

## Éditorial

## Environnement et santé : les leçons des pesticides

Robert Barouki

► Dans le champ environnement et santé, les pesticides tiennent une place de premier plan. D'une part, il y a des arguments de plus en plus solides indiquant les effets de ces composés sur la santé humaine. D'autre part, leur analyse et leur mise en évidence illustrent remarquablement les difficultés que présentent toutes les études sur les effets de polluants et de contaminants sur la santé. C'est ce dernier aspect que j'aimerais discuter dans cet éditorial.

Les pesticides sont définis par leurs effets contre des organismes nuisibles, au regard du résultat d'une production agricole, soit en quantité soit en qualité, et comprennent principalement les insecticides, les herbicides et les fongicides. Au sein de chacune de ces familles définies par les organismes cibles, il existe plusieurs types de composés qui présentent une grande diversité chimique. Certains partagent des mécanismes identiques sur les organismes cibles, notamment au niveau du système nerveux, mais cela ne veut pas dire que leurs effets toxiques sur les organismes non cibles soient identiques. Il est ainsi peu pertinent de parler de la toxicité des pesticides en général et il n'y a pas de raison que tous les pesticides aient des effets similaires sur la santé humaine. On retrouve ce même constat pour d'autres familles, comme les plastifiants et les nanomatériaux, qui recouvrent aussi des entités chimiques et physiques très diverses. Ajoutons que les demi-vies des pesticides dans les écosystèmes et chez l'homme sont très variables, certains étant dégradés rapidement, d'autres persistant des années, voire des dizaines d'années. Même si ces derniers sont progressivement interdits, leur rémanence impose qu'on s'y intéresse encore.

L'autre caractéristique des pesticides est qu'ils touchent des populations diverses. Ils peuvent affecter la population générale, qui peut être contaminée par leur consommation alimentaire et par l'usage qu'elle peut faire de ces composés. Mais ils touchent aussi des catégories professionnelles comme les agriculteurs et les personnels des usines de fabrication. Les voies de contamination ne sont pas les mêmes, mais le fait que des catégories professionnelles soient exposées à des doses élevées facilite l'identification des effets sur la santé. Par exemple, les premières études sur les effets de la chlordécone sur la santé humaine ont été effectuées aux États-Unis dès 1976, grâce à une exploration clinique remarquable recherchant l'origine des troubles rapportés par des

ouvriers travaillant dans une usine chimique de synthèse de ce composé et qui se sont révélés contaminés. Par ailleurs, l'étude des effets de la contamination par les pesticides s'appuie de manière importante sur les cohortes d'agriculteurs. Il n'est pas sûr que les effets des pesticides sur la population générale contaminée par l'alimentation soient de la même nature, ni de la même intensité, mais, au moins, certaines pistes peuvent-elles être explorées suite aux hypothèses proposées par ces analyses de cohortes. Ces profils permettent de caractériser des populations ayant été soumises à des expositions (plus ou moins pures) de différente nature et de différente intensité.

Ce qui frappe dans l'analyse de la toxicité des pesticides sur la santé c'est la diversité de leurs effets et de leurs modes d'action. Beaucoup d'entre eux ciblent le système nerveux des organismes cibles selon des mécanismes différents. Il était donc logique de rechercher des effets toxiques sur le système nerveux des organismes non cibles. Des pesticides de structure différente sont suspectés d'être impliqués dans la pathogénie de la maladie de Parkinson. En effet, nombre d'entre eux sont hydrophobes et peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique. Ils ciblent les neurones dopaminergiques et provoquent un stress oxydant, une perturbation des fonctions mitochondriales, un afflux de calcium et/ou une potentialisation de l'agrégation protéique [1] (→).

(→) Voir page 273  
de ce numéro

Ces effets sont relativement peu spécifiques. Il est donc peu surprenant que différents pesticides puissent aboutir au même type d'effet.

Des études récentes ont indiqué que lorsque le taux d'un insecticide organophosphoré, le chlorpyrifos, est élevé chez la femme enceinte, le développement de fonctions cognitives de l'enfant est altéré et cela est associé à des altérations anatomiques observées par imagerie cérébrale. Cette étude doit encore être confirmée sur un nombre plus élevé de sujets, mais elle nous permet déjà de faire plusieurs observations. Les organophosphorés ciblent l'acétylcholinestérase chez les insectes et il est donc logique de rechercher des effets sur le système nerveux des organismes non-cibles. De plus, c'est le taux de contamination pendant la période fœtale qui est déterminant, ce qui reflète le concept général de DOHaD (*developmental origin of health*

and disease). Un mécanisme épigénétique peut raisonnablement être suspecté. Enfin, les effets toxiques des organophosphorés dépendent de l'activité d'une enzyme sérique, la paraoxonase 1, qui est responsable de leur métabolisation. Or celle-ci est variable et cette observation illustre la variabilité interindividuelle (génétique ou pas) de la sensibilité à ces toxiques. Le cas du chlorpyrifos illustre bien la vulnérabilité du système nerveux à certains stades de son développement et les différences inter-individuelles.

Outre le système nerveux, les pesticides ont été associés au développement de certains cancers et à la reprotoxicité. Il existe des arguments expérimentaux et épidémiologiques en faveur de ces associations, bien que la question soit toujours controversée. Les mécanismes sont divers et incluent notamment la génotoxicité de certains pesticides, la perturbation endocrinienne et le stress oxydant. Il est difficile, à ce jour, d'affirmer quel est le mécanisme le plus important. Cette situation est assez fréquente pour ce qui concerne les effets des polluants, chacun présentant des effets multiples. Parmi les mécanismes les plus invoqués, il y a la perturbation endocrinienne. On sait depuis longtemps que des pesticides comme le DDT et, surtout, son métabolite, le DDE, perturbent les effets des œstrogènes et des androgènes. C'est le cas de nombreux pesticides organochlorés. Le mécanisme le plus probable est leur interaction avec les récepteurs de ces hormones, avec des effets agonistes partiels pour les œstrogènes et antagonistes pour les androgènes. Mais d'autres effets ont été rapportés pour d'autres pesticides, notamment une interférence avec le métabolisme des hormones sexuelles. Selon le composé, ce ne sont pas tout à fait les mêmes mécanismes qui sont en jeu, ce qui complique la prédiction des effets sur la santé.

Il est exceptionnel que la contamination par les pesticides soit due à un seul composé. Dans la majorité des cas, il s'agit de plusieurs composés et cela pose la question des effets des mélanges de xénobiotiques. Il s'agit là d'un véritable défi pour la recherche dans les années à venir. On peut distinguer les effets de pesticides utilisant le même mécanisme d'action de ceux utilisant des mécanismes distincts. Dans le premier cas, il s'agit de déterminer si les doses doivent être additionnées (moyennant un facteur d'équivalence) et cela a des conséquences sérieuses en termes de réglementation. Dans le

deuxième cas, il s'agit de déterminer si les interactions entre différents mécanismes d'action conduisent à des effets synergiques, additifs ou antagonistes. Beaucoup reste à faire dans ce domaine et c'est une problématique qui dépasse largement celle de la toxicité des pesticides.

La toxicité des pesticides soulève des questions très actuelles qui sont en réalité assez semblables à celles que soulèvent d'autres familles de toxiques. Outre les aspects fondamentaux, il y a des implications réglementaires à ces travaux, qui doivent tenir compte de l'équilibre entre les risques possibles, le degré d'incertitude et le bénéfice attendu. Il est facile d'imaginer les controverses que ces interrogations suscitent, d'autant que les décisions des pouvoirs publics ont des conséquences sanitaires, mais également économiques et sociales. La science peut apporter une évaluation rationnelle des dangers, de leur hiérarchisation et, parfois, du niveau d'incertitude. ♦

**Environment and health: the lessons of pesticides**

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCE

1. Thany SH, Reynier P, Lenaers G. Neurotoxicité des pesticides : quel impact sur les maladies neurodégénératives ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 273-8.



R. Barouki  
Unité mixte de recherche Inserm 747  
Université Paris Descartes  
45, rue des Saints-Pères  
75006 Paris, France  
[robert.barouki@parisdescartes.fr](mailto:robert.barouki@parisdescartes.fr)

#### TIRÉS À PART

R. Barouki



**Tarifs d'abonnement m/s - 2013**

**Abonnez-vous**  
**à médecine/sciences**

**> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales**

**Bulletin d'abonnement**  
**page 330 dans ce numéro de m/s**

