

# Résumé

Les pesticides regroupent l'ensemble des produits utilisés pour lutter contre les espèces végétales indésirables et les organismes jugés nuisibles. Qu'il s'agisse de pesticides autorisés aujourd'hui ou utilisés par le passé (dont certains sont rémanents), ils suscitent des inquiétudes concernant leurs effets possibles sur la santé humaine et plus largement sur l'environnement. Afin de mieux apprécier leurs effets sanitaires, l'Inserm a été saisi en 2018 par cinq directions générales ministérielles en vue d'actualiser l'expertise collective intitulée « Pesticides : Effets sur la santé » publiée en 2013.

L'expertise collective de 2021 dresse un bilan des connaissances dans le domaine au travers d'une analyse critique de la littérature scientifique internationale publiée depuis 2013. Plus de 5 300 documents ont été rassemblés et analysés par un groupe d'experts multidisciplinaire. L'expertise commence par une analyse sociologique de la montée des préoccupations concernant les pesticides et une présentation des connaissances sur l'exposition aux pesticides de la population française, puis elle aborde une vingtaine de pathologies dont les troubles du développement neuropsychologique et moteur de l'enfant, les troubles cognitifs et anxio-dépressifs de l'adulte, les maladies neurodégénératives, les cancers de l'enfant et de l'adulte, l'endométriose, et les pathologies respiratoires ainsi que thyroïdiennes. Une dernière partie est consacrée à des pesticides ou familles de pesticides particuliers : le chlordécone, le glyphosate et les fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHi). La présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie est appréciée à partir des résultats des études épidémiologiques évaluées et est qualifiée de forte, moyenne ou faible. Ces résultats sont mis en perspective avec ceux des études toxicologiques pour évaluer la plausibilité biologique des liens observés.

## *Exposition en milieu professionnel*

En considérant les études sur des populations qui manipulent ou sont en contact avec des pesticides régulièrement, et qui sont a priori les plus exposées, l'expertise confirme la **présomption forte** d'un lien entre l'exposition aux pesticides et six pathologies : lymphomes non hodgkiniens (LNH), myélome multiple, cancer de la prostate, maladie de Parkinson, troubles cognitifs, bronchopneumopathie chronique obstructive et bronchite chronique. Pour

les LNH, il a été possible de préciser des liens (**présomption forte**) avec des substances actives (malathion, diazinon, lindane, DDT) et avec une famille chimique de pesticides (organophosphorés), et pour la maladie de Parkinson et les troubles cognitifs avec les insecticides organochlorés et les organophosphorés, respectivement. Il s'agit essentiellement de pesticides pour lesquels les études se sont appuyées sur des biomarqueurs permettant de quantifier l'exposition. Les études toxicologiques confirment que les mécanismes d'action de ces substances actives et familles de pesticides sont susceptibles de conduire aux effets sanitaires mis en évidence par les études épidémiologiques.

Des liens ont été identifiés pour d'autres pathologies ou événements de santé avec une **présomption moyenne**. C'est le cas notamment pour la maladie d'Alzheimer, les troubles anxio-dépressifs, certains cancers (leucémies, système nerveux central, vessie, rein, sarcomes des tissus mous), l'asthme et les sifflements respiratoires, et les pathologies thyroïdiennes.

### ***Exposition pendant la grossesse ou l'enfance***

Les études épidémiologiques sur les cancers de l'enfant permettent de conclure à une **présomption forte** de lien entre l'exposition aux pesticides de la mère pendant la grossesse (exposition professionnelle ou par utilisation domestique) ou chez l'enfant et le risque de certains cancers, en particulier les leucémies et les tumeurs du système nerveux central.

Les études de cohortes mères-enfants ont permis de caractériser les liens entre l'exposition professionnelle ou environnementale (c'est-à-dire en population générale) des mères pendant la grossesse et les troubles du développement neuropsychologique et moteur de l'enfant. Il est difficile de pointer des substances actives en particulier, mais certaines familles chimiques de pesticides sont impliquées, avec un niveau de **présomption fort**, notamment les insecticides organophosphorés et les pyréthrinoïdes dont l'usage a augmenté en substitution aux insecticides organophosphorés. Le lien entre les organophosphorés et l'altération des capacités motrices, cognitives et des fonctions sensorielles de l'enfant est confirmé et les nouvelles études sur les pyréthrinoïdes mettent en évidence un lien entre l'exposition pendant la grossesse et l'augmentation des troubles du comportement de type internalisé tels que l'anxiété chez les enfants. Les données expérimentales sur des rongeurs suggèrent une hyperperméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux pyréthrinoïdes aux stades les plus précoces du développement, confortant la plausibilité biologique de ce lien. De plus, comme le montrent les études récentes d'expologie, ces insecticides, qui ont été à la fois utilisés en

agriculture mais également dans les sphères domestiques, induisent une contamination fréquente des environnements intérieurs.

### ***Exposition des riverains des zones agricoles***

Les populations riveraines des zones agricoles peuvent être concernées par la dérive des produits épandus sur les cultures. En effet, des études suggèrent une influence de la proximité aux zones agricoles sur la contamination par les pesticides du lieu de vie, variable selon les substances, leur mode d'application et la manière d'estimer l'exposition. Des études écologiques ou cas-témoins avec géolocalisation reposant sur la caractérisation de l'activité agricole au voisinage des adresses de résidences suggèrent un lien entre l'exposition des riverains des terres agricoles et la maladie de Parkinson, et également entre la proximité résidentielle à des zones d'épandages de pesticides (rayon <1,5 km) et le comportement évocateur des troubles du spectre autistique chez l'enfant. Cependant, ces études présentent des limites importantes liées à l'évaluation fine de l'exposition ou à l'absence de données individuelles, ce qui rend le niveau de **présomption faible**.

### ***Focus sur le chlordécone, le glyphosate et les inhibiteurs de la succinate déshydrogénase***

Le chlordécone, insecticide utilisé aux Antilles françaises dans le passé, persiste de nos jours dans les milieux naturels insulaires. La consommation des denrées alimentaires contaminées a entraîné une contamination de l'ensemble de la population. La **présomption forte** d'un lien entre l'exposition au chlordécone de la population générale et le risque de survenue de cancer de la prostate a été confirmée. En considérant l'ensemble des données épidémiologiques et toxicologiques disponibles, la causalité de la relation est jugée vraisemblable.

Concernant l'herbicide glyphosate, l'expertise a conclu à l'existence d'un risque accru de LNH avec une **présomption moyenne** de lien. D'autres surrisques sont évoqués pour le myélome multiple et les leucémies, mais les résultats sont moins solides (**présomption faible**). Une analyse des études toxicologiques montre que les essais de mutagenicité sur le glyphosate sont plutôt négatifs, alors que les essais de génotoxicité sont plutôt positifs, ce qui est cohérent avec l'induction d'un stress oxydant. Les études de cancérogenèse expérimentale chez les rongeurs montrent des excès de cas, mais ne sont pas convergentes. Elles observent des tumeurs différentes, pour les mâles ou les femelles, qui ne se produisent qu'à des doses très élevées et uniquement sur certaines lignées. D'autres mécanismes de toxicité (effets intergénérationnels,

perturbation du microbiote...) sont évoqués qu'il serait intéressant de considérer dans les procédures d'évaluation réglementaire.

Pour les fongicides SDHi, qui perturbent le fonctionnement mitochondrial par l'inhibition de l'activité SDH, un complexe enzymatique impliqué dans la respiration cellulaire et le cycle de Krebs, il n'existe à ce jour pratiquement aucune donnée épidémiologique portant sur les effets possibles de ces substances sur la santé des agriculteurs ou de la population générale. Les études toxicologiques ou mécanistiques montrent que certains SDHi pourraient être considérés comme des perturbateurs endocriniens au moins chez les modèles animaux utilisés (poissons). Alors que les SDHi ne présentent aucune génotoxicité, certains montrent des effets cancérogènes chez les rongeurs mais ce résultat est discuté sur la base d'un mécanisme de cancérogenèse non extrapolable aux humains. Des recherches sont nécessaires pour améliorer l'évaluation du potentiel cancérogène des SDHi, et plus généralement des composés non génotoxiques, et pour combler les lacunes dans les données humaines par le renforcement de la biosurveillance et l'exploitation des cohortes existantes.

**En conclusion**, l'expertise souligne l'importance de réévaluer périodiquement les connaissances dans ce domaine. La confirmation et la mise en évidence de présomptions fortes de liens entre certaines pathologies et l'exposition aux pesticides doivent orienter les actions publiques vers une meilleure protection des populations. Ces questions relatives aux liens entre une exposition aux pesticides et la survenue de certaines pathologies s'inscrivent dans une complexité croissante, la littérature faisant apparaître une préoccupation concernant les effets indirects de certains pesticides sur la santé humaine par le biais des effets sur les écosystèmes. L'interdépendance en jeu mériterait d'être davantage étudiée et intégrée, au même titre que les aspects sociaux et économiques afin d'éclairer les prises de décisions lors de l'élaboration des politiques publiques.