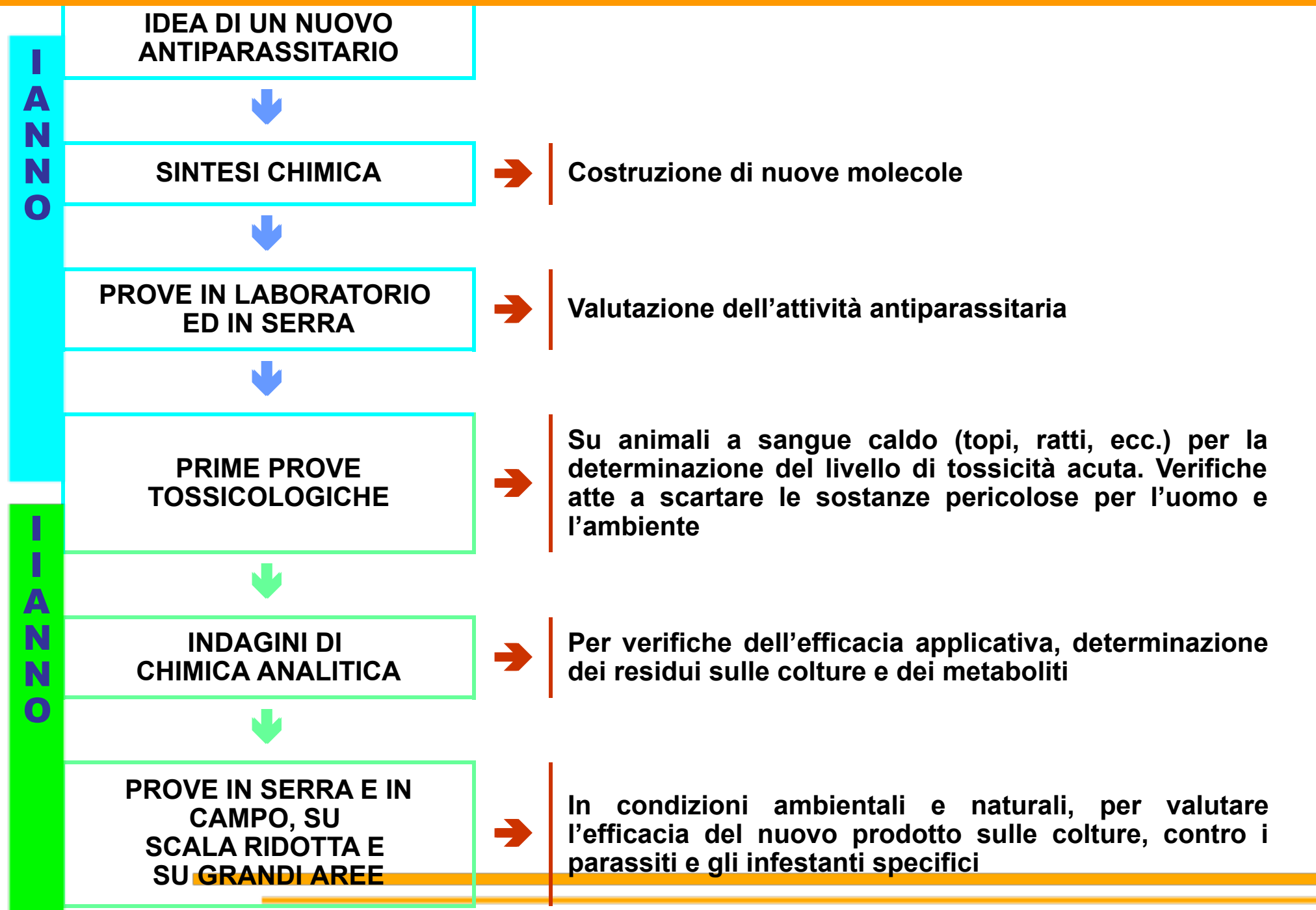
Un po' di storia...

Ceneri, radici macerate, fiori, sangue d'orso, feci ecc.

Poi: alluminio, antimonio, arsenico, cobalto...

1874: sintesi DDT (uso molto posteriore)

Lo sviluppo di nuove molecole



...e l'autorizzazione all'uso



Gli effetti degli antiparassitari

- **ACUTI**
- **CRONICI**

- **LOCALI**
- **GENERALI**

- **REVERSIBILI**
- **IRREVERSIBILI**

MUTAGENESI
CANCEROGENESI
TERATOGENESI

ALLERGIA

INTOSSICAZIONI ACUTE NEL MONDO

Fonte	Anno	Casi stimati nel mondo
OMS	1973	500,000 (5,000 decessi) , 1972
OMS da Litchfield et al., 2005)	1985	1,000,000 (20,000 decessi)
Jeyaratnam	1985	220,000 (decessi)
Garcia et al	1998	500,000 – 1,500,000 (3,000 - 28,000 decessi)
Goel et al	2007	300,000 decessi



Tipi di intossicazioni acute e frequenza

Dove	N. casi	Sucidi	Incidenti	Lavorativi	Fonte
India, Ospedale di Ahmedabad	190 casi di intossicazioni da OP	67.4 %	15.8 %	16.8 %	Agarwal et al., 1993
Turchia, distretto di Afyonkarahisar	220 pazienti ospedalizzati 1995 - 2004; diagnosi di intossicazione da OP	75.9 %			Yurumez et al., 2007
Turchia	63 casi	53 (84 %)	10 (16 %)		Ozer et al., 2007
Giordania	144 decessi in uno studio di 4 anni	64.3%	24.3% (incidentale-omicida)		Abdulla et al., 2006
Etiopia, ospedale di Tikur Anbessa	50 casi di intossicazione da OP in 6 anni	94 %			Abebe M., 1997

Gravità dell'intossicazione e circostanza dell'esposizione a fitofarmaci nel 2008-2011. Dati SIN-SIAP

Gravità	Circostanza di esposizione							
	Accidentale		Intenzionale		Non nota		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<i>Lieve</i>	1.570	84,3	119	42,5	33	63,5	1.722	78,5
<i>Moderata</i>	268	14,4	55	19,6	11	21,2	334	15,2
<i>Elevata</i>	23	1,2	99	35,4	8	15,4	130	5,9
<i>Decesso</i>	1	0,1	7	2,5	0	0,0	8	0,4
Totale	1.862	100,0	280	100,0	52	100,0	2.194	100,0
<i>% di riga</i>		84,9		12,8		2,4		100,0

Roma, 14 aprile 2015

Convegno "Piano di azione nazionale per l'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari: coordinamento, ricerca e innovazione"

Dati italiani (da: Settimi e D'Avanzo, 2015)

Ambito di esposizione e genere dei casi di intossicazione accidentale esposti a fitofarmaci nel 2007-2011. Dati SIN-SIAP

Ambito di esposizione	Casi totali		Genere					
	Circostanza		Maschile		Femminile		Non noto	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Ambito Aziendale</i>	1016	54,6	842	65,8	82	22,7	92	41,8
<i>Agricoltura non specificato</i>	627	33,7	512	40,0	41	11,3	74	33,6
<i>Agricoltura serra</i>	92	4,9	83	6,5	4	1,1	5	2,3
<i>Agricoltura campo aperto</i>	139	7,5	117	9,1	16	4,4	6	2,7
<i>Agricoltura ambiente confinato</i>	75	4,0	68	5,3	7	1,9	0	0,0
<i>Terziario</i>	6	0,3	3	0,2	3	0,8	0	0,0
<i>Spazio aperto</i>	19	1,0	17	1,3	1	0,3	1	0,5
<i>Industria</i>	14	0,8	9	0,7	2	0,6	3	1,4
<i>Ospedale</i>	11	0,6	6	0,5	5	1,4	0	0,0
<i>Artigiano</i>	3	0,2	3	0,2	0	0,0	0	0,0
<i>Altro</i>	29	1,6	23	1,8	3	0,8	3	1,4
<i>Non noto</i>	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0
<i>Ambito domestico</i>	679	36,5	390	30,5	263	72,7	26	11,8
<i>Posto pubblico</i>	6	0,3	3	0,2	0	0,0	3	1,4
<i>Spazio aperto</i>	144	7,7	29	2,3	16	4,4	99	45,0
<i>Altro</i>	7	0,4	7	0,5	0	0,0	0	0,0
<i>Non noto</i>	10	0,5	9	0,7	1	0,3	0	0,0
Totale casi di intossicazione	1.862	100,0	1.280	100,0	362	100,0	220	100,0

Roma, 14 aprile 2015

Convegno "Piano di azione nazionale per l'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari: coordinamento, ricerca e innovazione"

LE MALATTIE PROFESSIONALI IN AGRICOLTURA OGGI

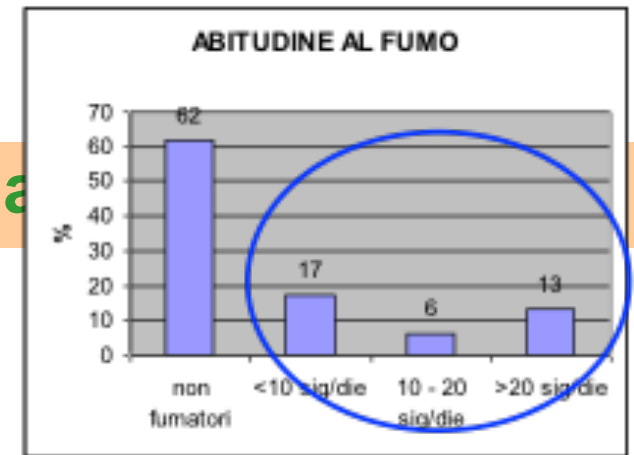
Tipo di malattia	N. casi 2007	N. casi 2008	N. casi 2009	N. casi 2010	N. casi 2011	N. casi 2012	N. casi 2013	Δ 2010 -2011 %	Δ 2007 -2011 %	Δ 2007 -2013 %
Malattie denunciate	1650	1832	3926	6389	7974	7749	9494	24,%	383,3	42,3
Malattie osteo-articolari e muscolo-tendinee	923	1109	2863	5164	6644	6713	8125	28,7	619,8	70,3
Ipoacusia e sordità da rumore	277	265	360	564	614	465	623	8,9	121,7	15,2
Malattie respiratorie	154	156	215	240	257	206	225	7,%	66,9	8,3
Tumori	32	23	35	60	67	75	81	11,%	109,4	13,9
Malattie cutanee	25	33	43	43	31	23	28	-27,9	24,0	2,9

DATI EPIDEMIOLOGICI DELLA POPOLAZIONE AGRICOLA

Tasso di mortalità complessivo basso rispetto alla popolazione generale

Bassa mortalità cardiovascolare
Bassa incidenza di tumori maligni di
esofago,
polmone,
vescica,
colon

Ridotta a



dieta

Attività fisica

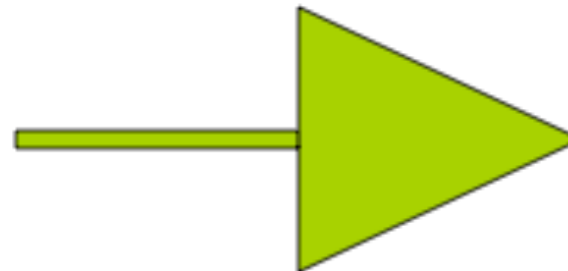
DATI EPIDEMIOLOGICI DELLA POPOLAZIONE AGRICOLA

Alta incidenza di

Malattia di Hodgkin,
Linfoma non Hodgkin,
Leucemia,
Mieloma multiplo
Carcinoma gastrico
Adenocarcinoma prostata
Melanoma
Carcinoma spinocellulare
Tessuto connettivo
Cervello



**No forte
associazione con
abitudine al fumo**



**In situazioni di
immunodeficienza**

AGRICULTURAL HEALTH STUDY: ECCESSO DI MORTALITA' PER TUMORE

CAUSA	NUMERO	SIR (IC 95%)
TUTTI I TUMORI	2587	0.88 (0.84-0.91)
<i>Labbra</i>	25	1.43 (0.93-2.11)
<i>Vie biliari</i>	8	2.26 (0.97-4.45)
<i>ovaio</i> triazina	8	2.97 (1.28-5.85)
<i>Prostata</i> fumiganti	1046	1.26 (1.18-1.33)
<i>Tiroide</i>	29	1.29 (0.77-1.76)
<i>Mieloma multiplo</i>	43	1.34 (0.97-1.81)
<i>Melanoma maligno</i> sole	67	1.64 (1.27 - 2,09)

Effetti cronici e a lungo termine degli antiparassitari: possibili bersagli/effetti

Sistema nervoso e effetti neurocomportamentali

Sistema endocrino e tossicità riproduttiva

Apparato respiratorio

Sistema immunitario

Cute

Neoplasie



- Sono stati associati all'esposizione a pesticidi:
 - Patologie del SNC (*parkinsonismo*): paraquat; maneb; deltametrina
 - Alterazioni neurocomportamentali: tutti i composti neurotossici
 - Malattie del SNP: tutti i composti neurotossici
 - Suicidi da alterazioni del comportamento: insetticidi neurotossici

Insetticidi neurotossici

- Organofosforici
- Carbammati
- Piretroidi
- Alcuni organoclorurati
- Derivati morfolinici
- Formamidinici

- Comportamento: prodotto di diverse funzioni (sensitive, motorie, associative)
- Sostanze neurotossiche possono agire su funzioni sensitive o motorie o entrambi, alterare l'apprendimento e il comportamento

(EHC 223 NEUROTOXICITY RISK ASSESSMENT FOR HUMAN HEALTH: PRINCIPLES AND APPROACHES)



Pesticidi e comportamento

- Abbiamo condotto una ricerca bibliografica
- Selezionato e valutato un totale di 60 pubblicazioni
- Per ogni articolo valutati:
 - Composto considerato
 - Numero di soggetti studiati
 - Livelli di esposizione
 - Fattori di confondimento
 - Tipo di alterazione
 - Approccio di studio

Pesticidi e comportamento: qualche conclusione

- Non esiste evidenza convincente per esposizioni croniche e a basse dosi
- Sfumate evidenze per condizioni di esposizione assai elevate ("sheep dipping")
- Forte evidenza per soggetti con pregressi episodi di intossicazione acuta (specificità?)
- Gli OP causano effetti biochimici e morfologici consistenti con l'ipotesi di tossicità neurocomportamentale
- Anche a livello sperimentale effetti osservati a dosi capaci di inibire AChE

Bambini e pesticidi: alcuni dati

- L'esposizione a basse dosi di deltamethrin (metabolitea principale cis-DBCA) sembra influenzare negativamente lo sviluppo cognitivo dei bambini di 6 anni. (*Viel et al, 2015*)
- Esposizione a OP durante la gestazione associate con aumento del 60% del rischio di Autismo (OR = 2.0; 95% CI: 1.1, 3.6); idem piretroidi al terzo mese (OR = 3.3; 95% CI: 1.5, 7.4).
- Bambini di madri residenti nei pressi di ounti di applicazione di piretroidi prima del concepimento o al terzo trimestre associati con autismo e ritardo di sviluppo (RS), con ORs compresi tra 1.7 to 2.3. Il rischio di RS é aumentato in coloro che erano in vicinanza di applicazioni di carbammati senza che fosse possibile identificare un pewrido vulnerabile (*Shelton et al, 2014*)

- Review su 27 studi; solo uno negativo. Negli altri evidenza di dose risposta per effetti neurocomportamentali; 12 studi positivi per tossicità di sviluppo.
- In 10 studi longitudinali di esposizione prenatale deficit cognitivo a 7 anni, e disturbi neurocomportamentali in neonati (anomalie dei riflessi) (*Muñoz-Quezada et al, 2013*)

Nessuna evidenza di effetti neurocomportamentali in adulti esposti (*Berent et al., 2015*)

Possibile effetto sull'udito (presenza di ipotesi alternative) (*Gatto et al, 2014, REVIEW*)

Grande studio olandese: nessuna evidenza di parkinson; dubbio per alte esposizioni; possibile associazione con benomyl: necessari altri studi. (*van der Mark et al, 2015*)

- Uso di guanti protettivi riduce la forza dell'associazione dell'esposizione Paraquat a permethrin con la malattia di Parkinson PD among protective glove users (Furlong et al, 2015, AHS)

Effetti endocrini

- Alcuni antiparassitari possono interferire, a diversi livelli, con il Sistema endocrino (inibizione o stimolazione di funzioni)
- L'alterazione endocrina può causare neoplasie, neurotossicità, effetti riproduttivi o di sviluppo
- Effetti possibili: modifiche della qualità del liquido spermatico (DBCP), criptorchidismo, ipospadia, neoplasie di testicolo, seno, utero, ovaio, alterazioni della fertilità e del rapporto tra i sessi alla nascita (DDT), alterazioni tiroidee (EBDTC)
- *La forza complessiva dell'evidenza, le dosi necessarie a causare l'effetto e gli stessi meccanismi d'azione sono ancora incerti*

Pesticidi e apparato respiratorio

- Alcuni lavori pubblicati sono indirizzati agli effetti respiratori degli antiparassitari
- Effetti spesso non correlati all'esposizione a pesticidi bensì all'inalazione di contaminanti biologici quali miceti, batteri ed endotossine
- Possibile effetto asmogeno di alcuni pesticidi (piretroidi?). Dati assai limitati
- Irritazione sensitive delle vie aeree (piretroidi)
- Paraquat: effetto fibrogenico in esiti di intossicazioni acute per ingestione

Pesticidi e Sistema immunitario

- Un'alterazione del Sistema immunitario può causare:
 - Immunosoppressione, con aumentata suscettibilità a infezioni e neoplasie
 - Immunostimolazione (possibile evoluzione in allergia e autoimmunità)
- Qualche evidenza di effetti subclinici, di significato incerto, in studi epidemiologici esperimenti su animali da laboratorio
- Non attribuito ancora alcun significato prognostico alle alterazioni osservate

Antiparassitari in grado di esercitare effetti sul sistema immunitario umano

Sostanze	Effetto	Parametro alterato	Fonte	Evidenza sperimentale
ALDICARB	Riduzione	Rapporto Helper/suppressor ↓	Fiore, 1986 Mirkin, 1990	NO
CLORDANE	Incremento/ riduzione	Linfociti CD1 (Timociti corticali) ↑ T-suppressor ↓ Risposta proliferativa a mitogeni ↓ Autoanticorpi (ASA-SMA-DNA) ↑	McConnachie, 1992	Sì
ERBICIDI FENOSI- CARBOSSILICI	Riduzione	T-totali ↓ T-suppressor ↓ T-citotossici ↓ Natural killer ↓	Faustini, 1996	Sì
MANCOZEB	Incremento	Risposta proliferativa a mitogeni ↑ Produzione interleuchina 2 ↑	Colosio, 1996	No (per mancozeb)
PENTACLORO- FENOLO	Riduzione	T-Helper ↓ Risposta proliferativa a mitogeni ↓	McConnachie, 1992 Colosio, 1993 Daniel, 1995	Sì
ORGANO- STANNICI (intoss. Acuta)	Riduzione	Funzionalità dei neutrofili ↓	Colosio, 1990	Sì

Pesticidi e dermatiti

ORGANOFOSFORICI

Dichlorvos DAC

Naled DIC/DAC

Thiometon DAC

PYRETHRUM DIC/DAC

ORGANOLORURATI

Aldrin DIC

DDT DIC

Dicofol DAC

LindanO DICDAC

Pubblicazioni recenti:

Gómez-Martín A1 et al. Increased N7-methyldeoxyguanosine DNA adducts after occupational exposure to pesticides and influence of genetic polymorphisms of paraoxonase-1 and glutathione S-transferase M1 and T1. Environ Mol Mutagen. 2014 Nov 26 :

Nell'agricoltura intensiva, si evidenzia un incremento dell'alchilazione del DNA”.

- Amr S et al. Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. Arch Environ Occup Health. 2015;70(1):19-26 :

“levidenziato un rischio di neoplasia vescicale tra agricoltori egiziani associato con il polimorfismo genetico”

Classificazioni EPA, PMRA e IARC

Pesticide	Type	Cancer type(s) with exposure- response in the AHS cohort	Organization		
			U.S. EPA	PMRA	IARC
Alachlor (Lee et al. 2004b)	Herbicide	All LH	Likely (high doses)/not likely (low doses)	Not registered in Canada	Not evaluated
Aldicarb (Lee et al. 2007a)	Insecticide	Colon	Group Ea	Not registered in Canada	Group 3b
Carbaryl (Mahajan et al. 2007)	Insecticide	Melanoma	Likely	Under re-evaluation positive	Group 3b
Chlorpyrifos (Lee et al. 2004a, 2007b)	Insecticide	Lung, rectum	Group Ea	Negated	Not evaluated
Diazinon (Alavanja et al. 2004; Beane Freeman et al. 2005)	Insecticide	All cancers, all LH, leukemia, lung	Not likely	Negated	Not evaluated
Dicamba (Alavanja et al. 2004; Samanic et al. 2006)	Herbicide	Colon, lung	Not likely	Negated	Not evaluated
EPTC (Andreotti et al. 2009; van Bemmelen et al. 2008)	Herbicide	All cancers, colon, leukemia, pancreas	Not likely	Negated	Not evaluated
Imazethapyr (Koutros et al. 2009)	Herbicide	Bladder, colon	Not likely	Under re-evaluation negative	Not evaluated
Metolachlor (Alavanja et al. 2004)	Herbicide	Lung	Group Ce	Not registered in Canada	Not evaluated

Antiparassitari classificati da IARC

Gruppo IARC	Composti
Gruppo 1 (Certamente cancerogeno per l'uomo)	Arsenico e molecole contenenti arsenico
Gruppo 2A (Probabilmente cancerogeno per l'uomo)	Captafol
	Dimethyl carbamyl chloride
	Ethylene bromide
	Applicazione spray di insetticidi
Gruppo 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo)	Aramite
	Chlordane/eptachlo
	Chlorofenoxy acid
	Chlorophenols
	Chlortalonil
	DDTe
	Dibromochloropropane
	Dichloropropene
	Dichlorvos
	Hexachlorobenzen
	Hexachlorocyclohexanes
	Mirex

Neoplasie e pesticidi : dati dall'Agricultural Health Study

- ACETACHLOR:
- Aumentato rischio di neoplasia polmonare (RR 1.74; 95% CI: 1.07-2.84) in utilizzatori (acetachlor e miscela acetachlor/atrazina) (RR 2.33; 95% CI: 1.30-4.17),
- Neoplasie del colon-retto tra gli utilizzatori (RR 1.75; 95% CI: 1.08-2.83)
- Incremento borderline di melanoma (RR 1.61; 95% CI: 0.98-2.66) e neoplasia pancreatiche (RR 2.36; 95% CI: 0.98-5.65)
- Problema di fondo: associazioni suggestive, ma assenza di relazioni dose-risposta e piccolo numeri.
- Impossibile raggiungere conclusioni definitive (Lerro et al., 2015)

Neoplasie e pesticidi : dati dall'Agricultural Health Study

- Pesticidi di differenti classi chimiche e funzionali associati a rischio di Linfoma non Hodgkin
- Suggestiva per la prima volta associazione tra DDT, lindano, permethrin, diazinon e terbufos con diversi LNH (Alavanja et al., 2014)
- Nessuna associazione tra uso di metolachlor e neoplasia (di qualsiasi tipo) (n = 5 701)
- Neoplasie epatiche: incrementi sporadici, non statisticamente significativi (holachlor?) (Silver et al, 2015)

- L'erbicida Glyphosate e gli insetticidi malathion e diazinon sono probabilmente cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2A).
- Gli insetticidi tetraclorvinfos e parathion sono probabilmente cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2B).
- Per glyphosate, evidenza limitata di cancerogenicità per l'uomo (linfoma non hodgkin) con evidenza convincente di cancerogenicità per gli animali da esperimento

Conclusione del simposio “Agricultural exposures and cancer”, Oxford, UK, November 2002

“.. to date the results of epidemiologic studies have been inconsistent.”

(Alexander et al., 2005)

Assenza di una evidenza accettabile di incremento di rischio neoplastico (esclusi i “vecchi” cancerogeni noti quali ad esempio i derivati arsenicali)

Esposizioni in utero o in infanzia??

Vinson et al, 2011: Esposizione a pesticidi e rischio di neoplasie nell'infanzia: dati da meta-analisi (OEM 2011)

Mannetje et al, 2011: Essere cresciuto in una fattoria e rischio di neoplasie dell'apparato emolinfopoietico (OEM 2011)

Essere cresciuto in una azienda agricola e rischio di linfoma NH (HR, 1.51; 95% CI, 1.15–1.98) (Hofmann et al., 2015)

“Take home messages”

- L'importanza della VdR in pre-marketing
- Evidenza effetti acuti chiara e indiscussa
- Sottostima di casi lievi e di media entità?
- Effetti cronici e a lungo termine: incertezze e dubbi, dati non univoci ma sufficienti a confermare la necessità di INTERVENTI PREVENTIVI
- Gruppi vulnerabili
- Benvenuti nuovi approcci per la valutazione e gestione del rischio
- Prepararsi al cambiamento del mercato

GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE

