

Pesticides et santé respiratoire

Pesticides and respiratory health

V. Siroux¹, I. Baldi², C. Chenu³, B. Salles⁴

Les pesticides recouvrent un large ensemble de substances actives vendues sous la forme de mélanges incluant des adjuvants, principalement utilisées dans le secteur agricole (90 % des quantités vendues) pour améliorer la production en luttant contre des organismes considérés comme nuisibles (insectes, adventices, champignons). En France, les études sur la contamination des environnements extérieurs (eau, air, sol) et intérieurs font état de la présence généralisée de pesticides, et celles qui évaluent l'imprégnation de la population générale par des pesticides révèlent une exposition répandue à de multiples substances. L'utilisation de ces produits suscite beaucoup d'inquiétude quant à leur impact sur la santé des populations. C'est dans ce contexte qu'un groupe d'experts de l'Inserm a récemment publié le rapport d'expertise collective intitulé "Pesticides et effets sur la santé : nouvelles données" [1] en actualisant le rapport de 2013 et en étendant le périmètre de l'expertise, notamment par l'ajout d'un chapitre sur la santé respiratoire. L'objet de cet article est de résumer et d'actualiser ce chapitre avec les résultats épidémiologiques récents, afin de présenter un état des lieux sur l'impact de l'exposition professionnelle et environnementale aux pesticides sur la santé respiratoire, plus spécifique-

ment la fonction ventilatoire, l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la bronchite chronique. Les données épidémiologiques seront résumées, puis discutées en lien avec les données toxicologiques, afin d'évaluer la plausibilité biologique des associations statistiques observées (*figure*).

Exposition aux pesticides et santé respiratoire : revue de la littérature épidémiologique

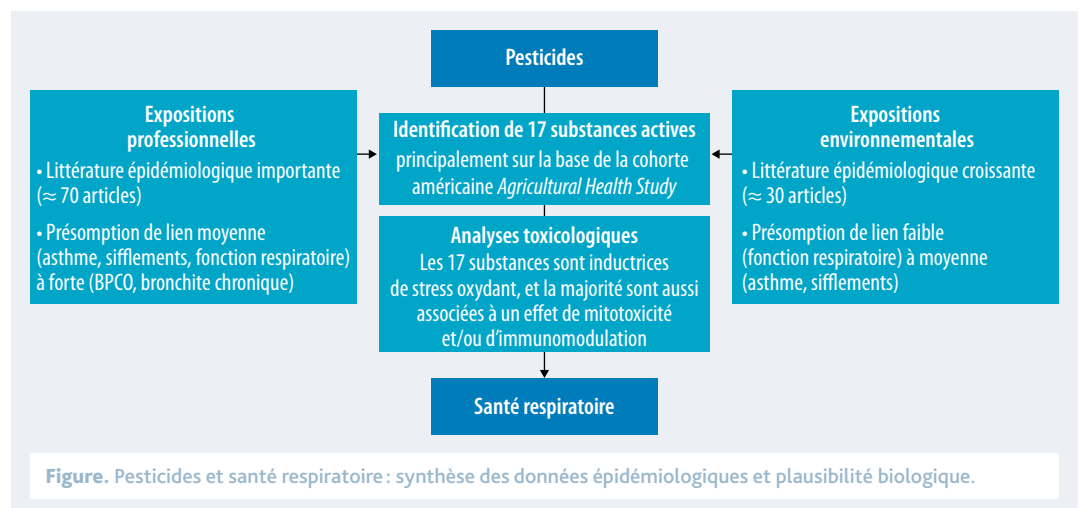
La littérature épidémiologique qui évalue l'impact des pesticides sur la santé respiratoire est importante : une centaine d'articles, dont les deux tiers ont trait aux expositions professionnelles. Deux revues de la littérature publiées en 2015, l'une portant sur les expositions professionnelles [2], l'autre sur les expositions environnementales [3] ne permettaient pas de se prononcer avec certitude sur le rôle des expositions environnementales, mais concluaient que l'exposition professionnelle aux pesticides présentait un risque pour la santé respiratoire.

¹ Équipe d'épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire, Institut pour l'avancée des biosciences (IAB), Inserm U1209, CNRS UMR 5309, université Grenoble-Alpes.

² Équipe EPICENE – Épidémiologie des cancers et expositions environnementales, Centre de recherche Inserm U1219, université de Bordeaux.

³ Pôle expertise collective de l'Inserm, Institut thématique Santé publique, Inserm, Paris.

⁴ Toxalim (Research Center in Food Toxicology), université de Toulouse, UMR 1331 INRAE/INP/ENVT/UPS, Toulouse.



Résumé

Les études épidémiologiques ayant évalué l'impact de l'exposition aux pesticides sur la santé respiratoire sont nombreuses. Plus particulièrement orientées vers les expositions professionnelles, elles convergent pour indiquer un effet délétère des pesticides. Il reste difficile d'identifier précisément les substances actives responsables d'une altération de la santé respiratoire, mais 17 substances (11 insecticides et 6 herbicides) ont été mises en avant, car elles sont liées à un excès de risque d'altération de la santé respiratoire dans des études épidémiologiques et sont impliquées dans au moins un mécanisme biologique contribuant au développement des maladies respiratoires (stress oxydant, mitotoxicité, immunomodulation). De nombreuses substances restent non explorées.

Une revue de la littérature plus récente ciblait spécifiquement l'impact de l'exposition aux pesticides sur la santé respiratoire et les allergies des enfants, et a montré que plus des trois quarts des études identifiaient des associations positives [4]. Ces revues soulignaient la nécessité d'études supplémentaires, notamment des études de cohortes avec une caractérisation approfondie des expositions et des mesures objectives de la santé respiratoire, en particulier des mesures de spirométrie. L'analyse des études montre une forte hétérogénéité, tant dans les populations étudiées que dans la définition de l'exposition et des paramètres de santé, ce qui limite la possibilité de réaliser des méta-analyses. Ainsi, seules 3 méta-analyses ont été publiées: une 1^{re} ciblait l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de BPCO/bronchite chronique chez l'adulte [5], une 2^e l'exposition aux pesticides et le risque sur la fonction respiratoire [6], une dernière l'exposition prénatale au dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et la santé respiratoire des enfants [7].

Expositions environnementales

La plupart des études évaluant l'impact de l'exposition environnementale aux pesticides sur la santé respiratoire portaient sur des cohortes prospectives d'enfants et reposaient sur des mesures de biomarqueurs d'exposition. Une méta-analyse de 10 études (4 608 couples mère-enfant) a montré un effet de l'exposition prénatale au DDE (un métabolite du DDT) à 18 mois sur les sifflements et la bronchite au seuil de la signification (RR = 1,03; IC₉₅: 1,00-1,07 pour un doublement de la concentration de p,p'-DDE dans le sang du cordon) [7], mais qui n'était pas retrouvé à 4 ans. Ces résultats et l'absence d'association dans 2 études récentes ne permettent pas de conclure à ce jour. Les résultats de la littérature suggèrent un impact possible des insecticides organophosphorés sur la santé respiratoire des enfants, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats. À notre connaissance, il n'existe pas d'études rigoureuses sur l'exposition environnementale aux pesticides et la BPCO ou la bronchite chronique.

Expositions professionnelles

Une méta-analyse basée sur 9 cohortes (effectif total = 101 353 participants de 17 pays) a montré un risque de bronchite chronique ou de BPCO significativement augmenté avec l'exposition professionnelle aux pesticides (OR = 1,33; IC₉₅: 1,21-1,47) et cette association était observée pour les insecticides, les herbicides et les fongicides avec des OR compris entre 1,26 et 1,29 [5]. Aussi, les résultats récents issus de cohortes en population générale, dans lesquelles l'estimation de l'exposition reposait sur une matrice emploi-exposition, confortent le rôle de l'exposition aux pesticides sur l'incidence de la BPCO et de la bronchite chronique [8, 9]. Le suivi sur 4,5 ans de plus de 35 739 participants de la cohorte LifeLines aux Pays-Bas montrait une association de l'exposition professionnelle aux pesticides avec le développement d'une bronchite chronique (OR = 1,99; IC₉₅: 1,19-3,31) ou d'une obstruction bronchique (OR = 2,24; IC₉₅: 1,14-4,39) [9]. Après ajustement sur les co-expositions (poussières biologiques, poussières minérales, gaz/fumée, solvants et métaux), les niveaux de risque étaient augmentés, mais seule l'association avec la bronchite chronique restait statistiquement significative (OR = 2,58 (IC₉₅: 1,32-5,07) pour la bronchite chronique et 2,31 (IC₉₅: 0,94-5,70) pour l'obstruction bronchique). Ces résultats convergent avec ceux observés dans la cohorte européenne European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), qui montrent que l'incidence de la BPCO augmente avec l'exposition aux pesticides considérée de manière globale (RR = 2,2; IC₉₅: 1,1-3,8) ou aux insecticides (RR = 2,3; IC₉₅: 1,1-4,2); des associations similaires mais non significatives étaient observées avec l'exposition aux herbicides ou aux fongicides [8]. Une autre étude sur les données de la cohorte ECRHS indique que l'incidence de la bronchite chronique était associée aux insecticides ou aux fongicides, avec un doublement de risque chez les femmes, mais pas chez les hommes [10].

Ces résultats en population générale renforcent les résultats observés dans des cohortes d'agriculteurs, notamment la cohorte française Agriculture et Cancer (AGRICAN). Dans cette cohorte, la prévalence de la bronchite chronique était augmentée chez les agriculteurs/trices qui cultivaient la pomme de terre

Mots-clés

Pesticides
Santé respiratoire
Épidémiologie
Toxicologie

Summary

Many epidemiological studies have assessed the impact of pesticides exposure on respiratory health. More particularly oriented towards occupational exposure, they converge to support a deleterious effect of pesticides. It remains difficult to identify precisely the active substances responsible for an alteration in respiratory health but 17 substances (11 insecticides and 6 herbicides) have been highlighted because they are associated to an increased risk of respiratory health impairment in epidemiological studies mainly conducted in USA and are involved in at least one biological mechanism contributing to the development of respiratory diseases (oxidative stress, mitotoxicity, immunomodulation). Many substances remain unexplored.

Keywords

Pesticides
Respiratory health
Epidemiology
Toxicology

(culture pour laquelle les fongicides sont beaucoup utilisés) (OR = 1,3 ; IC₉₅ : 1,1-1,6) et avec l'utilisation de pesticides parmi les producteurs de pommes de terre [11]. Par ailleurs, la cohorte AGRICAN mettait en évidence un risque d'asthme allergique (défini par asthme associé au rhume des foins ou à l'eczéma) augmenté avec l'utilisation de pesticides dans les vignes (OR = 1,3 ; IC₉₅ : 1,0-1,8), les prairies (1,3 (IC₉₅ : 1,0-1,8)), les vergers (1,6 (IC₉₅ : 1,0-2,4)), des cultures dans lesquelles les pesticides, et en particulier les fongicides, sont largement utilisés, ou chez les personnes rapportant un antécédent d'intoxication par des pesticides (2,0 (IC₉₅ : 1,4-2,7)) [12]. Ces observations sont en accord avec des résultats plus anciens de la cohorte américaine Agricultural Health Study (AHS), qui indiquaient que l'utilisation de pes-

ticides était plus fortement associée à l'asthme allergique, comparativement à l'asthme non allergique. Les études "exposés-non exposés" ou les études transversales, qui reposent souvent sur des échantillons de petite à moyenne taille (< 300), convergent pour indiquer un effet délétère de l'exposition professionnelle aux pesticides sur la santé respiratoire. La majorité des études ont évalué l'impact des pesticides sans distinction. Cependant, certaines études, en particulier la cohorte AHS, ont permis d'évaluer l'impact de pesticides spécifiques sur la santé respiratoire. Cette cohorte a identifié 17 substances (11 insecticides et 6 herbicides) pour lesquelles une présomption de lien faible à moyenne a pu être émise (tableau) [1]. Il convient de préciser que ces substances ont été explorées dans l'étude AHS

Tableau. Substances actives impliquées dans les excès de risque d'altération de la santé respiratoire et mécanismes de toxicité.

Exposition	Famille chimique ¹	Usage agricole autorisé ²	Exposition ³	Présomption d'un lien ⁴			CLP ⁵	Mécanismes de toxicité		
				Fonction respiratoire	Asthme, sifflements	BPCO		Stress oxydant	Mito-toxicité	Immuno-modulation
Insecticides										
Carbaryl	Carb	non	A		±	±	H315	X		
Chlorpyrifos	OP	non	A	±	±		non ⁶	X	X	X
Coumaphos	OP	non	A		±	±		X		
Diazinon	OP	non	A		±	±	H315	X		
Dichlorvos	OP	non	A		±	±	H317	X		
Malathion	OP	oui	A		±	±	H317	X	X	
Parathion	OP	non	A		±	±		X		X
DDT	OC	non	A		±	±		X	X	
DDT	OC	non	PG	+	+			X	X	
Heptachlor	OC	non	A		±	±		X		
Lindane	OC	non	A		±	±		X	X	
Perméthrine	Pyr	non	A		±	±	H317	X	X	X
Herbicides										
Atrazine	Triazine	non	A		±		H317	X	X	
Chlorimuron-éthyle	Sulfonylurée	non	A		±	±	H315	X		
Paraquat	Bipyridine	non	A	±	+	±	H315, H335	X	X	
2,4-D	Dérivé phénoxy	oui	A		±		H317, H335	X		X
2,4,5-T	Dérivé phénoxy	non	A		±	±	H315, H335	X		
Glyphosate	Acide aminé phosphorylé	oui	A		±			X	X	

¹ Carb : carbamates ; Pyr : pyréthrinoïdes ; OC : organochlorés ; OP : organophosphorés. ² Autorisé pour une utilisation en agriculture en France en 2020 (<https://ephy.anses.fr>). ³ A : agriculteurs ; PG : population générale. ⁴ Les références bibliographiques sont consultables dans le dossier de l'expertise collective Inserm 2021 ; + : d'après les résultats qui ont été rapportés dans au moins 2 études indépendantes de bonne qualité ; ± : d'après les résultats rapportés dans 1 seule étude (ou plusieurs études conduites sur une même cohorte). ⁵ CLP : classification des substances chimiques par l'agence européenne ECHA. Classement H315 : provoque une irritation cutanée ; H317 : peut provoquer une allergie cutanée ; H335 : peut irriter les voies respiratoires. ⁶ Chlorpyrifos-méthyl est classé H317.

parmi une cinquantaine de substances au total, parce qu'elles étaient représentatives des usages de pesticides dans les États de l'Iowa et de la Caroline du Nord. Trois de ces substances (malathion, glyphosate et 2,4-D) sont encore autorisées pour une utilisation en agriculture en France. D'autres substances, plus représentatives du contexte européen et en particulier français, restent à ce jour non explorées. Une étude publiée en 2021 portant sur 364 personnes travaillant dans des petites exploitations agricoles (dont 69 % de femmes) en Ouganda a recueilli des données répétées de fonction ventilatoire sur une période de 5 mois et évalué l'exposition aux insecticides carbamates et organophosphorés par des dosages répétés d'un biomarqueur (acétylcholinestérase érythrocytaire ajustée sur hémoglobine AChE/Hb). Elle a montré une fonction ventilatoire abaissée lorsque le niveau d'exposition augmentait [13]. Ces résultats renforcent ceux d'une méta-analyse récente qui conclut à une association entre l'exposition aux pesticides inhibant la cholinestérase et une diminution de la fonction ventilatoire [6].

Données toxicologiques

Afin d'étayer les associations statistiques observées dans les études épidémiologiques, l'étude des mécanismes toxicologiques de chacun des 17 principes actifs a cherché à mettre en évidence des liens de causalité. En premier lieu, une association peut être confortée d'après les dossiers de classement des principes actifs (*classification, labelling and packaging of substances and mixtures*, CLP) par l'ECHA (European Chemicals Agency). La plupart des substances présentent des propriétés d'irritant ou d'allergie cutanée ou bien, pour 3 d'entre elles, d'irritant respiratoire (tableau). En second lieu, l'identification de liens de causalité repose d'une part sur notre connaissance des cibles des pesticides et, d'autre part, sur une analyse de l'implication de l'un ou plusieurs des 3 mécanismes toxicologiques identifiés dans le développement des pathologies respiratoires chroniques.

Cibles des pesticides et toxicité pulmonaire

Les insecticides sont pour la plupart des agents neurotoxiques, parmi lesquels les organophosphorés et les carbamates présentent une toxicité pulmonaire. La cible de ces substances est l'acétyl-

cholinestérase (AChE) et son inhibition induit une augmentation d'acétylcholine (ACh) non seulement au niveau du système nerveux, mais aussi de tissus périphériques comme le parenchyme pulmonaire. L'ACh relarguée par les cellules non neuronales interagit avec les récepteurs nicotiques et muscariniques dont l'activation est impliquée dans l'adhésion et la prolifération des cellules épithéliales, ainsi que dans le contrôle de la production de l'histamine par les mastocytes [14]. Il est décrit chez les rongeurs un effet bronchoconstricteur par activation des récepteurs muscariniques M3 des muscles lisses des voies respiratoires [15]. Certains organophosphorés (parathion, chlorpyrifos) sont également responsables d'une inflammation pulmonaire et provoquent une activation macrophagique locale, participant ainsi à une induction d'hyper-réactivité bronchique [16]. En conséquence, le système cholinergique non neuronal exprimé par les cellules inflammatoires joue un rôle potentiel dans le processus d'initiation ou d'exacerbation de la BPCO et de l'asthme.

Parmi les herbicides, le paraquat, absorbé par voie orale, est un puissant toxique pulmonaire en raison de ses effets pro-oxydants, qui conduisent, en cas d'exposition aiguë, à une fibrose pulmonaire. Cette substance, en induisant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), est à l'origine d'une peroxydation lipidique et d'une consommation du glutathion et surtout du NADPH [17]. Outre le toxidrome induit à la suite d'une exposition aiguë, le paraquat en exposition chronique provoque une irritation des voies aériennes supérieures avec épistaxis, douleurs buccopharyngées et toux.

Mécanismes moléculaires d'action toxique

Mis à part ces 2 exemples mentionnés dans la littérature scientifique, les cibles des autres pesticides ont rarement été montrées comme étant impliquées dans un processus de toxicité pulmonaire. La raison majeure vient du fait que la quasi-totalité des études rapportées par les industriels pour la constitution du dossier de demande d'autorisation auprès de l'ECHA sont conduites chez des rongeurs exposés par voie orale. Cette modalité d'exposition correspond à la demande réglementaire, dont l'objectif consiste à identifier l'effet critique en toxicologie. À l'exception de composés identifiés comme des toxiques pulmonaires, par exemple les organophosphorés, ou dans de rares cas de pesticides ingérés par voie orale et conduisant à un effet pulmonaire tel que le

Références bibliographiques

1. Inserm. Pesticides et effets sur la santé : nouvelles données. EDP Sciences. Montrouge 2021.
2. Mamane A et al. Occupational exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev* 2015;24(136):306-19.
3. Mamane A et al. Environmental exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev* 2015;24(137):462-73.
4. Buralli RJ et al. Respiratory and allergic effects in children exposed to pesticides-A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(8):2740.
5. Pourhassan B et al. Risk of obstructive pulmonary diseases and occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2019;174:31-41.
6. Ratanachina J et al. Pesticide exposure and lung function: a systematic review and meta-analysis. *Occup Med* 2020;70(1):14-23.
7. Gascon M et al. Prenatal exposure to DDE and PCB 153 and respiratory health in early childhood: a meta-analysis. *Epidemiology* 2014;25(4):544-53.
8. Lytras T et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018;73(11):1008-15.
9. Faruque MO et al. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021;76(8):790-7.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Remerciements

Les auteurs remercient Scott Harvey (pôle expertises collectives de l'Inserm, Institut thématique Santé publique, Inserm, Paris) pour la lecture de l'article.

V. Siroux, I. Baldi, C. Chenu et B. Salles déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

paraquat, il est peu fréquent d'obtenir des résultats expérimentaux sur les modèles animaux dans le cas d'une exposition par inhalation.

Afin d'évaluer l'association entre l'exposition aux 17 pesticides principalement mis en évidence dans la cohorte américaine et la santé respiratoire, nous avons opté pour une évaluation de ces substances sur la base de 3 mécanismes moléculaires identifiés comme contribuant au développement des pathologies respiratoires chroniques (tableau, p. 110). Ces mécanismes correspondent à la présence : d'un stress oxydant [18]; de dysfonctionnements des mitochondries [19]; enfin, d'un effet immunomodulateur [20]. Les données pour asseoir les mécanismes participant au processus toxique proviennent de l'identification de biomarqueurs d'exposition et/ou d'effets in vivo obtenus majoritairement chez les rongeurs, ainsi que d'analyses in vitro sur des systèmes cellulaires plus ou moins complexes. Pour évaluer l'induction d'un stress oxydant, la détermination et la quantification de marqueurs cellulaires ou tissulaires reposent sur :

- la caractérisation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO);
- l'évaluation de modifications d'activité des systèmes de défense enzymatique (superoxyde dismutase-SOD, glutathion peroxydase-GPx, etc.) ou non enzymatique de nature protéique (céruléoplasmine, métallothionéines, etc.) ou non protéique (glutathion-GSH, acide lipoiqque, etc.);
- l'oxydation des macromolécules et dérivés tels que des lipides, acides gras polyinsaturés et produits de décomposition ou de réduction (malondialdéhyde-MDA, 4-hydroxynonéna-4-HNE, etc.) ou de protéines cibles (inhibition de caspases, induction de métalloprotéinases, régulation de facteurs de transcription);

- le suivi et la quantification de marqueurs de l'inflammation (TNF α , IL-18, ICAM-1, MCP-1, HNE, etc.). Pour évaluer la mitotoxicité, il est recherché un effet de découplage de la chaîne respiratoire sur des systèmes cellulaires in vitro, ou la production d'ERO, ou l'induction d'apoptose. Pour mettre en évidence un effet immunomodulateur, il s'agit de rechercher une immunosuppression qui pourrait potentialiser les effets d'allergènes, lesquels ont un rôle clé dans le développement des allergies du système respiratoire, ou au contraire une immunostimulation, susceptible de conduire au développement d'une allergie ou d'une auto-immunité. Les expérimentations sont réalisées sur des modèles in vitro ou in vivo qui incluent parfois une analyse du liquide de lavage bronchoalvéolaire. Les pesticides peuvent interférer avec la réponse immunitaire illustrée par la production d'anticorps,

la prolifération des cellules T, l'altération du profil de cytokines, l'inhibition d'activité des cellules *natural killer*, des *lymphokine-activated killer* ou des lymphocytes T cytotoxiques [21].

Sur les 17 pesticides analysés, tous sont des inducteurs directs ou indirects d'un stress oxydant, 11 sont associés à au moins 2 des mécanismes étudiés et 2 (chlorpyrifos, perméthrine) sont associés aux 3 mécanismes.

Une approche mécanistique incidente consiste à rechercher dans la littérature scientifique si des pesticides non identifiés en épidémiologie seraient de potentiels toxiques pulmonaires. Selon cette approche, 6 pesticides (deltaméthrine, méthoxychlore, indoxacarbe, imidaclopride, fipronil, mancozèbe) présentent des effets immunomodulateurs observés in vivo chez des rongeurs exposés par inhalation. Le butoxyde de pipéronyle, un agent souvent utilisé comme coformulant dans les préparations pour son activité synergique par inhibition d'enzymes du métabolisme, présente aussi un effet immunomodulateur chez des souris exposées par inhalation. En conséquence, il serait intéressant d'évaluer ces substances dans le cadre de futures recherches épidémiologiques.

Parmi les mécanismes proposés pour rendre compte des pathologies chroniques induites par une exposition aux pesticides, des modifications épigénétiques en lien avec 1 ou plusieurs des 3 mécanismes cités précédemment ont été suggérées par des études toxicologiques et épidémiologiques. Par exemple, une étude épidémiologique a montré que l'exposition professionnelle à des pesticides était associée à un profil de méthylation différent, en particulier pour le sous-groupe des patients présentant une obstruction bronchique [22].

Conclusion

Les résultats des nombreuses études épidémiologiques de l'impact des pesticides sur la santé respiratoire suggèrent un lien entre pesticides et altération de la santé respiratoire, en particulier lors d'une exposition professionnelle. Les résultats d'expérimentations toxicologiques renforcent pour certains pesticides les résultats des enquêtes épidémiologiques en fournissant des éléments mettant en évidence un lien de causalité et proposent aussi d'étudier les effets de quelques pesticides supplémentaires non identifiés jusqu'à présent dans les analyses des cohortes d'agriculteurs ou en population générale, et qui ont été pourtant utilisés en agriculture en France. ■

Références bibliographiques (suite de la p. 112)

10. Lytras T et al. Occupational exposures and incidence of chronic bronchitis and related symptoms over two decades: the European Community Respiratory Health Survey. *Occup Environ Med* 2019;76(4):222-9.
11. Tual S et al. Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort. *Ann Epidemiol* 2013;23(9):539-45.
12. Baldi I et al. Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort. *Int J Hyg Env Health* 2014;217(4-5):435-42.
13. Hansen MRH et al. Organophosphate and carbamate insecticide exposure is related to lung function change among smallholder farmers: a prospective study. *Thorax* 2021;76(8):780-9.
14. Racké K et al. Control by cholinergic mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2006;533(1-3):57-68.
15. Fryer AD et al. Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286(5):L963-9.
16. Shaffo FC et al. Mechanisms of organophosphorus pesticide toxicity in the context of airway hyperreactivity and asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;315(4):L485-L501.
17. Ahmed MAE et al. Protective effects of febuxostat against paraquat-induced lung toxicity in rats: Impact on RAGE/PI3K/Akt pathway and downstream inflammatory cascades. *Life Sci* 2019;221:56-64.
18. Rahman I et al. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006;28(1):219-42.
19. Liu X et al. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med* 2017;15(1):207.
20. Atamas SP et al. Cytokines in chronic respiratory diseases. *F1000 Biol Rep* 2013;5:3.
21. Corsini E et al. Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* 2013;307:123-35.
22. van der Plaats DA et al. Occupational exposure to pesticides is associated with differential DNA methylation. *Occup Environ Med* 2018;75(6):427-35.