

**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2021**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 4 mars 2021 à POITIERS  
par Mademoiselle BEAU Camille  
née le 04/08/1993

**Les pesticides en agriculture et la perturbation endocrinienne :  
Contamination, Toxicologie, Règlementation**

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, Docteur en Pharmacie, Professeur en Pharmacie Clinique et Praticien Hospitalier

Membre : Monsieur NOMPEX Philippe, PhD Ingénieur IANESCO

Directeur de thèse : Madame RABOUAN Sylvie, Docteur en Pharmacie, Professeur en Chimie-Physique et Chimie Analytique



**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2021**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 4 mars 2021 à POITIERS  
par Mademoiselle BEAU Camille  
née le 04/08/1993

**Les pesticides en agriculture et la perturbation endocrinienne :  
Contamination, Toxicologie, Règlementation**

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, Docteur en Pharmacie, Professeur en Pharmacie Clinique et Praticien Hospitalier

Membre : Monsieur NOMPEX Philippe, PhD Ingénieur IANESCO

Directeur de thèse : Madame RABOUAN Sylvie, Docteur en Pharmacie, Professeur en Chimie-Physique et Chimie Analytique

**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

**Maîtres de Conférences Associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

**A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)**

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

**Enseignants d'anglais**

- DEBAIL Didier

# Remerciements :

À madame Sylvie Rabouan, Professeur de Chimie-Physique et Chimie analytique de l'Université de Poitiers.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre gentillesse, vos conseils et vos réflexions ainsi que tous les échanges que nous avons eus et qui m'auront permis l'aboutissement de ce travail. Encore merci.

Je tiens à remercier, Monsieur Antoine Dupuis, Professeur des universités et Praticien hospitalier au Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

À Monsieur Philippe Nompex, PhD Ingénieur des eaux au laboratoire IANESCO (Poitiers).

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'avoir apporté vos conseils d'expert concernant le contrôle des pesticides pour les eaux destinées à la consommation humaine.

À toute les équipes des pharmacies où j'ai travaillé, j'y ai rencontré des personnes formidables où nous avons passé d'excellents moments.

À mon oncle, agriculteur et professeur, merci d'avoir pris le temps de m'apporter tes connaissances sur ton métier.

À mes grands-parents, vous qui avez travaillé si dur tout au long de votre vie, je vous dédie ce travail. J'aurai tant aimé que vous soyez présents en cet instant.

À ma belle-famille, en particulier vous Christiane pour tous les moments (nombreux) où j'ai douté de moi, et encore aujourd'hui, merci pour votre écoute attentive et bienveillante.

À mes parents et ma sœur, je ne sais comment trouver les mots justes car aucuns mots ne sauraient être à la hauteur de ma profonde gratitude. Merci d'avoir été présents pour moi à chaque instant, pour vos nombreux encouragements, pour votre amour tout simplement. Je suis fière d'être arrivée à ce beau moment malgré les doutes et les difficultés. Voici donc arrivé, l'aboutissement de tant d'années de travail, si j'en suis là c'est grâce à vous... Sachez que vous avez tout mon amour, pour toujours.

Et bien sûr à toi Thomas, merci d'être présent à chaque instant, de m'avoir permis de réaliser ce travail, sans toi je n'y serais pas arrivée. Merci pour tes nombreuses relectures. Merci pour ta patience et ton amour. Pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour qui passe. Je t'aime

À toutes les personnes que j'ai pu oublier.

# Liste des abréviations :

**ADN** : Acide Désoxiribo Nucléique

**AFNOR** : Association Française de NORmalisation

**AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**CE** : communauté européenne

**CEMAGREF** : Centre National du Machinisme Agricole du Génie Rural, des Eaux et des Forêts

**DCE** : Directive Cadre de l'Eau

**DDT** : dichloro-diphényle-trichloro-éthane

**DEET** : N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide

**DGCCRF** : Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes

**EFSA** : European Food Safety Authority

**ENNS** : Étude Nationale Nutrition Santé

**INRA** : Institut National de Recherche Agronomique

**INRS** : Institut National de Recherche et de Sécurité

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**InVS** : Institut de Veille Sanitaire

**ISO** : Organisation internationale de normalisation

**LMR** : Limite maximal de résidu

**OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OPECST** : Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques

**PAC** : Politique Agricole Commune

**PE** : Perturbateur endocrinien

**UE** : Union Européenne

**VTR** : Valeur de Référence Toxicologique

# Table des matières

<i>Remerciements</i> : .....	1
<i>Liste des abréviations</i> : .....	3
<i>Table des matières</i> .....	4
<i>Table des figures</i> .....	8
<i>Table des tableaux</i> .....	9
<i>Introduction</i> .....	10
<b>PARTIE I : Contexte historique de l'agriculture en France</b> .....	<b>11</b>
<i>I. De la biodiversité à l'agriculture actuelle : chronologie de l'intervention de l'homme sur la nature</i> .....	12
<b>A. Équilibre naturel du sol et des plantes</b> .....	<b>12</b>
1. Fabrication d'énergie : la photosynthèse .....	13
2. Communication silencieuse avec un écosystème souterrain .....	13
a. La rhizosphère .....	14
b. Les symbioses : atouts majeurs pour limiter l'usage d'intrants .....	15
1) Symbioses mycorhiziennes .....	15
2) Symbioses rhizobium-légumineuses .....	15
<b>B. L'agriculture traditionnelle</b> .....	<b>16</b>
1. Schéma traditionnel de l'agriculture française .....	16
2. Le déclin de l'agriculture traditionnelle .....	18
<b>C. L'agriculture « conventionnelle »</b> .....	<b>18</b>
1. L'agriculture conventionnelle : Un modèle subventionné .....	19
a. Politique nationale de reconstruction d'après-guerre .....	19
1) Le Plan Marshall : entre aide et américanisation .....	20
2) La Politique Agricole Commune (PAC) .....	20
2. Structure et réglementation de l'industrie semencière .....	21
a. La voie biologique .....	22
b. La voie légale .....	22
<b>D. Tendances actuelles en France</b> .....	<b>23</b>

1. Mise en place du plan ECOPHYTO I .....	24
2. État des lieux depuis ECOPHYTO I .....	24
a. Usages des herbicides .....	26
b. Usages des fongicides .....	26
c. Usage des insecticides .....	27
d. Usages des traitements sur semences .....	27
e. Usages de régulateurs de croissance .....	28
3. Mise en place du plan ECOPHYTO II .....	28
<i>II. Classification des pesticides .....</i>	<i>28</i>
<b>A. Définition du terme « pesticides » .....</b>	<b>28</b>
<b>B. Définitions selon le règlement européen CE n° 1107/2009 .....</b>	<b>29</b>
1. Produits phytopharmaceutiques .....	29
2. Résidus de produits pharmaceutiques .....	30
3. Préparations .....	30
4. Organismes nuisibles .....	30
<b>C. Classifications .....</b>	<b>30</b>
1. Classification en fonction de la cible d'action. ....	31
a. Les herbicides .....	31
b. Les fongicides .....	31
c. Les insecticides .....	32
2. Classification en fonction de la structure chimique .....	32
a. Organochlorés .....	32
b. Organophosphorés .....	32
c. Pyréthrinoides de synthèse .....	32
d. Néonicotinoïdes .....	33
<b>Partie II : Pesticides, perturbateurs endocriniens : Contamination, Toxicologie et Règlementation.....</b>	<b>34</b>
<i>I. Contaminations environnementales et humaines par les pesticides.....</i>	<i>35</i>
<b>A. Contamination de l'environnement.....</b>	<b>35</b>
1. Contamination des eaux.....	35
a. Contamination des eaux environnementales .....	35
b. Réglementation des eaux destinées à la consommation humaine .....	36
c. Contamination par les pesticides des eaux de surface et des eaux souterraines .....	38

d. Contamination par les pesticides des eaux de consommation.....	42
2. Contaminations des sols.....	43
a. Répercussion de la pollution par les pesticides dans l'alimentation .....	44
b. Cas particulier de l'alimentation du nourrisson.....	46
3. Contamination de l'air.....	46
a. Air extérieur .....	46
b. Air intérieur.....	49
<b>B. Contamination de la faune.....</b>	<b>49</b>
<b>C. Contamination des populations humaines .....</b>	<b>51</b>
1. Contamination professionnelle .....	52
2. Protection des utilisateurs .....	52
3. Intoxication aigüe .....	53
4. Exposition chronique.....	54
5. Voie d'entrée des pesticides et toxicocinétique .....	55
a. Voie orale .....	55
b. Voie pulmonaire.....	56
c. Voie cutanée.....	56
6. Contamination des populations vulnérables.....	57
a. Exposition in utero .....	57
b. Exposition des femmes enceintes.....	57
<i>II. Pesticides et perturbation endocrinienne.....</i>	<i>57</i>
<b>A. Le système endocrinien .....</b>	<b>57</b>
1. Hypothalamus et hypophyse.....	58
a. Hypothalamus .....	58
b. Hypophyse .....	58
2. Fonctionnement du système endocrinien.....	58
<b>B. Perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>60</b>
1. Définition des perturbateurs endocriniens .....	60
2. Caractéristiques toxicologiques des perturbateurs endocriniens.....	60
a. Relation dose-effet.....	60
b. Effet cocktail .....	61
c. Période d'exposition - latence des effets.....	62
d. Effet trans-générationnel.....	62

3. Concept des Origines Développementales de la Santé et des Maladies (DOHaD) .....	62
4. Mécanisme d'action de la perturbation endocrinienne.....	63
5. L'épigénétique.....	63
<b>C. Pesticides et perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>64</b>
1. Effet des pesticides sur la santé : rapport INSERM de 2013. ....	64
2. Impact sur la santé des populations vulnérables : embryons, fœtus et enfants .....	65
a. Lien entre embryon / fœtus et l'environnement .....	65
b. Les malformations congénitales .....	68
c. La croissance fœtale.....	68
d. Cancers infantiles.....	68
e. Le développement neurologique.....	69
<b>D. Réglementation .....</b>	<b>71</b>
1. Les Valeurs de Référence Toxicologique (VTR) .....	72
a. VTR à seuil.....	72
b. VTR sans seuil.....	73
c. Principes généraux pour la construction d'une VTR. ....	73
d. Cas des pesticides .....	73
2. Texte réglementaire N° 1107/2009 du 21 octobre 2009 de la Communauté Européenne concernant les Autorisations de Mises sur le Marché des pesticides. ....	74
3. Texte réglementaire N° 98/83/CE du 3 novembre 1998 de la Communauté Européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. ....	76
4. Texte règlementaire N° 396/2005 du 23 février 2005 de la communauté européenne concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale.....	78
<i>Conclusion</i> .....	79
<i>Annexe</i> .....	82
<b>Annexe I :.....</b>	<b>83</b>
<i>Bibliographie</i> .....	87
<i>Résumé</i> : .....	104

# Table des figures

FIGURE N° 1 : MÉCANISME DE LA PHOTOSYNTÈSE EN ÉQUATION .....	13
FIGURE N° 2 : ESPÈCES CONNUES ET INCONNUES CONTENUES DANS LE SOL .....	14
FIGURE N° 3 : SYSTÈME DE POLYCLTURE POLYÉLEVAGE AU XX <sup>ÈME</sup> SIÈCLE.....	17
FIGURE N° 4 : MULTIPLICATION DES EXPLOITATIONS DE PLUS DE 5 HA.....	18
FIGURE N° 5 : ACCROISSEMENT DE LA TAILLE DES EXPLOITATIONS .....	19
FIGURE N° 6 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DOSES UNITÉS DE PRODUITS PHYTOSANITAIRES À USAGE AGRICOLE .....	25
FIGURE N° 7 : ÉVOLUTION DES VENTES DE SUBSTANCES ACTIVES PAR TYPE D'USAGE .....	25
FIGURE N° 8 : PART DE SURFACE EN GRANDES CULTURES TRAITÉE PAR HERBICIDE.....	26
FIGURE N° 9: PART DE SURFACE EN GRANDES CULTURES TRAITÉE PAR FONGICIDE.....	26
FIGURE N° 10 : PART DE SURFACE EN GRANDES CULTURES TRAITÉE PAR INSECTICIDE.....	27
FIGURE N° 11 : PART DE SURFACE EN GRANDES CULTURES IMPLANTÉE AVEC DES SEMENCES TRAITÉES.....	27
FIGURE N° 12 : CONCENTRATIONS MOYENNES EN PESTICIDES DANS LES COURS D'EAU EN 2012 .....	39
FIGURE N° 13 : CONCENTRATIONS MOYENNES EN PESTICIDES DANS LES EAUX SOUTERRAINES EN 2012 .....	39
FIGURE N° 14 : CONCENTRATION TOTALE EN PESTICIDES DANS LES EAUX SOUTERRAINES ENTRE 2015 ET 2017.....	40
FIGURE N° 15 : ÉTAT DES EAUX DE SURFACES EN FRANCE .....	41
FIGURE N°16: ÉVOLUTION DE L'ÉTAT ÉCOLOGIQUE DES MASSES D'EAU, COURS D'EAU DEPUIS 2007 POUR LA LOIRE-BRETAGNE	41
FIGURE N° 17 : SITUATION DE CONFORMITÉ DE L'EAU EN 2014.....	42
FIGURE N° 18 : POURCENTAGE D'ÉCHANTILLONS DE FRUITS CONTENANT DES RÉSIDUS DE PESTICIDES SUPÉRIEURS À LA LMR ....	45
FIGURE N° 19 : POURCENTAGE D'ÉCHANTILLONS DE LÉGUMES CONTENANT DES RÉSIDUS DE PESTICIDES SUPÉRIEURS À LA LMR.	45
FIGURE N° 20 : POURCENTAGE D'ÉCHANTILLONS DE FRUITS AVEC RÉSIDUS DE PESTICIDES QUANTIFIÉS SUR 6 ANS .....	45
FIGURE N° 21 : POURCENTAGE D'ÉCHANTILLONS DE LÉGUMES AVEC RÉSIDUS DE PESTICIDES QUANTIFIÉS SUR 6 ANS .....	46
FIGURE N° 22 : VOIES ET MÉCANISMES DE DISPERSION DANS L'ENVIRONNEMENT .....	47
FIGURE N° 23 : RÉPARTITION DES HABITATS D'INTÉRÊT COMMUNAUTAIRE SELON LEUR ÉTAT DE CONSERVATION.....	50
FIGURE N° 24 : PROPORTION D'ESPÈCES ÉTEINTES OU MENACÉES DANS LA LISTE ROUGE NATIONALE .....	51
FIGURE N° 25 : LE SYSTÈME ENDOCRINIE .....	59
FIGURE N° 26 : COURBES EFFET-DOSE NON-MONOTONE : COURBE EN U ; COURBE EN U-INVERSÉ ; COURBE MULTIPHASIQUE .	61
FIGURE N° 27 : EXEMPLE DE L'EFFET ADDITIF ET SYNERGIQUE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS .....	62
FIGURE N° 28 : PRINCIPALES PÉRIODES DE VULNÉRABILITÉ HUMAINE AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, EN LIEN AVEC LE DÉVELOPPEMENT DES PRINCIPAUX ORGANES .....	67

# Table des tableaux

TABLEAU N° 1 : RÉGLEMENTATION SUR LES VALEURS MAXIMALES DES PESTICIDES DANS L'EAU .....	37
TABLEAU N° 2 : CERTAINS EFFETS INDÉSIRABLES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS AVÉRÉS OU SUSPECTÉS .....	68

# Introduction

L'agriculture fait partie de notre environnement et existe depuis des milliers d'années. Les diverses méthodes agricoles à travers le monde ne sont pas identiques et tiennent compte en grande partie de l'environnement, du climat, de la situation géographique et de la biodiversité végétale présente.

Cependant, depuis le début du siècle dernier d'importantes mutations se sont produites, modifiant alors des pratiques agricoles ancestrales. La naissance du machinisme agricole, de l'activité semencière et de l'usage de pesticides pour répondre à une demande de production à haut rendement a favorisé le développement d'une agriculture de type industriel dont les trois caractéristiques majeures sont : (i) la reconstruction du paysage rural par le remembrement (arrachage des arbres et des haies) afin d'organiser de vastes superficies de terre, (ii) la mise en place d'un monopole sur le commerce des semences par les semenciers, (iii) l'usage de pesticides à grande échelle sur les surfaces agricoles.

Les méthodes utilisées pour l'épandage de ces produits favorisent les disséminations environnementales. C'est ainsi qu'en pleine période épidémique de Covid-19, une hypothèse récente suggère qu'il existe une corrélation entre « *l'incidence des cas d'infection virale et les concentrations de particules atmosphériques* » car ces dernières représentent un des vecteurs de particules chimiques (1). ATMO France, a d'ailleurs conclu qu'une exposition chronique à la pollution de l'air est un facteur aggravant des impacts sanitaires lors de la contagion par le Covid-19 » (2).

Par ailleurs, les nombreuses données épidémiologiques évoquent notamment la responsabilité de facteurs environnementaux d'origine anthropique, en particulier des perturbateurs endocriniens, quant à leur responsabilité sur l'augmentation de certaines pathologies de manière homogène sur la surface du globe (3).

Ce travail de thèse s'est ainsi intéressé à ces deux problématiques de santé contemporaines. La première partie présente l'évolution de l'agriculture en France : d'une agriculture traditionnelle vers une agriculture industrialisée. Puis la seconde partie présente la toxicologie et la réglementation des pesticides et des perturbateurs endocriniens, et discute des liens entre pesticides et perturbation endocrinienne.

**PARTIE I :**

**Contexte historique de l'agriculture en  
France**

# I. De la biodiversité à l'agriculture actuelle : chronologie de l'intervention de l'homme sur la nature

Au Néolithique, il y a 11 000 ans environ, les premières civilisations se nourrissent de chasse, de pêche et de cueillette puis apprennent au fil du temps à pratiquer l'élevage et cultiver la terre. L'être humain, comme tout être vivant, s'adapte à son milieu pour survivre.

Plusieurs « types » d'agriculture existent au Néolithique répartis sur l'ensemble du globe. En Europe, l'agriculture provient de l'un de ces foyers situés dans la région du Moyen-Orient, nommé croissant fertile (4). Bien plus tard, les civilisations grandissent et se fixent sur des territoires. Afin d'assurer une alimentation pérenne, l'homme doit alors réinventer la culture. À l'antiquité, Grecs et Romains initient les prémices du développement des sciences qui visent à la compréhension de l'agriculture et conduisent à l'apparition de l'agronomie. Plus tard, les techniques d'élevage et de cultures s'améliorent grâce au perfectionnement de l'outillage notamment, mais progressent lentement.

Aujourd'hui, l'agriculture « conventionnelle » établie par les institutions (4), s'est imposée dans l'histoire comme référente d'un modèle à suivre. L'accroissement des connaissances des sciences théoriques depuis les années 30, a poussé l'émergence d'un modèle agricole simplifié et largement standardisé aux quatre coins de la planète. Copie du modèle surproductif appliqué par le secteur de l'industrie, l'agriculture est sans doute, la profession ayant vécu le plus grand nombre de mutations au cours des soixante dernières années. Dans son expansion fulgurante, l'agriculture industrielle s'est affranchie du savoir transmis par mémoire d'Homme au fil des générations au profit d'une connaissance scientifique et technique beaucoup plus récente (4) (5).

Avant de comprendre les agissements de l'homme sur les sols et les plantes, il convient d'expliquer la croissance du végétal au naturel : ses besoins énergétiques et son environnement.

## A. Équilibre naturel du sol et des plantes

Depuis l'origine de la vie sur Terre, chaque organisme a su s'adapter et évoluer avec les ressources fournies par la nature. Dans le règne végétal et dans son état sauvage, la plante développe de nombreuses interactions avec son environnement. Elle répond à un subtil équilibre avec l'ensemble du biotope. Elle coopère de manière à tirer les ressources nécessaires dont elle a besoin pour s'épanouir favorablement (6). Selon Gabriel Krouk et Alain Gojon de l'Académie des sciences « *Pour faire face à ces conditions fluctuantes, les plantes disposent de systèmes d'adaptation très élaborés. En particulier, et contrairement aux animaux, elles sont capables de modifier profondément leur développement*

*postembryonnaire en fonction des conditions de ressources minérales dans le sol* » (7). Elles peuvent par exemple développer des racines et radicelles plus profondément ce qui leur permettent de puiser les ressources du sol (8). Le règne végétal est, de plus, soumis aux conditions géoclimatiques qui varient de façon importante en fonction des régions et des saisons.

La notion de biodiversité est un point essentiel à comprendre et à appréhender car l'humain fait partie intégrante des règnes qui la composent. La connaissance scientifique de chacun des systèmes, doit donc, être étudiée non pas isolément mais dans sa globalité.

## 1. Fabrication d'énergie : la photosynthèse

Qu'il s'agisse du règne animal ou végétal, la synthèse d'énergie pour tous les organismes vivants est indispensable pour assurer leur survie et leurs fonctions. Chez les végétaux, cette fonction passe entre autres par un mécanisme chimique nommé photosynthèse (figure n° 1).

Cette réaction aboutit à la formation d'oxygène (O<sub>2</sub>) et d'énergie sous forme de glucide (CH<sub>2</sub>O). La formation de ces produits est la réponse de la réduction du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) atmosphérique, et d'eau (H<sub>2</sub>O), en présence d'énergie lumineuse. En effet, cette réaction biochimique peut avoir lieu dans la plante grâce à la présence d'un pigment assimilateur de lumière : la chlorophylle.



Figure n° 1 : Mécanisme de la photosynthèse en équation (9)

## 2. Communication silencieuse avec un écosystème souterrain

Riche de sa biodiversité, le sol est loin d'être une matrice inerte. Il constitue une matière vivante qui regorge d'une impressionnante densité d'organismes dont on ignore encore la totale composition aujourd'hui (figure n° 2). En général, un gramme de sol abrite jusqu'à 1 milliard de bactéries, 1 à 3 mètres d'hyphes de champignons ou encore des protozoaires, des arthropodes, des nématodes et des oligochètes (8).

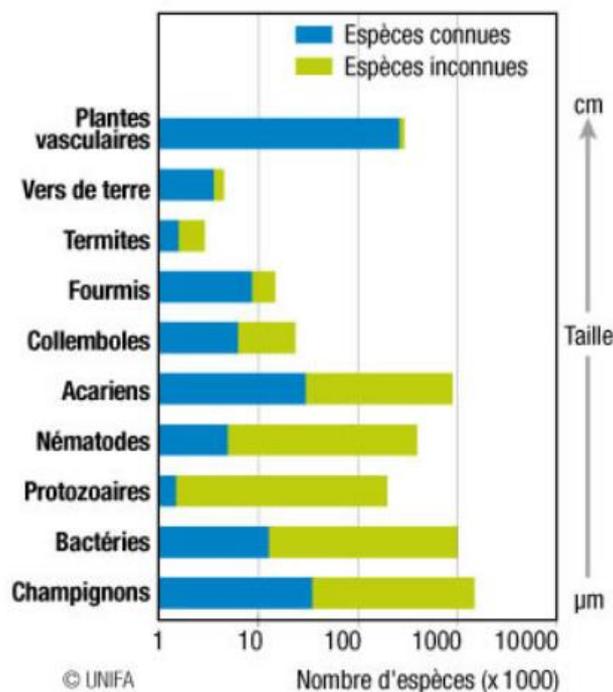


Figure n° 2 : Espèces connues et inconnues contenues dans le sol (8)

Ce biotope est essentiel puisque sa richesse contribue à l'obtention d'un sol de qualité riche en matière organique qui le rend particulièrement fertile. Il permet donc de créer un environnement favorable aux multiples échanges entre tous les organismes vivants de cet écosystème. En automne, la litière végétale formée par la sénescence programmée des feuilles de plantes caduques permet d'entamer le processus de décomposition engendré par l'action combinée de nombreux micro et macro-organismes du sol. La mise en route de cette dégradation forme l'humus. Source de fertilité des sols, il contribue à la remise à disposition d'éléments nutritifs recyclés par bon nombre de bactéries, qui pourront de nouveau être captés par la plante (10) (4).

« Parmi leurs fonctions ces microorganismes permettent de (8) :

- Broyer, réduire puis décomposer les résidus organiques
- Remuer le sol, le déplacer, associer la matière organique à l'argile (formation de complexes argilo-humiques participant à la pédogenèse)
- Favoriser la circulation de l'eau et de l'air (porosité du sol, galeries)
- Participer aux cycles bio-géo-chimiques des éléments ».

### a. La rhizosphère

La rhizosphère se définit comme : « une zone du sol voisine des racines des plantes, et où se concentrent les micro-organismes » (11). Le développement de ce cortège de microorganismes (nématodes, protozoaires, champignons, bactéries) autour des racines

est capital. Ils favorisent l'assimilation d'éléments nutritifs et assurent également un effet tampon vis-à-vis du pH du sol, de l'humidité et d'autres paramètres physico-chimiques. La plante a donc la capacité de pouvoir modifier son environnement par un éventail de processus : absorption de l'eau, d'éléments minéraux ou par l'exsudation de composés organiques (8).

### *b. Les symbioses : atouts majeurs pour limiter l'usage d'intrants*

La symbiose, basée sur le plan nutritionnel, est une association permettant à plusieurs organismes vivants l'apport de bénéfices mutuels.

#### 1) Symbioses mycorhiziennes

L'association entre le système racinaire des plantes et les mycorhizes formées par les racines de champignons en est un exemple. Certaines mycorhizes développent des hyphes qui « *démultiplient le volume de sol exploré pour y puiser l'eau et les éléments nutritifs les moins mobiles (...) que la plante n'aurait pu prélever seule* » (8).

Bien que l'attaque des racines par divers pathogènes du sol puisse survenir, les systèmes symbiotiques et la très grande diversité écologique souterraine, forment ainsi les atouts de protection naturels pour la plante.

#### 2) Symbioses rhizobium-légumineuses

Dès l'antiquité, on observe que la culture des légumineuses améliore et entretient la fertilité du sol (12). À la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, débutent des recherches sur la nutrition azotée des végétaux. Hellriegel et Wilfarth, scientifiques de l'époque, démontrent la fixation symbiotique de l'azote chez les légumineuses et la spécificité de cette fixation (13). En effet, les légumineuses (fabacées) donnent naissance à des nodosités sur leurs racines qui résultent de leurs associations avec des souches de rhizobium (bactéries présentes dans le sol). Ce rhizobium, grâce à son activité nitrogénase, à la capacité de fixer l'azote de l'air et de le rendre assimilable par la plante (azote ammoniacal) (12). Élément essentiel de la plante, l'azote est un excellent fertilisant, car il permet aux écosystèmes pauvres en azote d'être revégétalisés.

La connaissance des cycles physico-chimiques et biologiques des écosystèmes permet ainsi de favoriser les associations en agriculture qui offrent le plus de bénéfices. Prenons pour exemple celle entre légumineuses et céréales. Marie-Hélène Jeuffroy, chercheuse à l'INRA au Centre de Versailles-Grignon, explique les bénéfices de cette association (14) : « *Ce système permet de réduire l'utilisation d'herbicides, tout en réduisant les infestations de mauvaises herbes. En effet, les associations permettent de couvrir le sol plus efficacement et plus rapidement. On réduit aussi l'usage de fongicides, car chacune des espèces exerce un effet barrière vis-à-vis des spores des champignons pathogènes nuisibles sur l'autre*

*espèce. De plus, en présence de deux cultures, la dynamique d'évolution des maladies est plus lente ».*

Contrairement aux organismes autotrophes, l'organisme humain n'a pas l'aptitude à transformer l'énergie lumineuse en énergie assimilable. Il doit donc s'alimenter pour synthétiser sa propre énergie. Depuis le Néolithique, le principal but de l'agriculture est de produire de l'énergie assimilable par l'Homme à partir de ressources naturelles (1).

## B. L'agriculture traditionnelle

Née d'un savoir-faire ancestral et d'une transmission par mémoire d'Homme, l'agriculture d'avant-guerre s'inscrit dans le respect et la conservation du caractère typique de chaque terroir. Elle puise sa source des seules forces apportées de la main des hommes et des nombreux animaux de trait pour aboutir à l'autosuffisance de la ferme.

### 1. Schéma traditionnel de l'agriculture française

À l'État naturel, la croissance d'une culture dépend d'un système complexe composé de : l'air, du sol, de son hygrométrie et du végétal lui-même. Le paysan agit par les techniques appliquées, sur ce système en constante évolution. D'autres variables plus incertaines comme le climat et les organismes vivants (5) sont sources d'irrégularités de la récolte.

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, 42 % de la population française vit de l'agriculture (15) généralement répartie en une multitude de fermes familiales de petite et moyenne superficie. Les fermes traditionnelles d'avant-guerre reposent essentiellement sur un système de polyélevage-polyculture (16). Le monde agricole ne dispose que de peu de moyens et vit principalement en autarcie. Dans les fermes, plusieurs générations vivent ensemble et chacune d'entre-elles représente un vivier de main d'œuvre. En effet, avant l'avènement de la motorisation et de la sollicitation massive des ressources naturelles employés par les activités anthropiques, l'homme et l'animal constituent les premières forces de travail. En effet, la manipulation du matériel fermier nécessite, en particulier pour les travaux des champs, les animaux de trait pour leurs forces de traction (16).

On attribue aux plus âgés, les soins des bêtes ainsi que l'entretien de la ferme. Les enfants plus jeunes, sont également mis à contribution en dehors de l'école pour accompagner les animaux paître dans les prairies. En effet, les champs ne sont pas clôturés (grillage, fil électrique...) et nécessite la surveillance des animaux en pâture. Les troupeaux sont constitués de bêtes différentes dont les races sont adaptées au terroir. Les animaux tels que : poules, lapins ou cochons, servent de base alimentaire.

Dans ce schéma, chaque bien et chaque denrée sont utilisés afin de maximiser au mieux la productivité de la ferme et limiter les pertes. Les matières premières brutes ou transformées, issues de la ferme, sont consommées et permettent d'assurer à minima

l'auto-suffisance alimentaire familiale (16). Les surplus peuvent être vendus (16), et constituent ainsi une source de revenus.

Parallèlement, l'élevage produit l'amendement nécessaire afin d'apporter la matière organique utile à la fertilité des sols. Les récoltes céréalières servent à la fabrication de pain et de farine, le reste étant gardé pour les futures semences. Par ailleurs, l'échange des semences de ferme entre paysans aboutit à la création d'un modèle en réseau, véritable compagnonnage agricole permettant la contribution inconsciente du maintien et de la pérennité dans le renouvellement et l'évolution du vivant (17). Il s'agit d'un système intégré dans une économie circulaire (figure n° 3).

Ce schéma traditionnel crée ainsi des diversités culturelles et construit des spécificités territoriales et régionales articulées autour d'une économie locale.

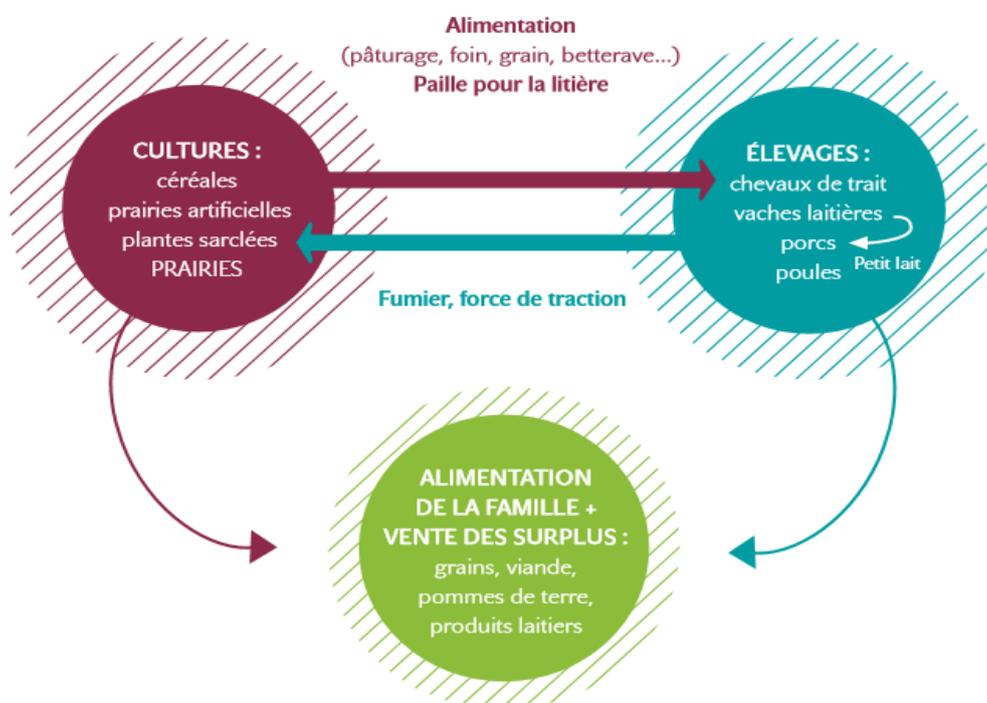


Figure n° 3 : Système de polyculture polyélevage au XX<sup>ème</sup> siècle (16)

Dans le modèle traditionnel, la fertilité des sols est pilotée par 3 principaux facteurs : la mise en jachère, l'utilisation de fumier et la rotation des cultures (16).

- La mise en jachère est une technique ancestrale permettant de reposer la terre et de ce fait, éviter l'épuisement des sols.
- Le fumier, issu des animaux de la ferme, apporte une base fertilisante par la matière organique qu'il contient.
- Le concept de rotation des cultures consiste soit, en la division des parcelles agricoles où chaque variété cultivée est déplacée régulièrement, soit de cultiver ces parcelles à différentes saisons, en y intégrant diverses variétés de plantes.

Ces procédés permettent d'éviter, l'attaque par maladies ou prédateurs, tout en maintenant un sol riche et fertile.

## 2. Le déclin de l'agriculture traditionnelle

Au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, aucune autre catégorie socio-professionnelle n'a vécu autant de mutations que l'agriculture.

La population française à la veille de la première Guerre Mondiale, est composée de 39,6 millions d'habitants, dont 38 % d'actifs agricoles (15). En 1914, le contingent de mobilisés est représenté dans sa grande majorité par des paysans (18). L'importante perte humaine favorise et accélère le développement du secteur industriel dans le pays pour permettre sa reconstruction.

Bien plus attractif par le salaire, la pénibilité et la journée de 8 heures promulguée en 1919, le secteur secondaire attire en masse les populations rurales. Ainsi, ce n'est pas moins de 500 000 actifs agricoles qui, entre 1921 et 1931, quittent le travail de la terre (19). Cette vague migratoire entraîne, par des sols délaissés, l'accroissement de la superficie des exploitations agricoles. Ainsi la superficie augmente de 38 % pour les exploitations comprises entre 10 et 20 hectares et 13,5 % pour celles entre 20 et 50 hectares (19). Bien que le machinisme agricole soit déjà bien implanté dans certains pays (Etats-Unis) cultivant un nombre d'hectares considérable, d'autres comme la France compte encore 1 tracteur pour 200 agriculteurs (20). Pour leurs grandes majorités, les actifs agricoles d'avant-guerre utilisent encore un modèle de culture par traction animale (15). Les prémices de la crise économique de 1930 empêchent l'investissement des paysans qui accusent alors un retard dans la mécanisation par rapport à leurs voisins anglo-saxons (21).

## C. L'agriculture « conventionnelle »

La fin de la Seconde Guerre mondiale marque un tournant dans l'agriculture française et européenne. L'agriculture traditionnelle se mécanise, nécessitant moins de main d'œuvre pour travailler de plus grandes surfaces. Jusqu'aux années 50, la France compte une majorité de fermes familiales de petite et moyenne superficie (figure n° 4) (22). En 1955, le nombre d'exploitations agricoles s'élève à 1,2 millions contre 680 000 en 1997 (22).

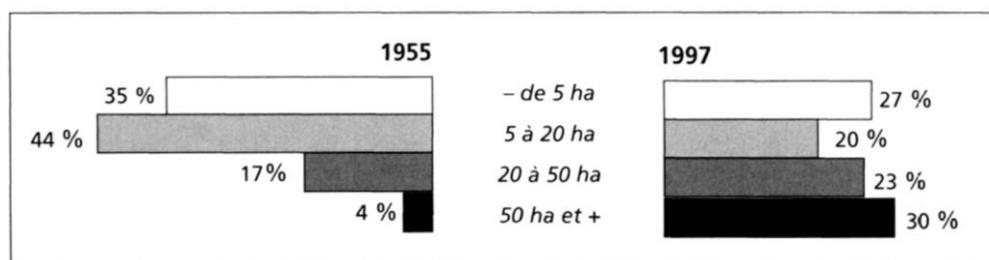


Figure n° 4 : Multiplication des exploitations de plus de 5 Ha (22)

On observe l'engagement d'une nette tendance à l'augmentation des surfaces exploitées, depuis les années 50, valable encore aujourd'hui (figure n° 5) (16). L'agrandissement des parcelles cultivées va de pair avec la diminution du nombre des chefs d'exploitation que l'on estime en moyenne à 3 % par an depuis la fin des années 50 (22) (16).

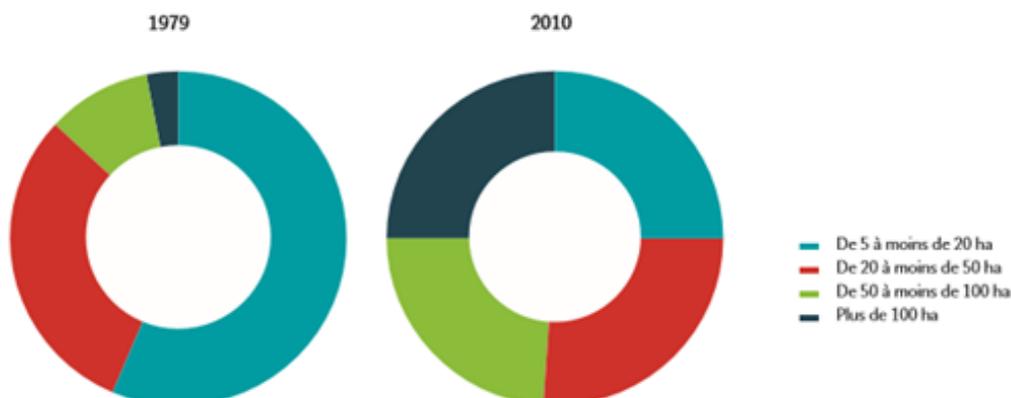


Figure n° 5 : Accroissement de la taille des exploitations (16)

L'important clivage observé dans l'agriculture d'après-guerre est la traduction de nouvelles politiques agricoles menées à cette époque (22).

### 1. L'agriculture conventionnelle : Un modèle subventionné

L'agriculture d'après-guerre s'appuie sur 3 grandes périodes politiques fortes pour reconstruire le pays et l'Europe : une politique nationale de reconstruction, l'aide financière apportée par les Etats-Unis et la politique agricole commune de l'Europe (PAC).

#### a. Politique nationale de reconstruction d'après-guerre

Au sortir de la Seconde Guerre mondiale, l'économie française est sévèrement impactée. Tout en cherchant à rattraper son retard sur le processus de mécanisation, l'État français ordonne la mise en place d'un plan élaboré, dans une perspective de reconstruction et de modernisation économique : Plan Monnet (1945-1952) (23).

Selon René Streiff « *Il importait de créer rapidement les conditions pour (...) assurer une indépendance économique de la nation. Il s'agissait en conséquence d'augmenter rapidement le niveau général de la production nationale (...) pour satisfaire les besoins de la consommation intérieure et pour dégager un volume d'exportations suffisant pour payer les importations* » (20).

Pour mettre son plan à exécution rapidement, l'État prévoit de remembrer 3,5 millions d'hectares de terres (24), d'augmenter la consommation d'engrais (20) (23) et de

mécaniser l'agriculture en investissant dans un parc de plusieurs centaines de milliers de tracteurs (23).

Pour répondre à ses besoins alimentaires dans un premier temps, et conquérir les marchés européens ensuite, le modèle d'une agriculture à grande échelle est retenu, nécessitant le remaniement des paysages. Pour cela, l'État fait appel aux IGREF (ingénieurs du génie rural des eaux et des forêts) pour permettre l'augmentation de sa production nationale. Ce corps d'ingénieurs agronomes initie le remembrement territorial qui transforme 4 à 5 millions d'hectares autrefois mobilisés pour alimenter les animaux de ferme (23), conduisant à la métamorphose de régions entières en de vastes plaines agricoles (16).

Dans sa course effrénée au modernisme, l'État, par l'intermédiaire du plan Monnet et du plan Marshall (décrit au paragraphe suivant) va alors donner l'impulsion nécessaire à l'industrie pour fournir à l'agriculture les engrais qu'il lui faut, en quantité suffisante, et à des coûts capables d'abaisser les prix de revient agricoles. La découverte d'engrais repose sur les études menées par des scientifiques à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. À cette époque, la connaissance scientifique et la réalisation de procédés à grande échelle se heurtent aux limites du progrès industriel (13).

#### 1) Le Plan Marshall : entre aide et américanisation

Les pays européens fragilisés économiquement par deux guerres successives se voient, en 1946, établir un contrat d'aide financière apporté par les Etats-Unis. Cette aide, connue sous le nom de plan Marshall, apporte le budget nécessaire à la reconstruction de l'Europe. En contrepartie, l'industrie américaine bien plus avancée et perfectionnée, y voit l'opportunité d'exporter ses machines agricoles et autres produits industriels sur le marché européen (23).

Le plan Marshall apparait comme le principal levier permettant à l'État français d'octroyer des subventions aux paysans dans l'optique de mécaniser leur ferme.

#### 2) La Politique Agricole Commune (PAC)

Les États initient la construction d'une Europe unie, en décidant de mesures fortes pour redynamiser certains secteurs comme le charbon, l'acier ou encore l'agriculture.

Cette Europe est ainsi constituée de : l'Allemagne, l'Italie, la France, la Belgique, le Luxembourg et les Pays-Bas (25).

Pour entrer dans l'ère moderne, on organise le secteur agricole sur les bases du modèle industriel.

Dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, les pays de l'Europe coopèrent pour maintenir la paix sur le continent et pour accompagner sa reconstruction. En 1952, 6 pays de l'Europe se regroupent pour créer la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (CECA) puis

la Communauté Économique Européenne (CEE) en 1957. À la suite de sa création, la PAC est lancée en 1962. À cette époque, l'Europe, toujours en reconstruction, a de faibles capacités de production. Elle est, de ce fait contrainte d'acheter et d'importer ses produits de premières nécessités sur les marchés internationaux, ces derniers ayant souvent des prix élevés (26).

En fixant la libre circulation des produits au sein de l'Europe, la PAC garantit des prix de vente aux agriculteurs européens et alourdit les prix des produits importés par une taxation. La création de ces nouvelles mesures incite les agriculteurs à produire toujours davantage avec la certitude de vendre leurs productions à un prix supérieur aux cours mondiaux (26). D'après Estelle Deléage, sociologue, la PAC « *prône l'avènement d'un modèle unique de production basé sur la survalorisation de la dimension technico-économique de l'activité agricole* » (27). Elle soutient ainsi l'intégration d'une agriculture où il faut investir pour produire (modernisation, culture à haut rendement). L'intensification de la production est permise par l'utilisation intensive d'engrais, de pesticides et par l'accroissement des surfaces exploitées.

Cette course effrénée vers le productivisme agricole se traduit par une augmentation exponentielle des rendements, accentuée par la PAC à partir de 1958. L'Europe stocke à ses frais les surplus de production pour les revendre ensuite. Les années 70 marquent un tournant pour la PAC. Surproductrice, le schéma économique de la PAC devient coûteux. La taxation sur les imports ne permet plus de couvrir la gestion des excédents de production (achat au prix garanti, stockage) (26). L'élargissement de l'Europe avec notamment l'entrée de la Grande-Bretagne en 1973 et l'augmentation de la contribution des pays à la PAC aboutissent en 1984 sur une remise en cause de ce modèle économique. La réforme établit des quotas pour lesquels le prix reste garanti et incite par une prime à la mise en jachère des sols (28).

Les années 2000 sont ponctuées par de nouvelles réformes de la PAC. Elle inscrit dans ses lignes directrices l'objectif de développement rural comme second pilier par opposition aux aides aux agriculteurs (premier pilier) en permettant d'accompagner la modernisation des exploitations (28).

## 2. Structure et réglementation de l'industrie semencière

Après la Seconde Guerre mondiale, la filière agricole se voit fortement bouleversée par de nombreux changements. Poussée par l'impulsion de l'État pour un enjeu de taille, l'agriculture doit permettre d'augmenter et sécuriser rapidement la production nationale. Dans ce contexte, la question de l'efficacité et de la productivité des variétés est remise en cause.

Inspirées du modèle industriel, se dessinent les bases d'une nouvelle agriculture en une structure dont l'encadrement strict érige un tout nouveau système : la production

semencière. La filière s'organise de façon à optimiser les rendements. À la tête de cette organisation, les chercheurs agronomes œuvrent pour l'innovation de nouvelles variétés (17). Les multiplicateurs assurent la production des semences et se chargent de leurs distributions par le biais des coopératives. Dans cette organisation, l'agriculteur devient alors un simple utilisateur ou consommateur de semences.

Afin de contrôler le système en place et privatiser l'activité semencière, deux moyens existent : la voie biologique et la voie légale.

#### *a. La voie biologique*

Elle consiste en l'utilisation de la voie agronomique pour mettre au point des hybrides plus vigoureux, par autofécondation. La plante hybride obtenue en plusieurs générations d'individus est « stérile », la récolte sera donc non exploitable. Il y a donc impossibilité d'utiliser cette voie pour certaines espèces (29).

#### *b. La voie légale*

Elle est la voie empruntée lorsque la voie biologique ne peut être appliquée. Elle se fait par l'intermédiaire de brevets ou de Certificat d'Obtention Végétal (COV). C'est en 1961 que l'Union internationale pour la protection des obtentions végétales (UPOV) est créée à l'initiative de la France. Cette convention vise en la création d'un cadre légal permettant une protection juridique au droit de propriété intellectuelle du sélectionneur (30).

Pour être enregistrées au catalogue, les variétés sélectionnées doivent répondre à deux critères : la VAT (Valeur Agronomique, Technologique) et la DHS (Distinction, Homogénéité, Stabilité).

Le premier fait référence à la capacité de production. En effet l'intervention étatique dans cette organisation polarise l'innovation vers de nouvelles « variétés modernes » à hautes performances, sélectionnées pour valoriser de haut niveau d'intrants.

Le second exige une distinction génétique, c'est-à-dire qu'une variété doit avoir un patrimoine génétique propre c'est-à-dire une pureté génétique qui la distingue des autres. De plus, les variétés doivent toutes répondre obligatoirement aux mêmes critères, on parle ici d'homogénéité génétique. Par ailleurs, la stabilité est un caractère essentiel et exigé, à savoir que le patrimoine génétique de la variété sélectionnée doit être figé, c'est-à-dire que l'individu ne doit pas évoluer dans le temps et l'espace. Comme l'énonce P. Jonard collaborateur de Jean Bustarret : « *l'avantage de la variété stable est la possibilité d'en fixer théoriquement une fois pour toutes les réactions au milieu, aux techniques culturales et, par voie de conséquences d'en obtenir le rendement maximum* » (24).

La très grande pureté génétique de ces nouvelles variétés, leur confère un caractère plus prédictible dans le temps (31) (17). En 1964, Robert Mayers, écrit en parlant d'agriculture : « (...) *Il faut notamment qu'elle soit capable de prévoir sans erreur, le tonnage et la qualité*

*de ses productions. Elle doit être soustraite dans toute mesure du possible aux aléas que les variations imprévisibles du milieu font peser sur elle » (31).*

En effet, le patrimoine génétique est façonné de telle sorte que les variétés révèlent leur meilleur potentiel agronomique dans les conditions précises d'agrochimie. Le but étant d'optimiser, simplifier et standardiser de façon à créer des variétés « type » utilisable sur des aires de cultures élargies et pour toutes régions (17).

L'une des causes de l'appropriation des plantes cultivées réside dans la mise en place progressive de différents droits de propriété intellectuelle (DPI) sous forme de brevet ou de Certificat d'Obtention Végétale (COV). Ces DPI nient en pratique les droits des paysans à conserver, à réutiliser et à échanger leurs semences (17). Elles garantissent ce monopole aux semenciers. Déjà en juin 1949, un décret était promulgué afin d'empêcher tout agriculteur de s'échanger, vendre une semence si cette dernière n'est pas inscrite au catalogue. Ils pouvaient toutefois, se servir de leurs semences dans « l'enceinte de la ferme » (17). Peu à peu, c'est une branche du métier de paysan que l'on voit disparaître.

En France, la situation des semences de fermes a évolué depuis la loi du 8 décembre 2011 et se rapproche du régime européen. Les semences de fermes sont donc interdites lorsqu'elles sont issues de variétés protégées par un droit de propriété intellectuelle sauf pour 34 espèces où elles sont autorisées sous condition de rémunérer l'obteneur (32) (20).

## D. Tendances actuelles en France

On peut lire sur le site de l'Union pour la protection des obtentions végétales (UPOV) : « *Les obtentions végétales, dont les caractéristiques ont un rendement plus élevé, une meilleure qualité et une plus grande résistance aux parasites et aux maladies, sont un élément clé pour l'amélioration de la productivité et de la qualité du produit en agriculture, (...) tout en épargnant autant que possible l'environnement. Il est nécessaire de combiner un grand nombre d'intrants à ces variétés afin de tirer pleinement parti de leur potentiel » (33).*

La volonté de standardiser et d'aligner le vivant dans une logique industrielle aboutit aujourd'hui aux questionnements des conséquences de ces pratiques agricoles sur l'évolution du vivant, de la biodiversité et de la santé.

Selon Jean-Marc Meynard, agronome spécialiste de la conception de systèmes de culture innovants à l'INRA : « *En grande culture (...), il y a eu depuis les années soixante une intensification et une spécialisation sur les espèces les plus rentables, (...) au détriment des autres espèces, et en particulier des légumineuses (...) avec un raccourcissement des rotations. Cette évolution favorise les adventices et les pathogènes et accroît la dépendance aux pesticides ».* En effet, l'agriculture française s'inscrit depuis plusieurs décennies dans un système massivement dépendant des pesticides. Cette systématisation

à l'utilisation de pesticides s'est traduite par une disparition alarmante de la micro et macrofaune et de la détérioration de la qualité des sols appauvris en matière organique (34).

Concernant les pesticides, les préoccupations croissantes de l'impact environnemental et sur la santé humaine posent de plus en plus question. Le comité de la prévention et de la précaution du Ministère de la Transition écologique a d'ailleurs considéré la présomption de risques pour la santé humaine suffisamment sérieuse pour justifier l'application du principe de précaution dans son rapport remis en 2002 sur les « *risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires* » (35) (36).

Aujourd'hui, en France 90 % des utilisations de pesticides concernent le monde agricole (37). En effet, la standardisation et la simplification du patrimoine génétique des nouvelles variétés de semences à des fins de production à haut rendement rendent les espèces plus vulnérables, et de fait bien plus exigeantes en intrants (17). L'accroissement des usages de pesticides place la France comme le 4<sup>ème</sup> pays consommateur de produits phytopharmaceutiques au niveau mondial et le 1<sup>er</sup> pays européen devant l'Allemagne et l'Italie (38)

## 1. Mise en place du plan ECOPHYTO I

Face à une demande citoyenne croissante, afin de préserver la santé de la population et de la biodiversité, l'état et les pouvoirs publics, en accord avec le Grenelle de l'environnement ont initié un plan de réduction à l'utilisation des pesticides appelé plan « ECOPHYTO » (39). L'Europe et la France ont engagé ce processus de réduction en 2008. Il visait à réduire de 50 % l'utilisation des pesticides dans un délai de 10 ans et la sortie du glyphosate en 2020. Il s'inscrit d'ailleurs dans la directive européenne 2009/128/CE (40).

## 2. État des lieux depuis ECOPHYTO I

Avec un peu moins de 29 millions d'hectares, la France est le 1<sup>er</sup> pays européen de productions agricoles (16). Selon le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), ce sont 75 287 tonnes de produits phytosanitaires qui auraient été vendues pour la seule année 2014 (41).

Selon le Commissariat général au développement durable (CGDD), en 2017, la quantité totale de substances actives vendue en France s'élève à 71 200 tonnes (42), contre 85 900 tonnes en 2018 (43). De plus, 20 % du total vendu en 2017 concerne des substances potentiellement préoccupantes pour la santé humaine (42) contre 22 % pour l'année 2018 (43).

Afin de souligner les tendances à long terme et éviter les fluctuations, une moyenne est calculée sur 3 années (figure n° 6). C'est ainsi qu'entre la période 2009-2010-2011 et 2016-2017-2018 la quantité en substances actives a augmenté de 22 % (43)

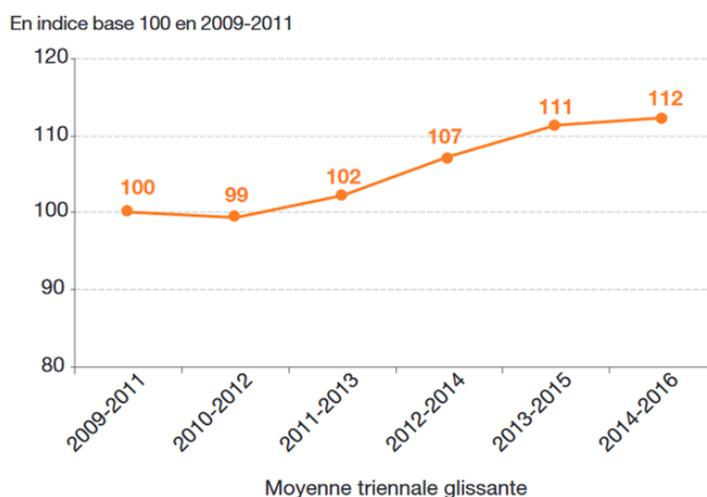


Figure n° 6 : Évolution du nombre de doses unités de produits phytosanitaires à usage agricole (44)

Entre 2009 et 2018, les ventes d'insecticides ont progressé de 41 %, celles des fongicides ont été multipliées par 3,5, quant aux herbicides, les ventes ont augmenté de 23 % (figure n° 7). Seuls les nématicides et rodenticides ont diminué de 16 % (43). Parallèlement, les terres arables et cultures permanentes ont augmenté de 0.4 % (42), les Surface Agricole Utiles (SAU) ont diminué de 1 % (43).

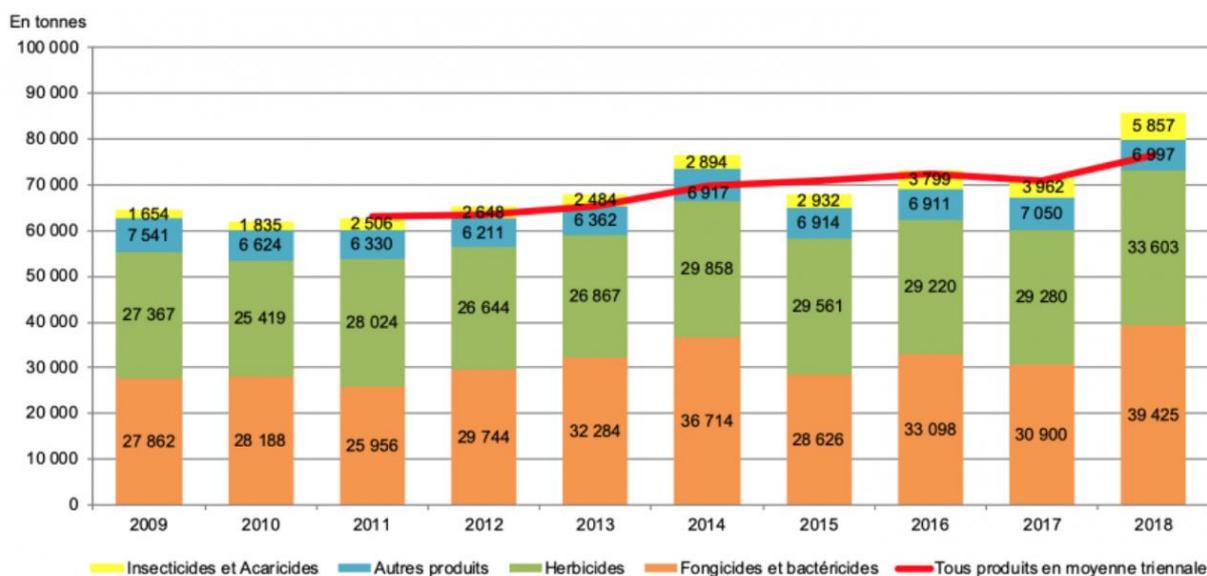


Figure n° 7 : Évolution des ventes de substances actives par type d'usage (43)

Le dossier AGRESTE n° 21 de juillet 2014 apporte des informations sur les usages des pesticides en France selon la classe.

### *a. Usages des herbicides (45)*

96 %, c'est le pourcentage de surfaces agricoles traitées en France par les herbicides quel que soit le type de cultures ou régions. Les IFT (indice fréquence de traitement) décroissent du Nord au Sud pour l'ensemble des grandes cultures agricoles. Les régions plus au nord ont une part plus importante de surfaces traitées (figure n° 8). Même si l'emploi d'herbicides est quasi systématique, le désherbage mécanique se pratique encore sur 7 % des surfaces, notamment pour les cultures où les rangs de semis sont suffisamment éloignés pour rendre possible le passage d'outils agricoles.

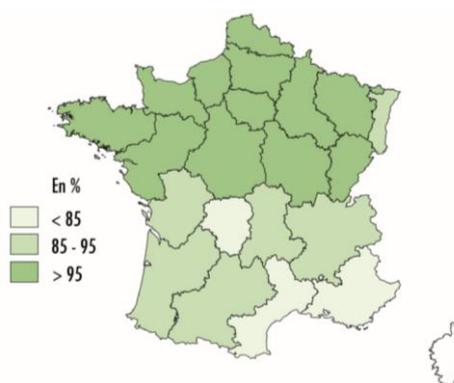


Figure n° 8 : Part de surface en grandes cultures traitée par herbicide (45)

### *b. Usages des fongicides (45)*

L'application de fongicides se pratique sur les deux tiers des surfaces agricoles en 2011 (figure n° 9). Cette pratique est elle-aussi dépendante du type de cultures et de régions. Par exemple, la pomme de terre cultivée dans les régions nord de la France se voit appliquer 12,7 traitements fongicides par an (45).

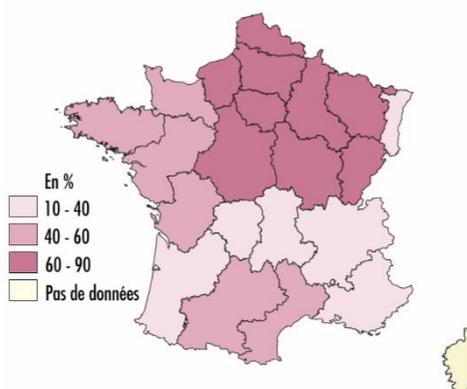


Figure n° 9 : Part de surface en grandes cultures traitée par fongicide (48)

### c. Usage des insecticides (45)

Un tiers des surfaces agricoles reçoivent pour l'année 2011 des traitements insecticides (figure n° 10). Tout comme pour les fongicides, l'application de ce type de traitements est très dépendante de la culture et la région (45).

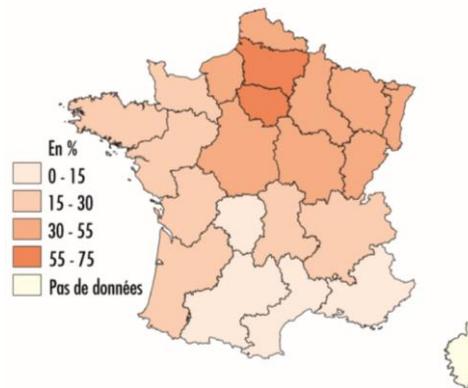


Figure n° 10 : part de surface en grandes cultures traitée par insecticide (45)

### d. Usages des traitements sur semences

Sur les surfaces agricoles de grandes cultures, les semences sont très largement traitées. En 2011, c'est 93 % d'entre elles qui le sont (figure n° 11). De manière générale, pour un tiers des surfaces l'agriculteur n'a pas connaissance des traitements appliqués sur ses semences (45).

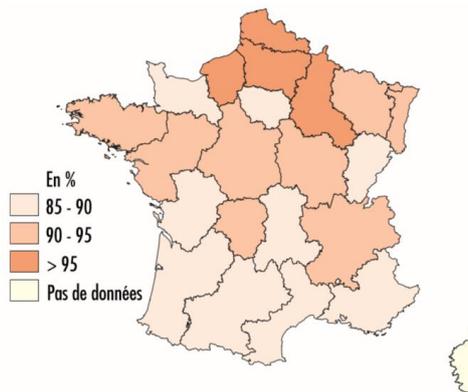


Figure n° 11 : Part de surface en grandes cultures implantée avec des semences traitées (45)

### *e. Usages de régulateurs de croissance (45)*

Les cultures sont très sensibles aux conditions climatiques, ainsi lors d'intempérie, certaines variétés vont verser, c'est-à-dire que leur tige se retrouve couchée sur le sol. Pour cela, en agriculture, on utilise les régulateurs de croissances qui permettent de limiter la croissance des tiges et d'ancrer les racines plus profondément dans le sol. Ces régulateurs de croissances sont utilisés pour plus d'un quart des surfaces agricoles.

### 3. Mise en place du plan ECOPHYTO II

Depuis l'initiative du gouvernement français à vouloir réduire de 50 % l'usage de pesticides et sortir du glyphosate en 2020, force est de constater que les objectifs n'ont pas été atteints. On a pu observer, au contraire, une augmentation de 5 % de la consommation de pesticides entre 2009 et 2013 (46).

Concernant le glyphosate, cet herbicide est la 2<sup>ème</sup> substance active la plus utilisée en France derrière le soufre. Elle correspond à 12 % du total des ventes avec 8800 tonnes utilisées par la France en 2017 (42) contre 9700 en 2018 (47).

Après l'échec du plan ECOPHYTO I comme l'atteste les chiffres, le gouvernement a annoncé le plan ECOPHYTO II et réaffirmé son ambition de réduire l'usage des pesticides afin d'entrer dans une agriculture raisonnée (46). Cette continuité au plan ECOPHYTO I s'inscrit toujours en une réponse à la directive Européenne 2009/128/CE (40). À la différence du premier, ECOPHYTO II est conçu pour se dérouler en deux temps. Tout d'abord une réduction de 25 % de l'usage de pesticides d'ici à 2020 pour les principaux usages, puis dans un second temps cette réduction sera portée 50 % en 2025 (40).

Selon Jean-Marc Meynard « *Il n'y a pas d'obstacles d'ordre technique à la réalisation de cet objectif, mais il nécessite de changer profondément les systèmes de culture, en particulier en diversifiant les rotations et en introduisant de nouvelles cultures. Même s'il est sans doute peu réaliste à l'horizon 2025* » (46).

## II. Classification des pesticides

### A. Définition du terme « pesticides »

Le terme « pesticide » est un mot employé dans le langage commun, mais qui, dérive en fait d'un mot anglais composé de *pest* « *insecte ou plante nuisible, parasite* », et de *-cide* « *frapper, abattre, tuer* » (48). Le dictionnaire Larousse définit le mot pesticide comme suit : « *Se dit d'un produit chimique destiné à lutter contre les parasites animaux et végétaux nuisibles aux cultures et produits récoltés* » (49).

Le Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides de la Food and Agriculture Organisation des Nations Unies, définit le terme « pesticide » comme : « *toute substance ou association de substances, ou micro-organismes y compris les virus, destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, les ravageurs nuisibles, les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et les autres endo- ou ectoparasites. Le terme inclut les substances destinées à être utilisées comme régulateur de croissance d'insectes ou de plantes, comme défoliant, comme agent de dessiccation, comme agent d'éclaircissage des fruits ou pour empêcher la chute prématurée de ceux-ci, ainsi que les substances appliquées sur les cultures, avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport. Ce terme inclut aussi les produits synergistes et détoxifiants des pesticides quand ils sont essentiels pour obtenir une prestation satisfaisante du pesticide* » (50).

## B. Définitions selon le règlement européen CE n° 1107/2009

### 1. Produits phytopharmaceutiques

« L'entrée en vigueur le 14 juin 2011, du règlement européen (CE) n° 1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, succède à la directive 91/414/CEE, (précédent texte de référence en application en France depuis 1993).

Il définit les produits phytopharmaceutiques comme les produits, sous la forme dans laquelle ils sont livrés à l'utilisateur, composés de substances actives, phytoprotecteurs ou synergistes, ou en contenant, et destinés à l'un des usages suivants :

- Protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci, à l'exception des produits censés être utilisés principalement pour des raisons d'hygiène plutôt que pour la protection des végétaux ou des produits végétaux ;
- Exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, telles les substances, autres que les substances nutritives, exerçant une action sur leur croissance ;
- Assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que ces substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions communautaires particulières concernant les agents conservateurs ;

- Détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux ;
- Freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux.

Le présent règlement s'applique aux substances, y compris les microorganismes, dénommées « substances actives », exerçant une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux » (51).

## 2. Résidus de produits pharmaceutiques

Ils correspondent à une ou plusieurs substances présentes dans ou sur les végétaux ou produits d'origine végétale, des produits comestibles d'origine animale ou ailleurs dans l'environnement, et constituant le reliquat de l'emploi d'un produit phytopharmaceutique y compris leurs métabolites et produits issus de la dégradation (52).

## 3. Préparations

Les mélanges ou solutions composés de deux ou plusieurs substances destinés à être utilisés comme produits phytopharmaceutiques ou adjuvants (52).

## 4. Organismes nuisibles

Les ennemis des végétaux appartenant au règne animal ou végétal ainsi que les virus, les bactéries et les mycoplasmes ou autres agents pathogènes (52).

# C. Classifications

En 2005, un peu moins de 500 substances actives appartiennent à des familles chimiques différentes et étaient disponibles sur le marché (35). En 2012, 309 substances actives auraient été autorisées selon le rapport INSERM 2013. Au total depuis la Seconde Guerre mondiale, pas moins de 1000 substances actives ont été autorisées sur le marché (53).

Par leur nombre et l'extrême hétérogénéité de substances actives présentes sur le marché mondial, il est très difficile à l'heure actuelle de définir un consensus universel quant à la classification des pesticides. En effet, les substances actives peuvent être classées de différentes façons, en fonction de leurs cibles d'action, de leurs caractéristiques physico-chimiques, de leurs modes d'action, de leurs rémanences après épandage ou encore de leurs mécanismes toxiques (53). Du fait de leurs extrêmes diversités, une même

molécule peut ainsi appartenir à une ou deux de ces catégories en fonction de ses différentes caractéristiques toxicologiques ou son caractère physico-chimique.

## 1. Classification en fonction de la cible d'action.

Classiquement les pesticides sont classés en fonction de leurs cibles d'action, on distingue ainsi 3 grands groupes :

- Les herbicides
- Les fongicides
- Les insecticides

A ces trois groupes vont s'ajouter tous les produits qui visent à lutter contre la micro et macrofaune, tels que les acaricides, taupicides (contre les taupes), nématocides (contre les vers), rodenticides (contre les rongeurs), anti-oiseaux... (53).

### *a. Les herbicides*

Ils représentent 34 % de la masse totale en substance active vendue en 2004 selon l'INRA (35) contre 42 % en 2018 (43). Les herbicides sont destinés à lutter contre les adventices, faisant concurrence à la plante cultivée. Certains sont très sélectifs d'un végétal donné, d'autres ont un spectre d'action plus large. Leurs mécanismes d'action sont divers et variés. Ils peuvent agir par action systémique via l'absorption de la substance par les racines ou les parties aériennes des plantes. Certains peuvent agir sur la respiration cellulaire, d'autres, sur la croissance du végétal en affectant sa régulation hormonale (phytohormones de synthèse). D'autres encore, agiront en perturbant la cascade de photosynthèse chlorophyllienne (chlorotriazines) ou en bloquant la synthèse d'acides aminés aromatiques ou des lipides, c'est le cas du glyphosate (54) (55).

### *b. Les fongicides*

Ils sont largement utilisés dans le monde agricole, en effet ils représentent à eux seuls environ 50 % de la masse totale en substance active vendue en 2004 (35) et 2018 (43). Cette classe de pesticides est active aussi bien sur les mycètes, responsables de maladies cryptogamiques, que sur les bactéries, virus et mycoplasmes. Ils agissent notamment sur les fonctions vitales (respiration cellulaire ; synthèse d'acides nucléiques ; élaboration des parois membranaires) du bio-agresseur. On peut là encore distinguer deux catégories de fongicide en fonction de leurs sites d'action : fongicide « unisite » ils font souvent l'objet de résistance et les fongicides « multisite » (55). Leurs usages sont particulièrement importants puisqu'on les utilise aussi bien sur les semences, les sols, les cultures et les denrées en stockage.

### *c. Les insecticides*

Ils représentent 3 % du total vendu en 2004 (35) contre 7 % en 2018<sup>1</sup> (43). Cette classe de pesticides est dirigée contre les insectes et certaines maladies qu'ils véhiculent (56). Ils ont une action neurotoxique pour la plupart et sont conçus pour être de véritables poisons du système nerveux en agissant sur la transmission de l'influx nerveux (55).

## 2. Classification en fonction de la structure chimique

### *a. Organochlorés*

Ce sont des dérivés chlorés d'hydrocarbures polycycliques et aromatiques. La stabilité moléculaire de ce groupe est particulièrement importante et leur confère une très grande rémanence dans l'environnement. Le sol, les végétaux, et l'eau se retrouvent ainsi contaminés du fait d'une biodégradabilité extrêmement lente. Certains ont une demi-vie dépassant dix ans. Cette dernière propriété leur confère, en France le statut de Polluants Organiques Persistants (POPs). Les organismes vivants se trouvent eux aussi victimes de cette contamination par bioaccumulation et biomagnification le long des chaînes alimentaires. En effet, la lipophilie, très marquée des organochlorés, entraîne leur stockage dans le tissu adipeux, le foie et le système nerveux (54). Les organochlorés sont de plus, semi-volatils et se déplacent sur de très longues distances par les grands courants atmosphériques notamment des zones les plus chaudes vers les zones les plus froides où ils pourront s'y déposer (57). Ces pesticides ne sont plus autorisés en France.

### *b. Organophosphorés*

Synthétisés au début des années 70, les organophosphorés ont remplacé l'utilisation des organochlorés trop persistants dans l'environnement et les organismes vivants. Peu volatils et très lipophiles, ils agissent par deux activités principales : endothérapie, véhiculée par la sève, il diffuse ainsi dans toute la plante ou exothérapie par contact ou par inhalation (54) (55).

### *c. Pyréthrinoïdes de synthèse*

Extrait du pyrèthre (*Chrysanthemum Cinerariaefolium*), ce sont des analogues de synthèse d'alkaloïdes naturels. Introduite dans les années 60, cette classe chimique de pesticides a vu accroître le nombre de nouvelles molécules. Ils sont très lipophiles, et très peu volatils (55).

---

<sup>1</sup> Voir figure n° 7 page 25

#### *d. Néonicotinoïdes*

Ce sont des insecticides pour grandes cultures introduits dans les années 90. Ils ont une action systémique et sont, de fait, véhiculés dans toute la plante. Ils sont retrouvés également dans le nectar et le pollen (58).

## **Partie II :**

# **Pesticides, perturbateurs endocriniens : Contamination, Toxicologie et Règlementation.**

# I. Contaminations environnementales et humaines par les pesticides

La partie I a montré l'essor de l'agriculture industrielle particulièrement utilisatrice en intrants, et d'usage largement répandu sur la planète. Elle est la principale cause de la présence de pesticides dans l'environnement avec 90 % des achats de pesticides utilisés (59). L'application des pesticides est très dépendante du type de cultures traitées et de la substance elle-même. Le rapport d'expertise mené par l'INRA et le CEMAGREF en 2005 estime entre 10 et 70 % les pertes en pesticides lors des épandages (35). L'ATMO Nouvelle-Aquitaine évoque des pertes entre 70 et 80 % en début de végétation et entre 40 à 50 % en période de pleine végétation (60). Selon François Chiron maître de conférences à AgroParisTech, ce sont : "*Seulement 0,3 % des pesticides qui atteignent leur cible. Tout le reste se retrouve dans l'air, la terre et les milieux aquatiques*" (61).

Qu'il s'agisse de l'air, l'eau ou du sol, tous les compartiments de l'environnement se trouvent contaminés par ces produits.

Néanmoins, l'exposition à ces substances varie considérablement, car elle dépend de multiples facteurs comme les lieux de vie, de travail mais également des habitudes individuelles. L'eau et l'alimentation représentent les deux sources majeures d'exposition en population générale (53). L'exposition par contact cutanée est une voie complémentaire aux deux autres, et concerne certaines professions pouvant se contaminer via la manipulation de ces produits (62), mais concerne aussi la population générale par contacts accidentels. La pollution environnementale, liée à l'utilisation massive de pesticides, présente un potentiel toxique pour tous les organismes qu'ils ne ciblent pas. Elle conduit ainsi à une contamination plausible pour la faune et les individus à un éventail de substances agissant par le biais de diverses voies d'expositions.

## A. Contamination de l'environnement

### 1. Contamination des eaux

#### *a. Contamination des eaux environnementales*

Face à la détérioration de la qualité des eaux de surface et des eaux souterraines sur le territoire européen, la communauté européenne a mis en place en 2000 une Directive Cadre Eau (DCE) dans l'objectif de parvenir au bon état des masses d'eau sur le territoire européen d'ici 2015, avec toutefois des possibilités de reports d'échéances (63) ou d'objectifs moins stricts, sous réserve de leurs justifications (64). La France a transposé la Directive Cadre sur l'Eau dans sa législation par la loi n° 2004-338 du 21 avril 2004 portant transposition de la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du

23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.

La Directive Cadre sur l'Eau fixe des objectifs et des méthodes pour atteindre le bon état des eaux. L'évaluation de l'état des masses d'eau prend en compte des paramètres différents (biologiques, chimiques ou quantitatifs) suivant qu'ils s'agissent d'eaux de surface (douces, saumâtres ou salées) ou d'eaux souterraines.

L'état d'une eau de surface est défini en évaluant :

- D'une part son état écologique déterminé à l'aide d'éléments de qualité biologique (espèces végétales et animales), hydromorphologique et physico-chimique, appréciée par des indicateurs (par exemple les indices invertébrés ou poisson en cours d'eau).
- D'autre part son état chimique, déterminé au regard du respect des normes de qualité environnementale sur 45 substances définies comme prioritaires dans la directive 2013/39/UE du 12 août 2013. Ces substances appartiennent aux métaux, pesticides, polluants industriels et certains sous-produits de dégradation et métabolites.

#### *b. Réglementation des eaux destinées à la consommation humaine*

L'eau potable est produite à partir d'eaux naturelles, souterraines ou de surface, après divers traitements les rendant aptes à être consommées.

La réglementation de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (à l'exclusion des eaux minérales naturelles) est décrite dans la directive européenne 98/83/CE du 3 novembre 1998 et dans le code de la santé publique décret n° 2001-1220 du 20/12/01 (65). L'organisation et la gestion du contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine sont placées sous la responsabilité des Agences Régionales de Santé (ARS) (66). Les analyses sont effectuées par des laboratoires agréés par le Ministère chargé de la Santé. Ces laboratoires doivent satisfaire à certaines conditions techniques et administratives selon l'arrêté du 5 juillet 2016 modifié et principalement être accrédités selon la norme NF EN ISO/IEC 17025 par une instance reconnue pour les paramètres mesurés (66).

La réglementation s'appuie notamment sur l'Arrêté modifié du 11/01/07 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique :

- **Les limites de qualité**, concernent les paramètres susceptibles de produire des effets immédiats ou à plus ou moins long terme sur la santé du consommateur.

Ce sont des valeurs à ne pas dépasser. Pour les substances chimiques concernées, les limites de qualité sont calculées à partir des valeurs toxicologiques de référence<sup>2</sup>. Le cas de la limite de qualité pour les pesticides est discuté Partie II, paragraphe II-D-3.

- **Les références de qualité** concernent les paramètres qui peuvent être des indicateurs de la présence d'autres substances dans la ressource à des concentrations élevées et/ou un dysfonctionnement des installations de traitement.

Le code de la santé publique par l'arrêté du 11/01/2007 modifié fixe la fréquence des contrôles et le contenu des analyses types et situe 2 niveaux de contrôle pour les pesticides à l'annexe I, tableau B « Paramètres chimiques » (molécules mères, sous-produits de dégradation et métabolites) (Tableau n° 1) (65) (67) :

- **Pour les eaux brutes** utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine, la limite de qualité pour leur teneur en pesticides ne peut dépasser 2 µg/L d'eau par substance individualisée et 5 µg/L pour le « Total Pesticides » (prélèvement au niveau des captages).
- **Pour les eaux destinées à la consommation humaine**, la limite de qualité est fixée à 0,1 µg/L pour la concentration de chaque substance individualisée et 0,5 µg/L pour le « Total pesticides » (prélèvement après traitement et avant mise en distribution).

Tableau n° 1 : Réglementation sur les valeurs maximales des pesticides dans l'eau (62)

Pour	Dans les ressources en eau	Au robinet du consommateur
chaque pesticide	2 µg/L	0,10 µg/L 0,03 µg/L : pour l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachloroépoxyde
la totalité des substances	5 µg/L	0,50 µg/L

Selon la directive européenne 98/83/CE du 3 novembre 1998 (note 6, page 17) : « *Seuls les pesticides dont la présence dans une distribution donnée est probable doivent être contrôlés* ». La liste des molécules à rechercher est établie par les Agences Régionales de Santé, au niveau départemental et interdépartemental et prend en compte les molécules utilisées par les pratiques agricoles locales, ainsi que leurs produits de dégradations (66).

<sup>2</sup> Voir paragraphe sur les Valeurs Toxicologique de Référence page 72

Le paramètre intitulé « Total pesticides » correspond à la « totalité des substances » (Tableau n° 1) et est calculé par la somme de tous les pesticides qui sont individualisés, détectés et quantifiés lors de l'analyse, selon la liste des molécules établie par l'Agence Régionale de Santé en charge du contrôle et qui peut être différente selon le lieu. Il s'agit donc de doser chaque substance individuellement et de faire la somme de toutes les concentrations ainsi quantifiées. En effet, il n'existe pas de méthode analytique permettant de doser globalement une somme de pesticides dans un échantillon d'eau (66).

Les caractéristiques de performance des méthodes d'analyses des eaux destinées à la consommation humaine et des eaux brutes utilisées pour la production de ces eaux sont précisées dans l'arrêté ministériel du 19 octobre 2017.

Les méthodes analytiques utilisées pour doser les pesticides dans les laboratoires agréés peuvent avoir plusieurs origines : soit des méthodes normalisées<sup>3</sup> françaises AFNOR (NF) ou internationales (ISO), soit des méthodes particulières mises au point par les laboratoires agréés et validées selon les exigences de la norme NF T90-210 (66).

### *c. Contamination par les pesticides des eaux de surface et des eaux souterraines*

L'eau fait partie du patrimoine de la nation depuis la loi sur l'eau de 1992. Son utilisation et sa protection sont d'intérêt général (68). Bien que les usages collectifs représentent une part non négligeable à la contamination de tous les milieux de l'environnement, l'agriculture y contribue en grande majorité selon l'expertise de l'INRA-CEMAGREF (35). Divers réseaux de surveillance de qualité de l'eau existent en France et permettent la transmission des données de mesures et d'observations relatives à la contamination des eaux sur le territoire. La situation est présentée en France pour l'année 2012, en figure n° 12 pour les eaux de surface, figure n° 13 pour les eaux souterraines et figure n° 14 pour les eaux souterraines entre 2015 et 2017.

On peut noter la présence de pesticides dans la plupart des cours d'eau et eaux souterraines sur la totalité du territoire métropolitain.

---

<sup>3</sup> Par exemple, les normes NF ISO 21458 et NF ISO 16308 pour le glyphosate ou la norme NF EN ISO 6468 pour les pesticides organochlorés

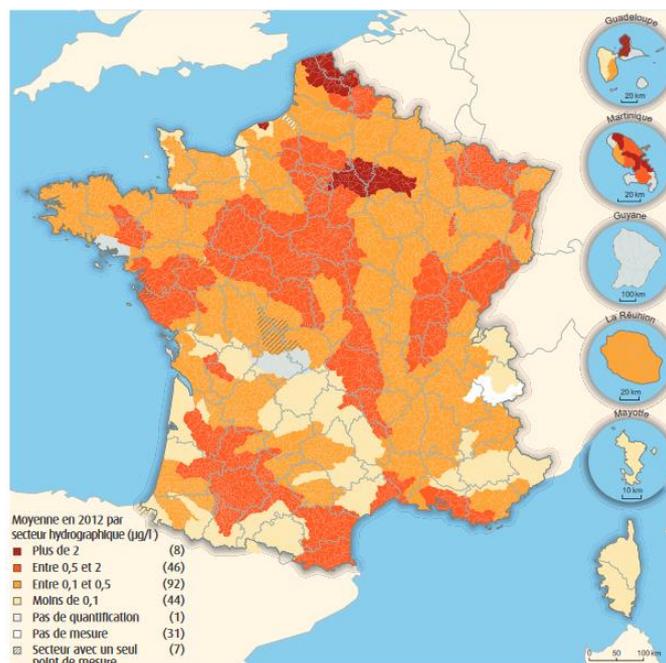


Figure n° 12 : Concentrations moyennes en pesticides dans les cours d'eau en 2012 (69)

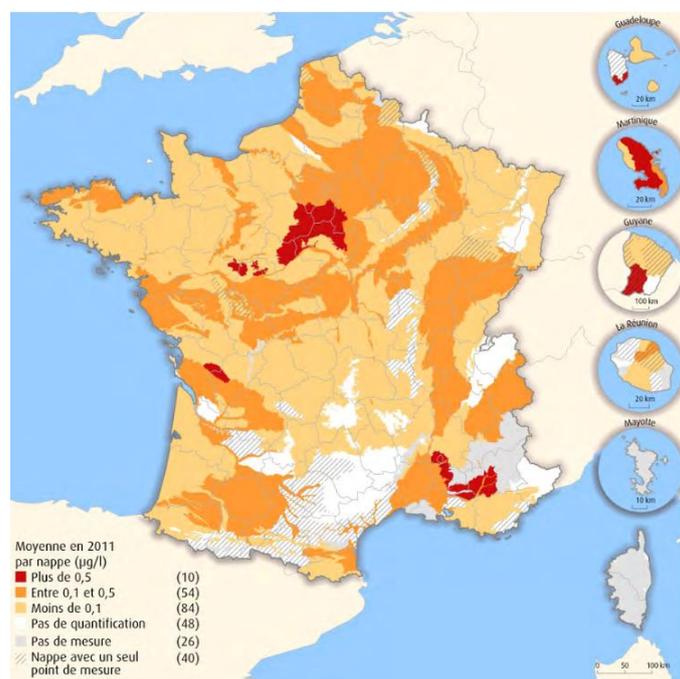


Figure n° 13 : Concentrations moyennes en pesticides dans les eaux souterraines en 2012 (69)

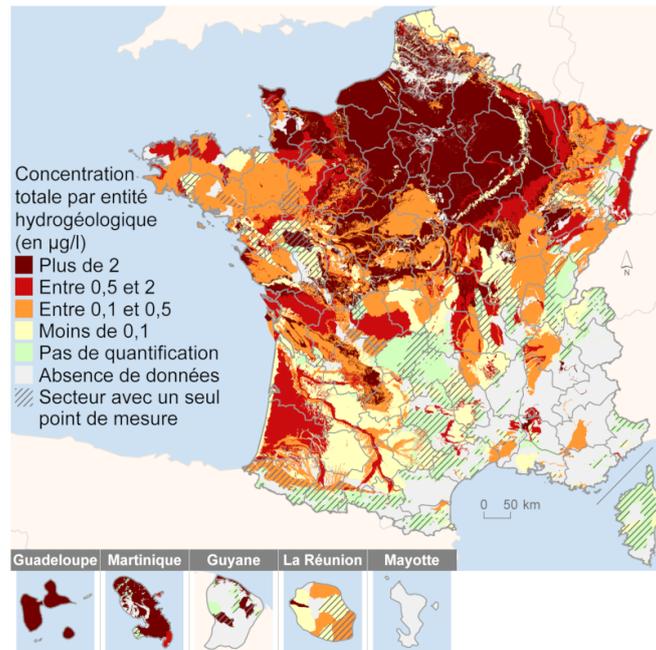


Figure n° 14 : Concentration totale en pesticides dans les eaux souterraines entre 2015 et 2017 (70)

En France, dans son rapport publié en 2007, l'Institut Français de l'Environnement (IFEN) souligne que la présence de pesticides dans les cours d'eau et dans les eaux souterraines est quasi généralisée (68). Le commissariat au développement durable a écrit dans son rapport en 2015, que 92 % des points de contrôle ont détecté au moins une substance active (71).

De plus, 10 molécules actives différentes sont retrouvées dans 60 % des cas (69). 30 % des stations de nappes souterraines avaient un niveau qui n'aurait pas permis leur utilisation pour l'eau potable (72).

On observe, de plus, dans certaines régions de France, une très grande diversité de substances détectées. À l'exemple de la région Poitou-Charentes où l'état des lieux réalisé en 2011 par les SIGES (système d'information pour la gestion des eaux souterraines) (73) sur la pollution par les phytosanitaires, montre que :

- 26 substances actives ou leurs métabolites ont été quantifiés dans les eaux souterraines
- 9 substances sont liées à des molécules d'usages interdits.

Le Commissariat général au développement durable montre dans son récent rapport de 2018 que seul 44,2 % des eaux de surfaces sont en bon ou très bon état écologique. Ce dernier est considéré comme ayant une faible perturbation des peuplements vivants (figure n° 15) (44).

Ainsi en l'état actuel, plus de la moitié des eaux sont suffisamment polluées pour entraîner un effet négatif notable sur les écosystèmes qui les peuplent.

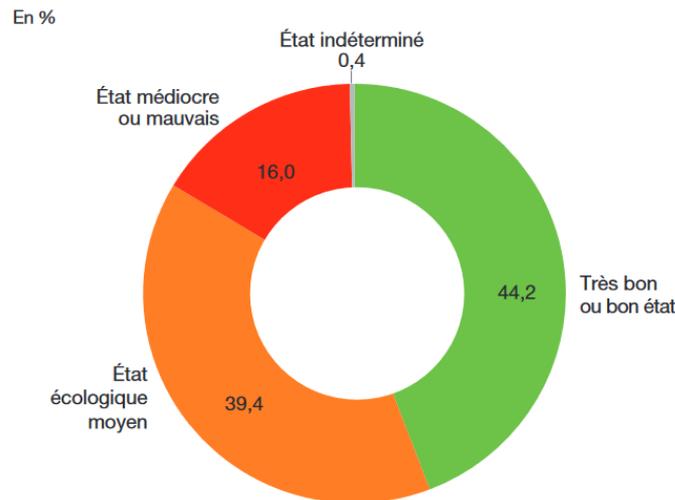


Figure n° 15 : État des eaux de surface en France (44)

Pourtant, depuis l'annonce du plan écophyto en 2008, dont l'objectif était la réduction aux recours systématiques aux intrants et la Directive Cadre de l'Eau émise par l'Union européenne, l'état écologique des masses d'eau dans certains territoires de la métropole s'est dégradé comme l'atteste le figure n° 16 (74).

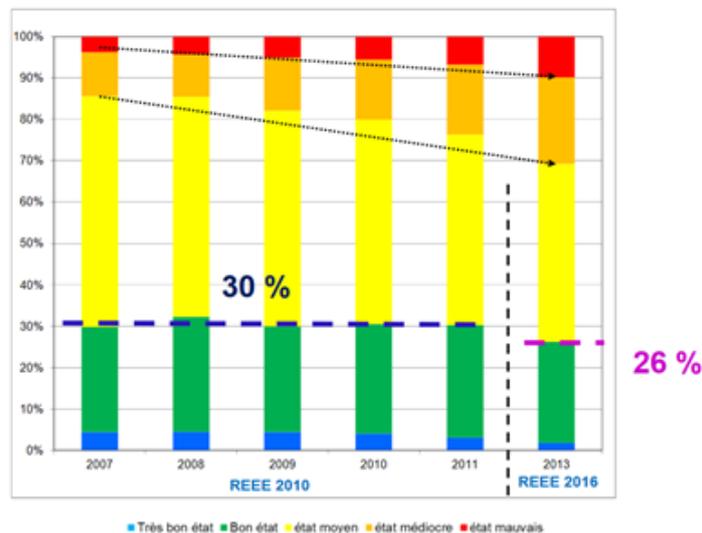


Figure n°16: Évolution de l'état écologique des masses d'eau, cours d'eau depuis 2007 pour la Loire-Bretagne (74)

REEE : règles d'évaluation de l'état des eaux issues des arrêtés évaluation

En 2004, environ 50 % des stations dans les cours d'eau ont une qualité moyenne à mauvaise pour la potentialité biologique et l'usage eau potable confondus (72).

La quantification des pesticides s'effectue au moins une fois par an dans la quasi-totalité des points de mesures des cours d'eau ainsi que dans les deux tiers des points de mesure pour les nappes (72).

L'évaluation des niveaux de contamination est fréquemment significative selon SEQ-Eau « usage eau potable », qui estime que 27 % des points de mesure ont une qualité médiocre à mauvaise (68). Un récent rapport d'experts mené par l'association Génération Futures fournit des chiffres concernant le caractère perturbateur endocrinien suspecté sur les pesticides les plus quantifiés dans les eaux de surface et les eaux souterraines : 73,3 % pour les eaux de surface et 53,3 % pour les eaux souterraines.

Ainsi, 50 % des pesticides sont suspectés d'être perturbateurs endocriniens dans l'eau de robinet. Pour mémoire, 65 % de la population consomment quotidiennement de l'eau du robinet (75).

#### *d. Contamination par les pesticides des eaux de consommation*

Selon la Direction Générale de la Santé, la population française est desservie dans 94 % des cas par une eau conforme aux normes règlementaires pour les pesticides sur l'année 2014 (figure n° 17) (76). Les situations de non-respect aux limites de qualité ont été constatées au moins une fois pour environ 6 % de la population (76).

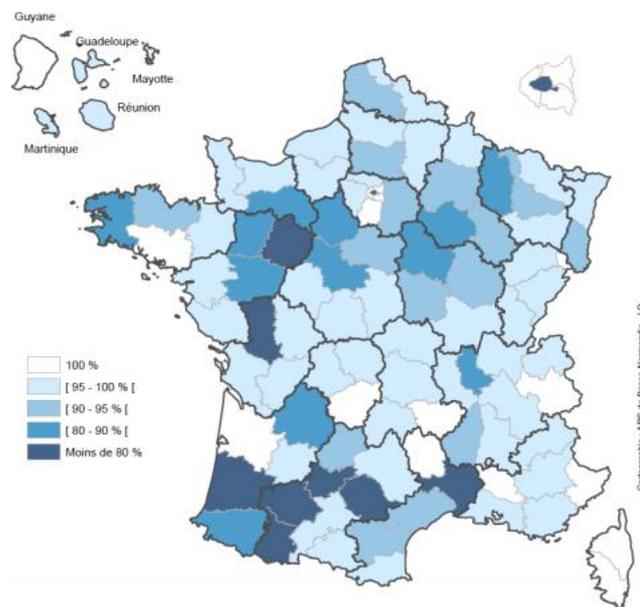


Figure n° 17 : Situation de conformité de l'eau en 2014 (76)

Au cours des années 2001 à 2003, 58 substances et métabolites ont été détectés en France dans l'eau destinée à la consommation humaine à des concentrations supérieures à la limite de qualité de 0,1 µg/L, fixée dans le code de la santé publique (77).

## 2. Contaminations des sols

Quel que soit le moment et les procédures d'applications des pesticides, leurs rémanences dans le sol ainsi que leurs métabolites sont très variables et déterminent le caractère polluant. Ce dernier dépend d'un grand nombre de paramètres que sont notamment, les conditions géo-climatiques et physico-chimiques (53). De fait, leurs concentrations évoluent et ne se trouvent pas figées dans le temps. La composition et la capacité des sols à filtrer et dégrader les pesticides est un élément considéré comme crucial car devant permettre d'amortir la pollution générée par ces molécules (78). Cependant, le processus de dégradation donne naissance à de nouvelles molécules, appelées métabolites dont la structure chimique est souvent différente de celle des molécules-mères et conditionne leur caractère toxique (79).

La question de la contamination des sols est donc d'importance majeure puisqu'ils gardent en mémoire les contaminants et représentent un puissant vecteur de contamination vers les autres compartiments de l'environnement. En effet, certaines molécules sont retenues et/ou transformées dans le sol. Pour d'autres, les phénomènes de percolation et lixiviation, induites par l'érosion et le ruissellement des eaux de précipitations en surface, entraînent le lessivage des sols et de fait, la contamination des eaux de surfaces et des nappes souterraines. La pollution du sol se répercute sur la contamination des cultures et pose donc un risque réel et préoccupant pour la santé humaine (78).

Pour répondre à ces préoccupations, l'INRA met en place en 2008 un réseau de mesures de qualités des sols en France. Les prélèvements d'échantillons, les mesures et observations sont effectuées tous les dix ans. En 2008, un premier état des lieux constate ainsi, que les sols français et européens souffrent principalement de pollution et d'érosion (80). Conscient de la situation sur la dégradation de la qualité des sols, des discussions sont entamées par la Commission européenne en 2006, et n'ont, à ce jour, toujours pas trouvé de position commune (80).

Plus récemment, l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture des Nations Unies (FAO) a tenu un colloque international à Rome en 2018 sur la pollution du sol, durant lequel les experts scientifiques ont alerté en affirmant « *qu'il existe des preuves scientifiques irréfutables que la pollution des sols constitue une menace mondiale pour les systèmes de production alimentaire, la santé humaine et l'environnement* » (78).

Bien que la question de la pollution des sols suscite un intérêt croissant pour les pouvoirs publics il n'y a pour autant aucun cadre réglementaire qui régisse les limites de concentration des pesticides dans le sol à l'heure actuelle, équivalent à ceux relatifs à la qualité des eaux et de l'air (35).

Le constat actuel doit donc permettre aux pouvoirs publics du monde entier d'entreprendre sur les modèles de pays novateurs en la question, l'établissement de programme d'action visant en la réduction de la pollution des sols afin d'accroître la sécurité alimentaire et de ce fait la santé humaine, animale et environnementale.

#### *a. Répercussion de la pollution par les pesticides dans l'alimentation*

L'alimentation constitue, selon l'OMS, la source principale d'exposition aux pesticides pour la population (81). Les cultures peuvent absorber les polluants disponibles dans le sol et les accumuler dans différents tissus végétaux. La lutte contre la pollution des sols contribue à garantir l'accès à des aliments sûrs, nutritifs et en quantité suffisante. Un consensus s'est dégagé lors du colloque international sur la pollution du sol en 2018, quant au fait que la pollution des sols a un effet direct sur les cultures (78). La réglementation européenne n° 396/2005, prévoit que les denrées produites et/ou commercialisées sur le sol européen soient conformes aux Limites Maximales de Résidu (LMR) autorisées (82).

En France, la programmation de plan de surveillance annuelle établie par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes permet la réalisation d'analyses d'échantillons d'aliments pour vérifier la conformité avec la réglementation européenne et française dans l'objectif de protéger la santé du consommateur. Dans une étude réalisée en 2007, elle indiquait que 52 % des échantillons contenaient des traces de résidus de pesticides dont 7,6 % à des concentrations supérieures aux limites réglementaires (83).

Il se trouve par ailleurs, que pour assurer l'harmonisation des conclusions au niveau européen et prendre en compte les incertitudes liées aux analyses, les résultats fournis sont avec une marge d'erreur de +/- 50 %. La non-conformité est confirmée pour une valeur deux fois supérieures à la normale (83).

Pour protéger les groupes vulnérables comme les enfants, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes affirme que les Limites Maximales de Résidu sont fixées de façon à ne pas présenter de danger. Elle précise que : « *la non-conformité d'une denrée n'induit que rarement un risque aigu pour la santé du consommateur* ». Néanmoins, il n'est pas mentionné le risque pour la santé d'une contamination sur le long terme.

Dans son rapport de 2019, l'association Générations Futures fournit un état des lieux concernant les résidus de pesticides dans les fruits et les légumes de France, établi à partir des chiffres des plans de surveillance réalisés par la Direction générale de la concurrence, de la Consommation et de la répression des fraudes de 2012 à 2017. Ce sont 2,9 % des échantillons de fruits qui contiennent des résidus supérieurs au Limites Maximales de

Résidu (figure n° 18). Et cette valeur est légèrement plus élevée pour les légumes (figure n° 19) avec 3,4 % d'échantillons concernés (84).

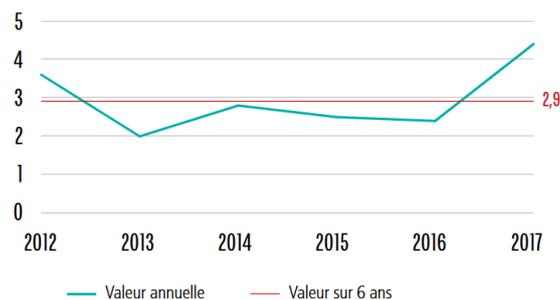


Figure n° 18 : Pourcentage d'échantillons de fruits contenant des résidus de pesticides supérieurs à la LMR (84)

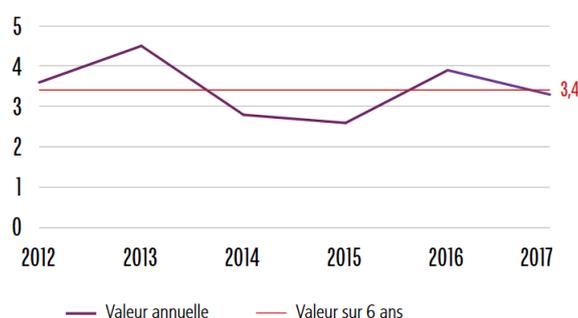


Figure n° 19 : Pourcentage d'échantillons de légumes contenant des résidus de pesticides supérieurs à la LMR (84)

De la même façon, 71,9 % des échantillons de fruits présentent des résidus de pesticides (Figure n° 20), cette valeur est de 41,3 % environ pour les légumes (figure n° 21).

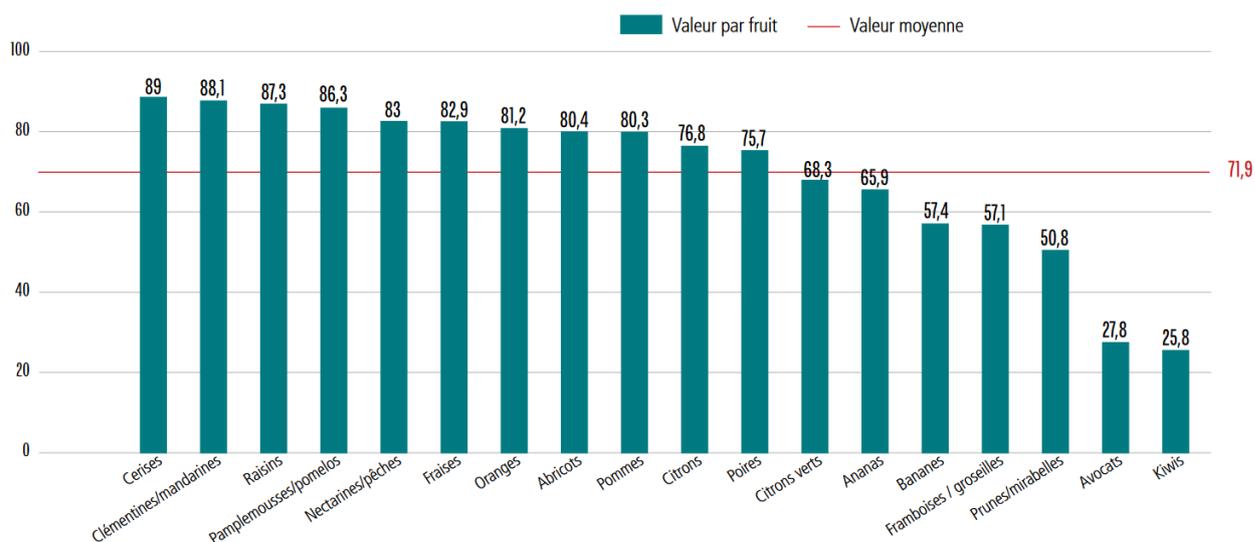


Figure n° 20 : Pourcentage d'échantillons de fruits avec résidus de pesticides quantifiés sur 6 ans (84)

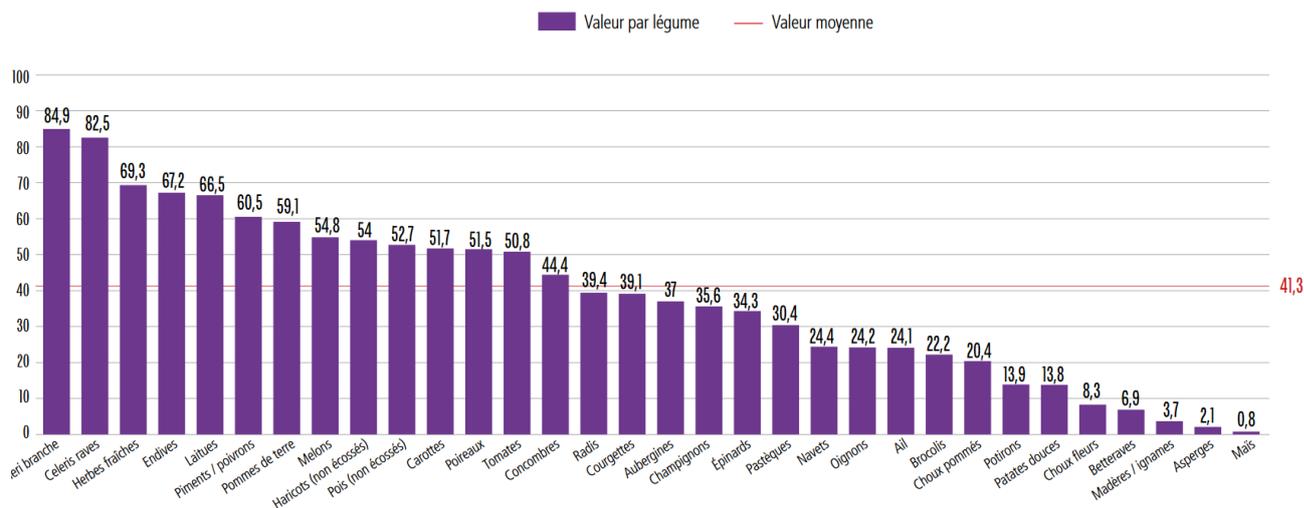


Figure n° 21 : Pourcentage d'échantillons de légumes avec résidus de pesticides quantifiés sur 6 ans (84)

### *b. Cas particulier de l'alimentation du nourrisson*

Les nourrissons représentent une population particulièrement vulnérable du fait de la croissance accrue de leurs organismes et aussi de l'immaturité des systèmes de détoxification de leurs organismes. Certains aliments, rapportés au poids corporel, sont susceptibles d'atteindre un niveau jusqu'à dix fois supérieur à celui des adultes (85). L'alimentation, moins variée que celle des adultes, les expose d'avantage aux résidus de pesticides. Ils peuvent donc être à l'origine d'un risque sanitaire plus important. Dans son étude internationale sur l'Alimentation Totale infantile menée en 2010, l'ANSES a voulu estimer l'exposition alimentaire aux substances chimiques des enfants de moins de 3 ans et non allaités. Sur 469 résidus de pesticides recherchés, 17 % ont été détectés et 8 % quantifiés (86). L'ANSES estime que pour 188 substances la caractérisation du risque n'a pas été possible (87).

## 3. Contamination de l'air

### *a. Air extérieur*

Tous les êtres vivants oxygénodépendants sont soumis à la pollution atmosphérique. Bien que nous soyons tous plus ou moins exposés, de nombreuses variables doivent être prises en compte comme : la situation géographique, la saisonnalité (pollution par les pesticides plus importantes au printemps et à l'automne), le caractère physico-chimique et toxique de la substance, la quantité, ainsi que la concentration. Les usages domestiques et les rejets industriels contribuent également à la contamination des personnes et des milieux environnementaux. Les activités agricoles, grandes consommatrices de ce type de substances, sont en partie responsables de cette pollution. En effet, on estime entre

10 à 70 % les pertes terrestres et 30 à 50 % les pertes aériennes possibles de ces molécules lors des épandages agricoles (35).

La dérive de ces substances se trouve influencée par divers facteurs que sont la granulométrie des gouttes pulvérisées, le type de pulvérisation et les conditions météorologiques (88). En effet, une forte hygrométrie, de faibles températures et peu de vent (moins de 19 Km/h) limitent l'évaporation et favorisent la pénétration dans la plante (60). La volatilisation à partir de la surface foliaire semble plus importante et plus rapide qu'à partir du sol (88). De fines particules sont ainsi présentes dans l'atmosphère, sous forme de gaz, d'aérosol ou de poussière (Figure n° 22).

Sous l'effet des flux atmosphériques, elles peuvent voyager sur de longues distances et retomber dans de larges zones avec les eaux de pluies (89).

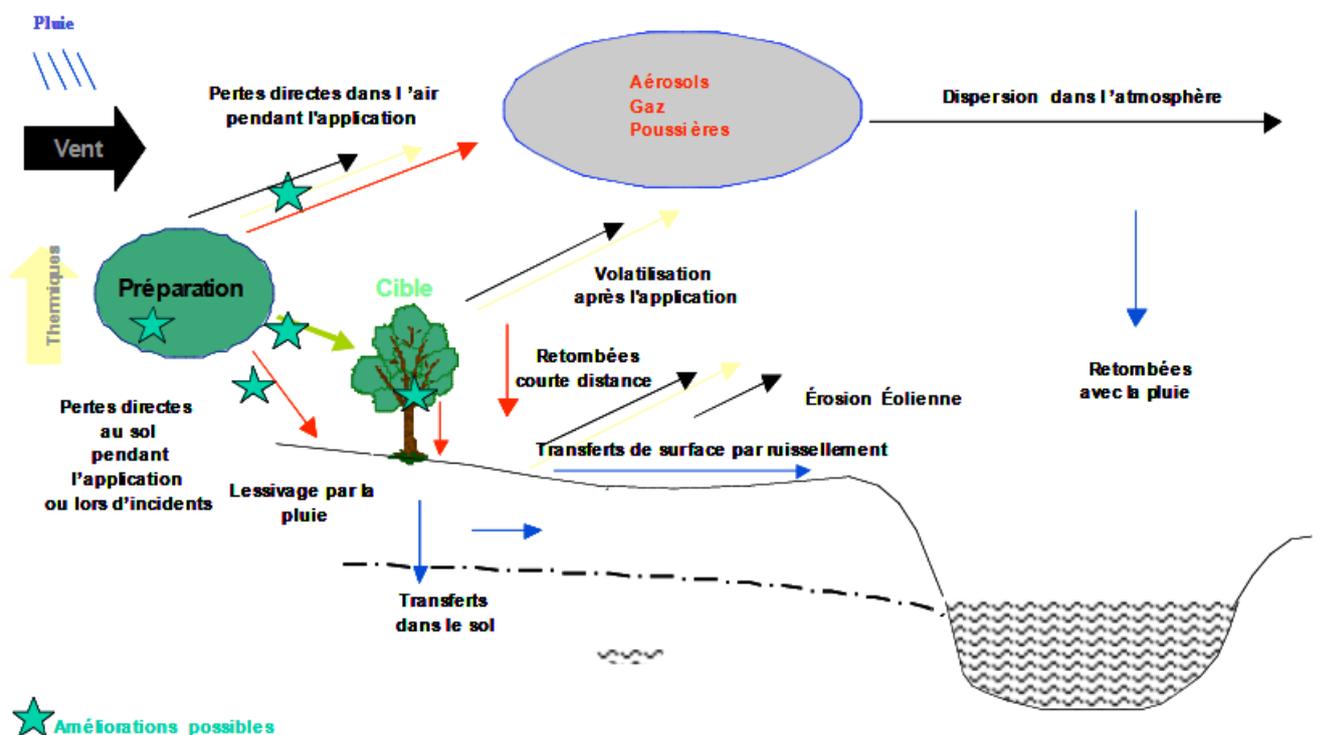


Figure n° 22 : Voies et mécanismes de dispersion dans l'environnement (35)

Contrairement à la qualité des eaux et des denrées alimentaires, la qualité de l'air que nous respirons n'est régie par aucune norme européenne ou nationale. Pourtant, l'exemple des données fournies par l'ATMO Nouvelle-Aquitaine montre que les molécules de pesticides sont détectées dans les prélèvements d'air de chaque site étudié, qu'il soit rural ou urbain (90).

Des associations agréées dans la Surveillance de la Qualité de l'Air en charge du suivi annuel des pesticides trouvés dans l'air, sont implantées sur la totalité du territoire français. Pour la région Nouvelle-Aquitaine, tous les sites de relevé confirment, la présence d'un nombre important de pesticides dans l'air que nous respirons (90).

L'ATMO Nouvelle-Aquitaine en charge de la surveillance des pesticides dans l'air a mis en évidence la présence de pesticides dont certains interdits. En effet, certains ont une très faible capacité à se dégrader et sont ainsi retrouvés à des concentrations quasi constantes tout au long de l'année : on les dit « rémanents ». C'est le cas du lindane, pesticide organochloré, utilisé comme insecticide pendant quelques décennies, interdit depuis 1998 et retrouvé à des concentrations entre 0,1 et 0,2 ng/m<sup>3</sup> (91).

Une campagne nationale a été effectuée en 2018 par 6 sites en relation avec le Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air et l'ANSES, afin d'évaluer l'exposition moyenne de la population aux pesticides en air ambiant et définir la nécessité éventuelle de mettre en œuvre une surveillance nationale pérenne des pesticides dans l'air (92). Dans cette étude Nouvelle-Aquitaine, 29 à 40 prélèvements ont été réalisés de façon hebdomadaire. Parmi les 67 molécules recherchées sur la Nouvelle-Aquitaine en 2018, 51 ont été détectées (91). Leur concentration est variable dans le temps (93) car très dépendante du calendrier de traitement. Le printemps et l'automne correspondent aux périodes où les pics de détection sont atteints : à l'exemple de Poitiers, ville bordée par des zones de grandes cultures. Pour les villes se situant à proximité de cultures de vigne, ces pics se trouvent principalement en été (91).

Qu'ils s'agissent d'herbicides, de fongicides ou d'insecticides, pour chacun d'eux c'est plus de la moitié des substances recherchées qui sont détectées (91). Par ailleurs, l'ATMO Nouvelle-Aquitaine affirme que le nombre de molécules détectées sur tous les sites a largement augmenté par rapport à 2017 (94). En 2014, une base de données nationale « Phytatmo » a été créée afin de structurer et enrichir l'ensemble des données concernant la présence de pesticides dans l'air (90).

L'association Générations Futures a très récemment établi en février 2020 un rapport d'analyses, dans lequel sont regroupés les résultats de tous les rapports des Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air 2017. Comme indiqué dans le rapport, ces données sont construites à partir de listes des substances recherchées par ces associations, assez courtes et parfois variables selon les régions, ce qui amène à sous-estimer la présence réelle de pesticides dans l'air. Pourtant, « 56,33 % des quantifications de pesticides dans l'air en 2017 était le fait de pesticides suspectés être des perturbateurs endocriniens » et « 27 % des quantifications de pesticides dans l'air en 2017 était le fait de pesticides classés CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique) 1 ou 2 selon l'UE » (95).

Il faut noter que, la liste des pesticides recherchés correspond aux molécules les plus préoccupantes, c'est-à-dire celles dont le caractère perturbateur endocrinien ou cancérogène est avéré ou suspecté. Or ce n'est pas parce qu'une molécule-mère n'est pas

classée perturbateur endocrinien ou cancérigène, qu'elle ne l'est pas : cela signifie seulement que les données disponibles au moment où la classification a été faite, n'étaient pas suffisantes pour les placer dans ces catégories. Dès lors, il est préoccupant que près des trois-quarts des pesticides retrouvés dans l'air soient des perturbateurs endocriniens suspectés ou avérés ou cancérigènes (95).

De plus, sur la quantification totale de pesticides retrouvés dans l'air, un tiers correspond à des substances non approuvées en Europe en 2020 (95).

### *b. Air intérieur*

Il n'existe que très peu de données concernant la pollution de l'air intérieur spécifique aux pesticides. Néanmoins, en 2001, quatre études françaises ont démontré la rémanence de composés dont certains pesticides dans l'air intérieur et les poussières de nos habitations. Pour exemple le chlorpyrifos, l' $\alpha$ -endosulfan, le fenthion, le lindane et le propoxur ont été systématiquement mesurés dès lors qu'ils étaient recherchés (96).

## **B. Contamination de la faune**

La biologiste américaine Rachel Carson a été pionnière en matière d'alerte sur les dangers que représentent les pesticides, en publiant en 1962, un livre intitulé « *Printemps silencieux* ». Elle y fournit des preuves documentées sur l'impact nocif des pesticides sur l'environnement (97), conduisant à l'empoisonnement de la faune sauvage, et pouvant provoquer le déclin majeur de certaines espèces (97).

Il faudra attendre la signature de la Convention sur la diversité biologique lors du Sommet de la Terre de Rio en 1992, pour que le concept de biodiversité soit reconnu et prenne son essor. La biodiversité désigne la diversité des espèces vivantes et de leurs caractères génétiques. Elle s'applique aux différentes espèces végétales et animales, et englobe des processus naturels. Elle forme des écosystèmes étroitement liés les uns aux autres notamment par le biais de la chaîne trophique.

Les prairies représentent des milieux particulièrement riches de biodiversité, où sont implantés des habitats bien spécifiques à certaines espèces. Depuis la Seconde Guerre mondiale le remaniement des terres cultivables a entraîné la perte de certains habitats. En effet, certaines régions françaises ont vu plus de 15 % de leurs surfaces toujours en herbe disparaître en 10 ans. Également, seul 22 % des habitats sont reconnus comme étant dans un état favorable (Figure n° 23) (44).

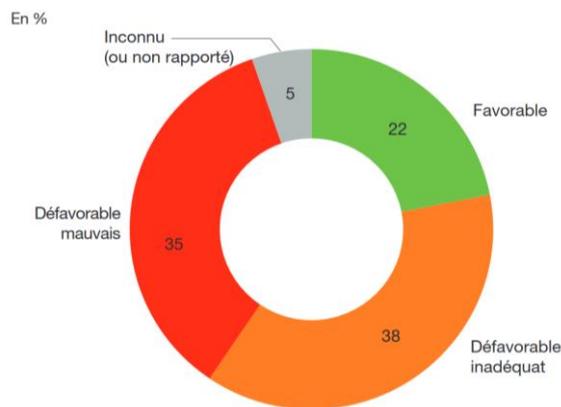


Figure n° 23 : Répartition des habitats d'intérêt communautaire selon leur état de conservation (44)

L'agriculture intensive et l'usage de pesticides notamment, sont considérés comme la principale menace qui pèse sur la pérennité de certaines espèces et de leurs habitats. Les insectes en sont un exemple, et notamment les abeilles. Pour mémoire, les insectes pollinisateurs représentent un élément clé de la biodiversité, puisque 80 % des cultures à travers le monde en dépendent (98). Malgré cela, leur population a chuté de 25 % en vingt ans (98). Une étude menée au Royaume Uni a permis d'établir le lien entre produits chimiques, notamment la classe des pesticides néonicotinoïdes et le déclin de la population d'insectes. Les résultats obtenus montrent que ces mêmes pesticides seraient responsables de l'augmentation de la mortalité des abeilles d'un facteur trois (98).

La loi de biodiversité votée en 2016, a reconnu la nocivité de ces produits sur les populations de pollinisateurs (98). Ainsi, en réponse à ce problème, l'article 125 de cette Loi n° 2016-1087 (99) précisait :

*« II- L'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant une ou des substances actives de la famille des néonicotinoïdes et de semences traitées avec ces produits est interdite à compter du 1er septembre 2018 ».*

*« Des dérogations à l'interdiction (...) peuvent être accordées jusqu'au 1er juillet 2020 (...) »*

Puis la loi n° 2020-1578 du 14 décembre 2020 relative aux conditions de mise sur le marché de certains produits phytopharmaceutiques en cas de danger sanitaire pour les betteraves sucrières, a modifié cette disposition pour réintroduire jusqu'au 1er juillet 2023, la possibilité de dérogation pour l'utilisation de semences traitées avec des néonicotinoïdes.

Les populations de pollinisateurs ne sont pas les seuls à subir les effets néfastes des pesticides car bien souvent, les pesticides, surtout ceux suspectés d'être perturbateur endocrinien, présentent un risque pour les mammifères, les oiseaux, les amphibiens et les poissons en suivant les chaînes trophiques (97). Déjà 26 % des espèces connues, ont disparu ou sont fortement menacées selon l'état des lieux effectué en 2018 par le Commissariat du développement durable (Figure n° 24) (44).

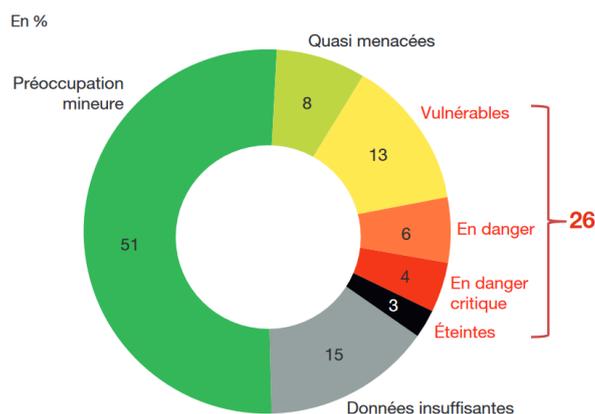


Figure n° 24 : Proportion d'espèces éteintes ou menacées dans la liste rouge nationale (44)

Certaines des espèces sont connues pour être de bons marqueurs des pressions exercées par l'environnement. C'est le cas des oiseaux dit « spécialistes », pour lequel l'habitat suscite de nombreuses exigences. Ainsi, c'est 22 % des effectifs de spécialistes qui ont disparu. Le déclin des espèces des milieux agricoles est le plus prononcé et concerne 33 % des oiseaux spécialistes des milieux agricoles (sur la période 1989-2017) (44).

Tout comme la population d'oiseaux ou d'insectes pollinisateurs, la dégradation des eaux douces ou marines affecte la biodiversité aquatique. Seul 44 % des eaux restent dans un très bon voir bon état écologique<sup>4</sup> (44). D'après le Comité Français de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN), ce ne sont pas moins de 20 % des espèces de poissons qui sont menacées d'extinction (100).

Bien d'autres espèces sont affectées par la pression environnementale induite par les pesticides, de même pour la biodiversité végétale puisque 15 % des espèces du territoire métropolitain sont menacées d'extinctions (98).

### C. Contamination des populations humaines

La contamination de la population est multifactorielle et tient compte, en partie, de la physiologie de l'individu, de son lieu de résidence, de ses habitudes de vie ou en encore de sa profession (50).

En 1990, l'OMS estime à 220 000 le nombre de morts par an dans le monde par empoisonnement aux pesticides (62).

<sup>4</sup> Voir figure n° 15 page 41

## 1. Contamination professionnelle

Le nombre exact de personnes exposées en milieu professionnel n'est pas connu précisément en France. Divers secteurs d'activités professionnelles sont potentiellement touchés par de telles expositions. À l'exemple des jardiniers, des personnes à l'entretien des espaces verts, des espaces publics ou encore des voies ferrées, ils représentent une part non négligeable de personnes exposées à ce type de produits. Selon l'INSERM, le contact cutané est la principale source d'exposition pour les professionnels manipulant les pesticides (101).

Nombreuses et difficilement quantifiables, les expositions ne se résument pas à la seule phase d'épandage, mais peuvent tout aussi bien se produire lors de l'achat des produits, du nettoyage des cuves et leurs éventuelles dégradations dans l'environnement (51). Chacune des étapes constituent alors une source potentielle d'exposition, et de fait de contamination. Il a de plus été démontré pour les professionnels que, manger ou fumer sur le lieu de travail augmentait considérablement le risque d'ingestion de pesticides (51). Pour aider les utilisateurs à l'emploi de ce type de produits, des formations obligatoires renouvelables existent sous l'appellation « *certiphyto* » (102).

## 2. Protection des utilisateurs

Des fiches de données de sécurité sont disponibles sur des sites internet publics tel que l'Union des Industrie de la Protection des Plantes (UIPP) (103). Ces fiches informent des effets toxiques liés à l'exposition à ces molécules. Un guide pratique destiné aux applicateurs de pesticides a de plus été développé par l'INRS (62). On y retrouve un rappel concernant la certification de l'équipement de protection individuelle par les normes de la Communauté européenne selon la directive 89/686/CEE (62).

Ainsi, la prévention liée à l'utilisation de pesticides repose principalement sur le respect des consignes d'utilisation de ces produits, du port d'équipements de protection individuelle, et sur la connaissance du ou des produits employés. Cette prévention est d'ailleurs inscrite dans le Code du Travail de la législation française en ces termes :

- Article R. 231-54- 4, « *chaque personne exposée aux produits phytopharmaceutiques doit avoir pris connaissance de la fiche de données de sécurité du produit concerné* ».
- Article R. 233-1 « *les personnes exposées aux produits phytopharmaceutiques doivent avoir à disposition des équipements de protection individuelle appropriés et en bon état, tels que : vêtement de protection, gants, écran facial, lunettes, bottes, tablier étanche, appareil de protection respiratoire (masque...)* » (104).

Un matériel, défectueux, obsolète ou non conforme peut, de plus, augmenter l'exposition aux pesticides, comme indiqué dans l'étude agreste 2011. Dans son rapport, cette dernière conclut qu'un quart des pulvérisateurs utilisés ont 14 ans et plus, que la moitié des surfaces agricoles est traitée sans cabine filtrante et 7 % des cabines sont ouvertes voire absentes lors des épandages (45).

Les fiches de données pratiques et d'étiquetage conforme des produits, permettent aux fabricants de s'affranchir de toute responsabilité quant au fait de la nocivité des substances utilisées. Il appartient donc à l'utilisateur de veiller à investir dans du matériel adéquat, de se former et s'informer sur les produits utilisés pour se protéger d'une éventuelle contamination.

Ainsi l'hygiène agricole est une discipline scientifique visant à mesurer et contrôler l'exposition professionnelle aux pesticides, et édictant un ensemble de prescriptions qui font reposer sur « les bonnes pratiques » des agriculteurs, la responsabilité de leur propre protection (105).

### 3. Intoxication aigüe

L'intoxication aigüe est mesurée lors des études de toxicologie pour la mise en place du dossier d'AMM. Elle est définie par la DL50 autrement dit, la dose létale pour laquelle 50 % des individus décèdent avec une dose unique du seul principe actif (54). Cette dose est utilisée pour fixer les contours du toxique considéré afin de mettre en œuvre les évaluations de toxicité subaigüe et de toxicité chronique du principe actif uniquement (106). Bien qu'elle soit une base d'appréciation toxicologique de la ou des substances étudiées, elle présente cependant des limites quant à l'extrapolation de telles données de l'animal à l'homme (106).

En pratique, ce type d'intoxication est souvent accidentelle et concerne les professionnels, mais aussi la population générale, en particulier lors de périodes d'épandages, ou encore chez certaines catégories de personnes à risques comme les enfants.

Elles sont parfois volontaires lorsqu'elles sont provoquées délibérément (suicide). En 2018 l'OMS a estimé à 20 % le nombre de tentative de suicide dans le monde par ingestion de pesticides (107).

Les manifestations symptomatiques des contaminations aigües sont très variées et peuvent survenir dans les minutes ou les heures qui suivent l'exposition. Ces signes cliniques dépendent d'un certain nombre de facteurs : la nature du produit, sa toxicité, sa concentration, la durée de l'exposition ou encore la voie d'entrée de la substance dans l'organisme (89). En France, le réseau phyt'attitude créé en 1991 par la MSA répertorie toutes les déclarations spontanées des symptômes des travailleurs agricoles. La mise à disposition d'un numéro vert (0 800 887 887) leur est dédié en cas de contamination (108).

Cette base de données est alimentée régulièrement et déclare les troubles ORL comme les premières manifestations cliniques liées à ces expositions. Sont signalés aussi : les lésions cutanées, les troubles digestifs, et les maux de tête parfois associés à des troubles neurologiques.

Selon le réseau phyt'attitude (108), les trois circonstances d'intoxication professionnelle les plus fréquentes sont : les incidents sur le matériel, la préparation de la bouillie et le travail sur la parcelle après traitement. Concernant la population générale il n'existe, à ce jour, aucun équivalent au réseau de surveillance phyt'attitude hormis les centres anti-poison concernant la déclaration des symptômes à la suite d'une intoxication.

#### 4. Exposition chronique

On la définit par une exposition de doses faibles mais répétées dans le temps qui serait à l'origine de la survenue d'effets insidieux et néfastes pour la santé. Or, le lien de causalité entre l'exposition à ces substances et les premiers effets, c'est à dire la survenue de symptômes est particulièrement difficile à établir et en fait un problème d'importance majeure. On parle d'ailleurs de période de latence. Les effets retardés de ces expositions à long terme suscitent de nouvelles interrogations quant à l'impact sur la santé humaine et des populations les plus vulnérables notamment.

Il existe plusieurs déclinaisons de ces manifestations souvent dépendantes de facteurs individuels, tels que : la capacité propre à éliminer la substance, les prédispositions génétiques ou encore de l'état de santé (62). Cette multitude de variables rend impossible de définir le caractère prédictible individuel des conséquences de cette exposition chronique. Cependant de nombreux travaux réalisés sur le sujet montrent qu'il existe des périodes de vulnérabilité particulière pour certaines populations : fœtus, enfants et femmes enceintes.

Concernant les agriculteurs le lien de causalité entre l'exposition chronique aux pesticides et la survenue de la maladie de Parkinson a été reconnue et a conduit à inscrire cette maladie comme maladie professionnelle depuis mai 2012 (101) (109).

Selon l'OMS, l'ingestion par les eaux de boissons ou les aliments est la principale voie de contamination aux pesticides en population générale (110). De plus, l'usage domestique de certains produits pour l'entretien des plantes d'intérieurs et jardins, des insecticides utilisés pour les animaux ou humains sont autant de sources d'exposition à ne pas négliger (53)(111).

Afin d'estimer le niveau d'imprégnation de la population française aux pesticides organochlorés, organophosphorés et pyréthrinoïdes, l'InVS a mené l'étude ENNS en 2006 et 2007 au sein d'un échantillon représentatif de la population. Ces substances ont été dosées à partir de différentes matrices de l'organisme : sang, urine et cheveux. Toutes les matrices biologiques analysées contribuent ainsi en une estimation de l'imprégnation de

l'organisme en intégrant l'ensemble des voies de contamination (54). En effet 90 % et 85 % des échantillons urinaires contenait des métabolites organo-phosphorés et pyréthrinoïdes respectivement (51). Des pesticides organochlorés ont également été détectés malgré l'arrêt de commercialisation des produits depuis plusieurs décennies (62). L'InVS estime « préoccupante » l'exposition de la population française aux organophosphorés et pyréthrinoïdes et qu'elle mérite « une attention particulière » au vu des niveaux d'imprégnation en référence à des pays comparables (112). Des résultats similaires sont retrouvés aux USA, dans le cadre du programme de biosurveillance « National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES) concernant les pyréthrinoïdes et organochlorés (113). De plus, les résultats d'une étude menée sur la population antillaise incluant 4000 personnes depuis ces quinze dernières années ont montré la présence du chlordécone dans le sang à des taux atteignant les 90 % chez les populations et sous-populations étudiées : adultes, femmes enceintes, nouveau-nés, jeunes enfants (114). Bien que le chlordécone ne soit plus commercialisé depuis 1993, ce pesticide de longue demi-vie continu de contaminer eau et denrée alimentaire expliquant ainsi le niveau d'imprégnation de la population antillaise (62).

## 5. Voie d'entrée des pesticides et toxicocinétique

Les pesticides se retrouvent dans toutes les matrices de l'environnement, contaminant ainsi, l'air que nous respirons, les eaux de boissons ou les denrées alimentaires que nous consommons. De nombreuses études attestent de la présence de certains pesticides dans les matrices biologiques animales et humaines (51) (115)

Les molécules incriminées pénètrent dans l'organisme par trois voies majeures :

- La voie orale
- La voie respiratoire
- La voie cutanée.

### *a. Voie orale*

Il s'agit de la principale voie de contamination de la population générale selon l'OMS (110). Les résidus de pesticides se trouvant dans certaines denrées alimentaires pénètrent à l'intérieur de l'organisme afin d'y subir plusieurs processus.

L'absorption du toxique dépend pour beaucoup de ses caractéristiques physico-chimiques, notamment de sa lipophilie et de son ionisation. De manière générale, les substances actives sont absorbées le long du tractus digestif qui offre une large surface de contact ainsi qu'une vascularisation abondante (116). Dès lors, les toxiques absorbés se retrouvent dans la circulation sanguine. Transportés vers le foie pour y subir l'effet de premier passage hépatique, la molécule-mère va alors subir un processus de détoxification via de multiples transformations biochimiques.

Les systèmes enzymatiques hépatiques constituent un rempart de protection complexe et essentiel contre divers toxiques et peuvent conduire, à la naissance de nouvelles molécules appelées métabolites. Toutefois, cette biotransformation peut aboutir à un ou plusieurs métabolites plus nocifs que la molécule initiale (116) (117). Les métabolites sont par la suite véhiculés par des protéines de transports plasmatiques qui pourront les distribuer aux différents tissus et organes, ils pourront y être stockés (comme c'est le cas des organochlorés).

L'effet de premier passage hépatique permet ainsi à l'organisme de rendre les métabolites plus hydrophiles et donc plus facilement excrétés par voie rénale (51).

### *b. Voie pulmonaire*

Le système pulmonaire est un élément fondamental de l'organisme puisqu'il permet les échanges gazeux indispensables à la vie.

Le réseau de conduction de l'arbre bronchique permet le passage de l'air, de la trachée en direction des bronchioles. Formées d'alvéoles, les bronchioles constituent la zone la plus profonde de l'arbre respiratoire et sont le lieu de tous les échanges gazeux.

La voie pulmonaire est une voie d'entrée propice pour la pénétration de pesticides : lors d'inhalation d'air extérieur contaminé ou en pulvérisation en milieu clos (air intérieur). L'impact sur la pénétration de ces molécules au sein de la sphère respiratoire est influencé par certaines variables individuelles telles que : le débit cardiaque ou encore la fréquence respiratoire, ainsi que par les caractéristiques de la substance elle-même et de sa formulation (poudre, liquide...). Le brouillard formé lors de l'épandage entraîne une exposition accrue et d'autant plus si les gouttelettes sont de faible taille.

### *c. Voie cutanée*

Cette voie touche principalement les professionnels. Elle est d'ailleurs considérée comme la voie majeure de pénétration des pesticides (51). Elle se manifeste par contact direct ou indirect et dépend de bon nombre d'éléments tels que la surface de contact avec le produit, sa toxicité, sa concentration et ses caractéristiques propres. Par ailleurs, les caractéristiques cutanées individuelles doivent également être prises en compte. L'enveloppe protectrice constituée par la peau via la superposition de couches cellulaires différentes sera plus sensible à la pénétration des toxiques si elle se trouve fine ou encore lésée. Notons également que les conditions météorologiques comme l'augmentation des températures ou l'hygrométrie, favorise la vasodilatation cutanée et la pénétration des pesticides s'il y a contact (51). De plus, les formulations commerciales des pesticides contiennent des tensioactifs pour faciliter la mouillabilité de la molécule-mère et lui permettre de mieux atteindre sa cible. Par conséquent, ces formulations facilitent aussi la perméation cutanée.

## 6. Contamination des populations vulnérables.

### *a. Exposition in utero*

La vulnérabilité fœtale vient entre autres par sa dépendance au comportement maternel durant sa vie in utero, mais aussi par l'immaturation de son système de détoxification (118).

Certains des pesticides présents dans l'environnement sont retrouvés dans tous les fluides de l'organisme. En effet, des études sur le sujet affirment que ces mêmes substances sont retrouvées dans le sang du cordon ombilical, le méconium mais également dans le liquide amniotique (119) (120). On peut citer les résultats de l'étude française MECOEXPO qui conclue que 85 % des nouveau-nés présentaient au moins un des pesticides recherchés dans leur méconium (121). De plus, l'allaitement maternel est un continuum dans l'exposition du nouveau-né aux polluants environnementaux (119), il constitue de fait une continuité de l'exposition in utero pendant les premiers mois de la vie, même si ce dernier n'est pas remis en cause et même recommandé jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois par l'OMS (122), pour tous les avantages qu'il présente.

### *b. Exposition des femmes enceintes*

Les femmes enceintes constituent une population particulièrement vulnérable aux expositions des polluants environnementaux. De récentes études attestent de l'imprégnation des femmes enceintes à ces polluants comme la cohorte française ELFE ou les pyréthriinoïdes sont présents chez 100 % des femmes admises en maternité (123)(124). Aussi, les résultats des travaux de la cohorte nationale PELAGIE menée en France depuis 2002, affirment que seul 2 % des femmes enceintes suivies n'avaient pas de pesticides dans leurs urines. On retrouve, de plus, pour 85 % d'entre elles, des traces de pesticides organophosphorés et triazines (118). Ceci traduit bien que le fœtus in utero subit, lui aussi par l'intermédiaire de sa mère, l'exposition aux polluants environnementaux.

## II. Pesticides et perturbation endocrinienne

### A. Le système endocrinien

Il est le chef d'orchestre permettant le développement harmonieux de l'individu dès sa conception. Il contrôle notamment, la croissance, le métabolisme, la reproduction, la puberté, l'humeur, l'activité cérébrale et sa croissance, ainsi que toutes les grandes fonctions biologiques de notre organisme. Grand système de communication, il permet la liaison avec le système immunitaire et le système nerveux. Ces trois systèmes sont intimement liés et particulièrement dépendants les uns des autres.

Le système endocrinien régit et contrôle, grâce à l'action d'hormones, nos principales fonctions physiologiques afin de maintenir l'homéostasie de l'organisme.

On compte 3 principaux axes endocriniens (3) :

- L'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique régule les hormones de la reproduction et de la puberté (œstrogène, androgène, testostérone).
- L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien contrôle les nombreux aspects physiologiques du stress (cortisol).
- L'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien régule les hormones thyroïdiennes nécessaires entre autres, au maintien du métabolisme énergétique de l'individu.

## 1. Hypothalamus et hypophyse (125)

### *a. Hypothalamus*

L'hypothalamus est une structure du système nerveux intégrant des informations en provenance du système nerveux central et des organes périphériques afin de moduler la fonction hypophysaire. Il est constitué de cellules neurosécrétrices synthétisant des neurohormones qui sont acheminées puis libérées à proximité des capillaires sanguins. On dénombre ainsi, six hormones hypothalamiques et chacune d'elles exerce sur l'organisme un effet qui lui est propre. L'hypothalamus est relié anatomiquement à une autre structure : l'hypophyse via la tige pituitaire.

### *b. Hypophyse*

Elle est constituée de deux lobes d'origine et de nature différente. L'hypophyse antérieure ou antéhypophyse, de nature glandulaire, est reliée à l'hypothalamus par le système porte hypothalamo-hypophysaire. Il permet d'acheminer les hormones hypothalamiques directement à l'hypophyse. L'hypophyse postérieure ou posthypophyse, de structure nerveuse, ne sert qu'au stockage des hormones en provenance de l'hypothalamus.

Qu'il s'agisse de l'une ou l'autre de ces deux glandes, elles revêtent une importance considérable pour le maintien de toutes les fonctions organiques du corps humain.

## 2. Fonctionnement du système endocrinien

La figure n° 25 présente le système endocrinien composé d'un certain nombre de glandes, (gonades, hypophyse, hypothalamus, pancréas, thyroïde...) qui, sous l'action de médiateurs chimiques, vont synthétiser et sécréter leurs propres hormones pour permettre à l'organisme de maintenir toutes ses fonctions.

Ces hormones vont être libérées dans la circulation sanguine et agir telles de véritables « messagers chimiques » à distance de leurs sites de production. Leur distribution au sein de l'organisme est rendue possible grâce à des protéines de transport comme l'albumine, qui pourront véhiculer les hormones jusqu'à leurs cibles d'action. Les hormones agissent à de très faibles concentrations, de l'ordre du picomolaire ou nanomolaire (126). Elles ont la capacité d'influencer et de réguler leur propre sécrétion en agissant indirectement sur les glandes via des boucles de rétroactions positives ou négatives. Le contrôle de l'intégration des signaux entre les différents tissus et organes est indispensable pour maintenir l'organisme d'un individu dans un état fonctionnel normal. Le système endocrinien joue un rôle indispensable pour assurer la coordination harmonieuse de l'organogenèse et la conception tissulaire, eux-mêmes extrêmement dépendants de l'activité hormonale (3).

On comprend aisément, compte tenu du rôle essentiel du système endocrinien dans l'organisme, que la moindre faille de ce système de communication peut favoriser l'altération de certaines fonctions de l'organisme.

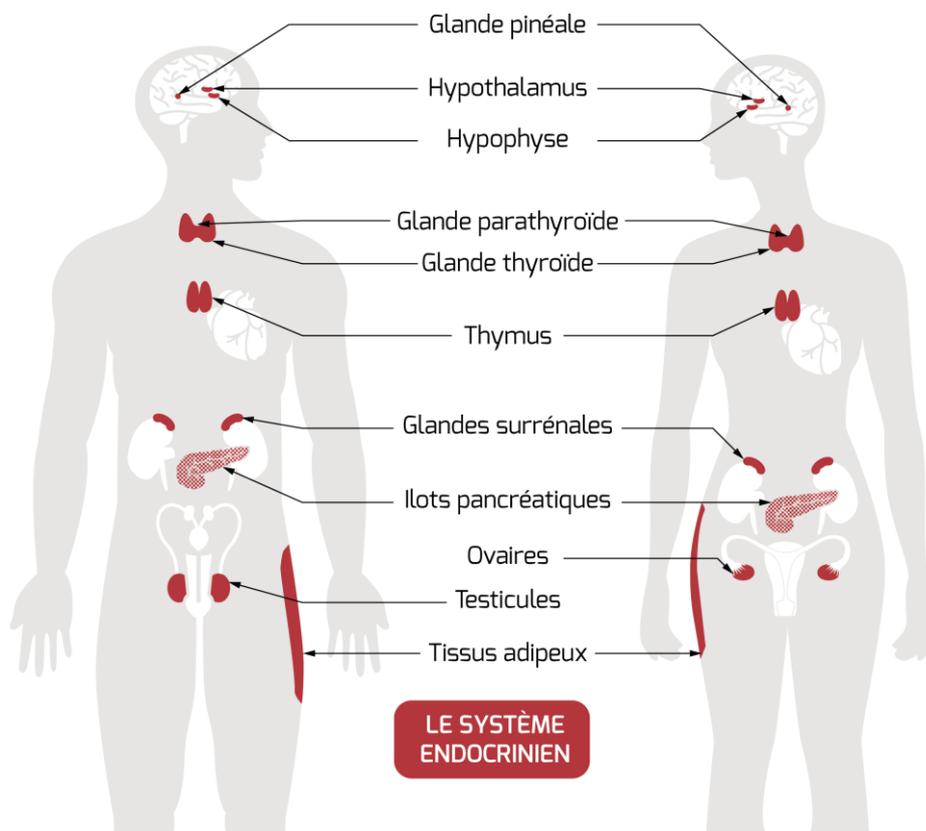


Figure n° 25 : Le système endocrinien (127)

## B. Perturbateurs endocriniens

### 1. Définition des perturbateurs endocriniens

L'expression « perturbateur endocrinien » (PE) est apparue pour la première fois en 1991, lors de la conférence Wingspread (Wisconsin, USA) qui réunissait vingt et un scientifiques de disciplines différentes à l'initiative de Theo Colborn, responsable scientifique du World Wildlife Fund (WWF) des États-Unis, au sujet des nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'Homme (128). Les perturbateurs endocriniens englobent une multitude de composés, qu'ils soient naturels ou artificiels. Ils émanent de nombreux secteurs d'activités (domestique, agricole, industriel).

La première définition du terme « perturbateur endocrinien » est élaborée en 1996, lors d'un séminaire intitulé « Impact des perturbateurs endocriniens sur la santé des êtres humains et de la faune », organisé à l'échelle européenne entre l'Agence européenne de l'environnement, l'OMS, l'OCDE et plusieurs autres organismes (129) : « *une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale* ».

Aujourd'hui, la définition de l'OMS en 2002 s'appuie sur les travaux du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS International Programme on Chemical Safety) quelque peu similaire :

*« Un perturbateur endocrinien désigne une substance ou un mélange exogène qui altère la ou les fonctions du système endocrinien et, par conséquent, provoque des effets néfastes sur la santé dans un organisme intact ou de sa descendance ou sous populations ».*

D'autres définitions ont été proposées notamment par l'EPA (Environmental Protection Agency) en définissant les divers modes d'actions de ces molécules. L'ANSES, quant à elle, propose une définition se basant sur la définition de l'OMS en y intégrant des niveaux d'incertitudes en classant les PE en catégorie, par similitude avec le classement CMR, à savoir, PE « avéré », « présumé » et « suspecté ».

### 2. Caractéristiques toxicologiques des perturbateurs endocriniens

#### a. Relation dose-effet (3)(126)

En toxicologie classique, la relation entre les effets d'une substance et la dose administrée est considérée comme une relation monotone croissante, le plus souvent linéaire : plus la dose est élevée plus l'effet est nocif. Dans ce cas, il est possible de déterminer la valeur de NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) ou dose maximale sans effets néfastes

observables, qui correspond à la dose la plus élevée d'une substance chimique ne produisant aucun effet nocif observable.

Dans le cas des molécules à effet perturbateur endocrinien, la relation dose-effet présente un modèle différent qui est de type non monotone en forme de U ou de U inversé ou encore multiphasique (Figure n° 26). Les effets toxiques peuvent se manifester à de très faibles doses et ne sont pas prédictibles à partir de la NOAEL.

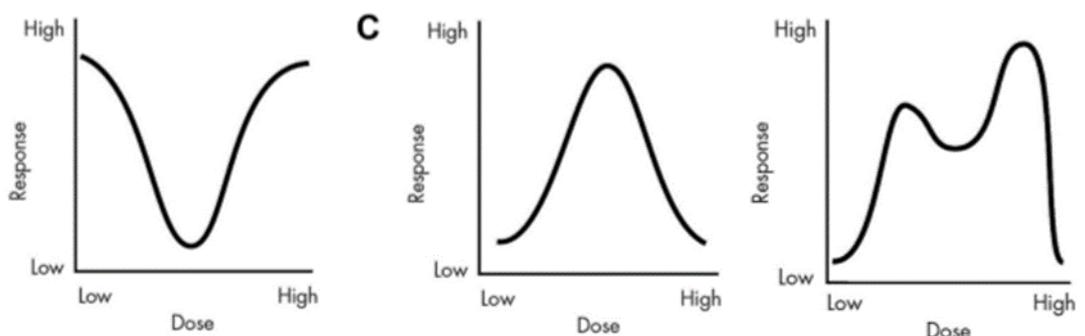


Figure n° 26 : Courbes effet-dose non-monotone : courbe en U ; courbe en U-inversé ; courbe multiphasique

### *b. Effet cocktail*

L'effet cocktail est l'effet observé pour un mélange de perturbateurs endocriniens. Or l'exposition simultanée à des molécules perturbatrices endocriniennes modifie les effets observés par rapport à ceux observés lors de l'exposition aux mêmes molécules indépendamment les unes des autres.

Les nombreux composés PE auxquels nous sommes exposés peuvent ainsi interagir entre eux selon plusieurs mécanismes (51) :

- **Effet additif** : la toxicité du mélange est égale à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange (Figure n° 27).
- **Effet synergique** : la toxicité du mélange où tous les composants sont actifs est plus élevée que celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange (Figure n° 27).
- **Effet antagoniste** : la toxicité du mélange est inférieure à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composantes du mélange.

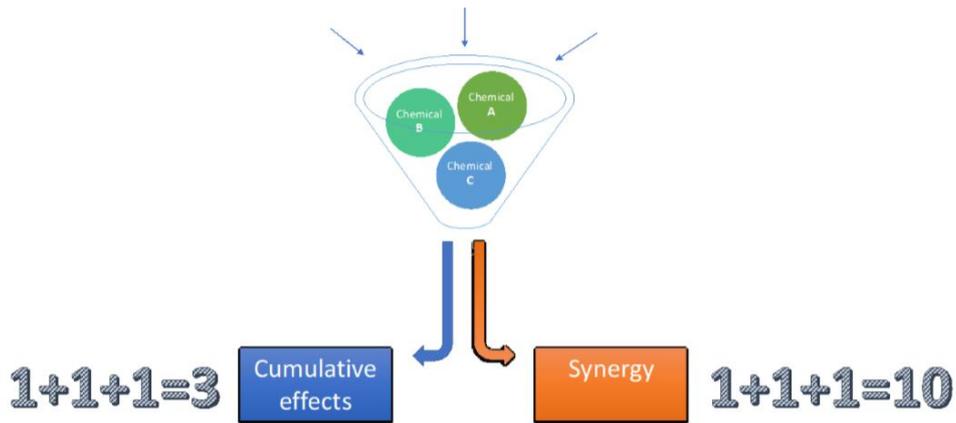


Figure n° 27 : Exemple de l'effet additif et synergique des perturbateurs endocriniens (3)

### c. Période d'exposition - latence des effets (130)

Les effets observés à la suite de l'exposition aux perturbateurs endocriniens dépendent de la période d'exposition. Certaines périodes présentent une sensibilité plus importante durant lesquelles, les effets sont majorés, par exemples lors de la période de gestation, de l'enfance, de la procréation. On parle alors de « fenêtre d'exposition » ou de « fenêtre de vulnérabilité ». La durée d'exposition est également à prendre en compte.

On appelle latence des effets, le décalage de temps entre l'exposition à la substance et la manifestation des effets toxiques. Par exemple, une exposition aux perturbateurs endocriniens durant la gestation ou l'enfance peuvent présenter des effets ne se manifestant qu'à l'âge adulte.

### d. Effet trans-générationnel (130)

Enfin, les perturbateurs endocriniens présentent des effets pouvant se transmettre d'une génération à l'autre (effet transgénérationnel).

L'affaire du diéthylstilbestrol, ou Distilbène® a servi de modèle d'étude des effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens. Cet estrogène de synthèse a été prescrit en France de 1950 à 1977 aux femmes enceintes dans le but d'éviter les fausses couches. Des effets secondaires sur les mères ont été mis en évidence puis des troubles et anomalies chez leurs descendants (fille ou garçon). Actuellement l'étude inclut la 3<sup>ème</sup> génération.

## 3. Concept des Origines Développementales de la Santé et des Maladies (DOHaD)

Les caractéristiques toxicologiques des perturbateurs endocriniens concernant la période d'exposition et la latence des effets, y compris l'effet transgénérationnel, rejoignent

l'hypothèse des origines développementales de la santé et des maladies (Developmental Origins of Health and Diseases ou DOHaD), qui établit un lien entre une adversité dès les premières phases de la vie et un cercle vicieux de propagation d'un risque de maladie à l'âge adulte, voire d'une transmission aux générations suivantes (131).

Ainsi, l'exposition environnementale durant la vie intra-utérine et la petite enfance pourrait induire des changements subtils impliqués dans la survenue de maladie ultérieure, à l'âge adulte (132).

Bien que les contours de cette hypothèse restent flous et qu'elle implique très certainement des facteurs non encore identifiés, les évidences de l'héritage de cette modulation biologique moléculaire enclenchée par l'abondance de stimulations environnementales, joue une étape déterminante pour le développement de la santé ultérieure d'un individu mais également sur celle de sa descendance (133).

#### 4. Mécanisme d'action de la perturbation endocrinienne

Les PE peuvent entraîner une perturbation à tous les niveaux du système endocrinien et vont au-delà de la simple action sur les récepteurs hormonaux. « Ils peuvent (134) :

- Imiter l'action d'une hormone naturelle en se substituant à elle avec possibilité d'inhibition de sa synthèse
- Empêcher la fixation des hormones sur leur récepteur au niveau des cellules cibles et bloquer ainsi l'action hormonale
- Perturber la synthèse d'une hormone naturelle ou de son récepteur
- Entrer en compétition dans la liaison des protéines de transport
- Altérer le métabolisme intracellulaire des hormones
- Moduler l'expression des coactivateurs des récepteurs nucléaires
- Modifier l'expression des gènes via des mécanisme d'épigénétique ».

Aujourd'hui la recherche scientifique fondamentale montre que les mécanismes sont beaucoup plus larges que ceux initialement reconnus (130).

#### 5. L'épigénétique

Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique s'intéresse à une "couche" d'informations complémentaires qui définit comment ces gènes vont être utilisés par une cellule... ou ne pas l'être. En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. Les marques épigénétiques sont des modifications chimiques de l'ADN qui n'altèrent pas la séquence de l'ADN, mais permettent de lire certains gènes et d'autres pas. Elles constituent l'épigénome. L'épigénétique est donc une sorte de mémoire

cellulaire, transmissible aux générations suivantes de cellules, mais il s'agit d'une mémoire pouvant s'effacer, d'où le terme de réversibilité (135).

L'altération des mécanismes épigénétiques est étudiée afin d'expliquer comment l'exposition à certains polluants de l'environnement pourrait modifier des systèmes biologiques à long terme. Les modifications épigénétiques pourraient être transmissibles d'une génération à l'autre. La transmission de cette empreinte fœtale in utero de la mère (F0) à sa progéniture (F1) ainsi qu'aux cellules de sa lignée germinale implique par conséquent des modifications au long cours (F2).

Lorsque ces effets sont observés à F3 ou au-delà, c'est-à-dire la ou les générations non directement exposées in utero, alors l'empreinte fœtale montre que ces anomalies sont susceptibles d'être durables et transmissibles en aval, même si les individus n'ont été exposés à aucun moment. (136) (133).

Néanmoins, l'épigénome tissulaire peut encore être modifié sous l'action de facteurs environnementaux à l'âge adulte.

Nous citerons quelques exemples de l'effet toxique transgénérationnel de pesticides démontré sur des modèles animaux ou par des études épidémiologiques humaines :

- L'exposition in utero au DDT a été associée à un risque de cancer du sein plus tard dans la vie (137).
- Par des expositions transitoires aux DDT chez les rats F0, on a pu montrer une augmentation de l'obésité dans la génération F3 ainsi qu'une tolérance au glucose un facteur lié au diabète de type 2 (97).
- L'exposition par le DDE (métabolite du DDT) pourrait induire une altération transgénérationnelle pancréatique avec défaillance de la tolérance glucidique (138).
- Des changements dans l'épigénome de sperme de la génération F3 ont pu être décelés, après exposition à un fongicide vinclozoline, à l'insecticide DDT ou encore à un mélange : perméthrine/insecticide DEET. Des dysfonctionnements testiculaires et des maladies ovariennes ont également été signalés (136).

## C. Pesticides et perturbateurs endocriniens

### 1. Effet des pesticides sur la santé : rapport INSERM de 2013.

La Direction Générale de la Santé a sollicité l'INSERM pour effectuer un bilan de la littérature scientifique permettant de fournir des arguments sur les risques sanitaires associés à l'exposition aux pesticides, en particulier dans le secteur agricole et sur les effets

d'une exposition précoce chez le fœtus et le jeune enfant. Cette demande a abouti au rapport INSERM intitulé « *Pesticides : risques pour la santé* » paru en 2013 (51).

Il ressort de cette synthèse que l'analyse des données épidémiologiques à cette date, concernant plusieurs pathologies chez l'adulte en lien avec l'exposition aux pesticides se répertorie de la façon suivante : 8 localisations cancéreuses (lymphomes non hodgkiniens, leucémies, myélomes multiples, maladie de Hodgkin, cancer de la prostate, cancer du testicule, mélanomes malins et tumeurs cérébrales) ; 3 pathologies neurodégénératives (maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, maladie d'Alzheimer) ; les troubles cognitifs ; les troubles anxiodépressifs ; les effets sur la fonction de reproduction (fertilité et fécondabilité ; grossesse et développement de l'enfant ; cancers de l'enfant) ; les effets sur le métabolisme (obésité, diabète et dyslipidémies). Les études rapportent les résultats observés pour les pesticides sans distinction ou bien parfois par catégorie (herbicide, insecticide, fongicide) ou encore par famille (organochlorés, organophosphorés, carbamates...) ou par substance active (lindane, DDT, malathion, carbaryl...).

Compte-tenu du fonctionnement du système endocrinien<sup>5</sup> et des mécanismes d'action de la perturbation endocrinienne<sup>6</sup>, il apparaît que la plupart de ces pathologies liées aux pesticides mettent en jeu des mécanismes de perturbation endocrinienne : les cancers hormono-dépendants, les pathologies de la reproduction, les pathologies du système nerveux, les pathologies du métabolisme.

## 2. Impact sur la santé des populations vulnérables : embryons, fœtus et enfants

Le fœtus et l'enfant représentent une population particulièrement vulnérable du fait de facteurs qui leur sont propres. Les enfants présentent des caractéristiques spécifiques favorisant leurs expositions aux polluants, notamment par leur tendance à tout mettre à la bouche (118).

### *a. Lien entre embryon / fœtus et l'environnement*

Durant toute la durée de la gestation, l'embryon puis le fœtus vivent une période de développement extrême et particulièrement complexe, durant laquelle ils se trouvent vulnérables aux facteurs environnementaux à travers les expositions maternelles et notamment à la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine de développement qui signe les échanges materno-fœtaux (139). Néanmoins, les expositions paternelles peuvent avoir une

---

<sup>5</sup> Voir paragraphe II.A.2 page 58

<sup>6</sup> Voir paragraphe II.B.4 page 63

influence via leurs impacts sur le spermatozoïde qui a fécondé l'ovule et qui a ainsi participé à la naissance de l'œuf puis de l'embryon et du fœtus.

Le placenta, lieu d'échange intense, joue un rôle pluriel tout au long de la grossesse, servant à la fois de tube digestif, de poumons ou encore de reins. C'est aussi un filtre où siègent de multiples enzymes, importantes dans le métabolisme, et pouvant conduire à l'activation ou l'inhibition de certains toxiques (140).

L'affaire du diéthylstilbestrol et l'apparition de cancers vaginaux chez les filles, petites-filles et arrière-petites-filles, ainsi que des risques accrus de cancers de la prostate chez les garçons (3), a alerté la communauté médicale et scientifique sur l'existence d'effets transgénérationnels (141). En effet, l'organogenèse débute lors de la 4<sup>ème</sup> semaine de gestation et est caractérisée par une multitude d'étapes accompagnées de migrations cellulaires extrêmement précises, modulée par l'influence hormonale maternelle (139).

De nombreux tissus et organes comme le cerveau poursuivent leur maturation bien au-delà de la vie intra-utérine. Chacune des périodes de développement correspond à une fenêtre de vulnérabilité pour lequel le tissu ou l'organe en formation est particulièrement sensible à l'influence de son environnement (Figure n°28), en partie en raison des marqueurs épigénétiques influencés par l'environnement lors de la différenciation tissulaire (136). La mise en évidence de fenêtres critiques de vulnérabilité de l'enfant à naître, corrélée à l'exposition de substances toxiques même à faible dose semble être responsable d'effets néfastes sur la santé future de l'enfant à naître<sup>7</sup>.

Le système endocrinien régule tous les systèmes physiologiques de l'organisme qu'il s'agisse, de la croissance osseuse, des muscles, de la reproduction y compris la puberté, la digestion, le métabolisme, le contrôle de la température corporelle, le développement de l'activité cérébrale y compris l'humeur et la vigilance. La signalisation endocrinienne est impliquée dans le contrôle à chaque fin de stade de développement dès le plus jeune stade de l'organogenèse.

---

<sup>7</sup> Voir paragraphe II.B.3 page 62

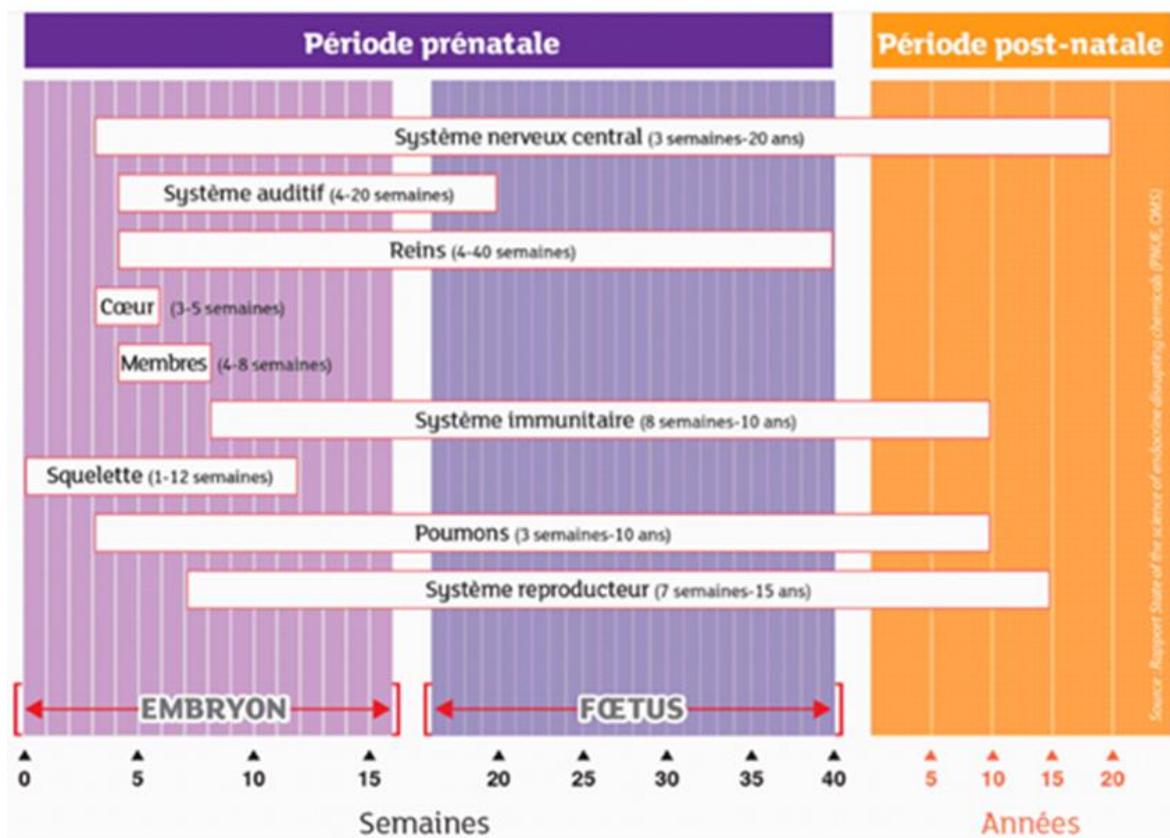


Figure n° 28 : Principales périodes de vulnérabilité humaine aux perturbateurs endocriniens, en lien avec le développement des principaux organes (142)

Concernant les perturbateurs endocriniens, les recherches scientifiques sont principalement orientées vers leurs impacts sur les populations les plus vulnérables que sont d'une part, les femmes enceintes pour les impacts sur l'embryon et le fœtus, et d'autre part les enfants et plus particulièrement les jeunes enfants.

C'est ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a créé en 2011 le motto « les 1000 premiers jours » pour désigner cette fenêtre particulière de vulnérabilité qui s'étend de la période de la conception aux deux premières années de la vie après la naissance et qui est déterminante pour le développement de l'enfant et la santé de l'adulte qu'il deviendra.

De nouvelles données épidémiologiques suggèrent que les pesticides, avérés ou suspectés d'être perturbateurs endocriniens entraînent l'apparition d'effets indésirables par l'altération de certaines fonctions biologiques comme la qualité de nos fonctions cérébrales, la survenue de cancers ou encore de troubles métaboliques (Tableau n° 2) (3).

Tableau n° 2 : Certains effets indésirables des perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés (3)

Compounds	Adverse effects				
	Metabolic disorders	Neurodevelopment, thyroid function	Reproduction	Cardiovascular effects	Cancer and other
<b>Pesticides</b>					
DDT*		Thyroid homeostasis (VL)	Menstrual function (P), early foetal loss (S)		Breast cancer (P) Environmental impacts
<b>Organophosphate pesticides</b>		Neurodevelopmental changes, cortex thickness, Lower IQ (VL)			
Triclosan	Increased BMI (S) and head circumference (P)	Neurobehavioral changes (P)			(Environmental impacts)

### b. Les malformations congénitales

Dans son rapport de 2012 sur les possible effets précoces des perturbateurs endocriniens sur le développement de l'enfant, l'OMS se base sur de nombreuses études. Par exemple les malformations de type hypospadias ou encore de fentes orales ont été suggérées notamment pour les mères exposées professionnellement aux pesticides (141).

Par ailleurs, la quantité de pesticides chlorés dans les laits maternels s'est avérée plus élevée pour les mères aux garçons atteints de cryptorchidie que celles des garçons sans cryptorchidie. (143).

De la même manière une quantité plus importante d'hexachlorobenzène, pesticide organochloré, a été retrouvée dans les échantillons de graisse des enfants ayant une cryptorchidie par rapport aux témoins (141). L'association de l'exposition professionnelle aux pesticides durant la maternité a trouvé des risques d'hypospadias élevés dans la réalisation de la meta-analyse : pesticides et hypospadias (144).

### c. La croissance foétale

L'INSERM (51) note pour la série d'études de cohorte analysées, l'impact de l'exposition aux pesticides organophosphorés sur le développement foetal tel qu'une diminution du poids et/ou de la taille de naissance notamment lorsque la mère possède une faible activité à la paraoxonase 1 (PON 1), enzyme permettant la détoxification d'organophosphorés. De plus, certaines études suggèrent des retards de croissance intra utérin en relation à l'exposition d'un herbicide : l'atrazine.

### d. Cancres infantiles

Le travail de INSERM de 2013 rapporte par plusieurs méta-analyses que l'exposition maternelle durant la grossesse et durant l'enfance aux pesticides en particulier de type herbicides et insecticides, augmente le risque de leucémie, cancers le plus fréquent chez la population pédiatrique. De plus, il est noté que le risque de tumeurs cérébrales chez

l'enfant est augmenté lors d'une exposition professionnelle maternelle ou paternelle aux pesticides en période prénatale (51).

### *e. Le développement neurologique*

La question d'une interférence entre maladies neurodéveloppementales et perturbateurs endocriniens est suspectée et émerge comme un problème de santé publique potentiellement préoccupant. Le développement du tissu cérébral débute approximativement à la troisième semaine de gestation (Figure n° 28) (142). Une revue de la littérature scientifique (138) concernant l'impact des perturbateurs thyroïdiens sur le développement du cerveau souligne comment la signalisation des hormones thyroïdiennes maternelles en début de grossesse affecte le coefficient intellectuel (QI) de la progéniture, mais également le risque de maladies neurodéveloppementales.

La recherche de l'impact des pesticides sur le développement neurologique pré et post natal font l'objet d'un certain nombre d'études épidémiologiques quant aux conséquences d'une telle exposition (51).

Dans son rapport publié en 2013, l'EFSA montre que sur 287 pesticides actuellement commercialisés, 101 ont montré des effets thyroïdiens et 97 ont montré des effets neurotoxiques (3).

Les exemples d'études citées ci-après illustrent la diversité de quelques travaux sur le sujet :

- Des études menées en Équateur sur des enfants de famille exposés professionnellement aux pesticides (organophosphorés, carbamates, dithiocarbamates) ont montré une atteinte de la motricité fine et de l'acuité visuelle des enfants (51)
- Dans une étude menée en Californie, la comparaison des enfants atteints de troubles autistiques à des enfants témoins a montré que les cas ont été exposés plus souvent in utero aux pesticides organochlorés que les témoins. En revanche il n'y a pas d'association observée pour les autres familles de pesticides (145).
- L'utilisation de biomarqueur urinaire maternel dans une cohorte multiethnique de l'hôpital Mount Sinai aux Etats-Unis, fait état d'une association significative entre la concentration du malathion dicarboxilique acide, métabolite du malathion et de DAP (dialkylphosphates), métabolite commun de pesticides organophosphorés, avec la présence de réflexes anormaux chez le nouveau-né mesuré avec l'échelle d'évaluation du comportement néonatal (test de Brazelton). De plus, le suivi des enfants à 12 mois montre un déficit de développement cognitif avec une association plus importante pour la population de mères présentant l'enzyme responsable de la détoxification de pesticides organophosphorés (paraoxonase 1) de génotype PON 1 Q192R, en lien avec l'augmentation de DAP urinaire (51).

- Des résultats similaires aux Etats-Unis, ont été trouvés par l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), avec la mise en évidence d'un lien entre le nombre de signes évocateurs du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et l'augmentation de la concentration urinaire de dialkylphosphates (métabolites de pesticides organophosphorés) chez les enfants (51).
- Des données comparables apparaissent dans la cohorte CHAMACOS (Center for the Health Assessment of Mothers And Children Of Salinas), aux Etats-Unis (l'acronyme CHAMACOS correspond à un mot espagnol-mexicain qui signifie « petit enfant » et qui reflète la population d'étude pour cette cohorte). La recherche de certains métabolites de pesticides (malathion ou encore chlorpyrifos) et les dialkylphosphates dans les urines des femmes enceintes et des enfants à différents âges, fait état d'un plus faible QI, d'un plus faible fonctionnement cognitif, ainsi que des réflexes néonataux anormaux chez les enfants, pour les organophosphorés. Le risque de troubles d'attention est, de plus, important. On note aussi que des niveaux plus élevés de DDT dans le sang des mères durant la grossesse sont associés à un développement mental plus faible chez leurs enfants à 2 ans (146).
- La mise en évidence de performances motrices réduites à l'âge de 2 ans en association avec l'exposition prénatale et le niveau de propoxur (insecticide de la famille des carbamates) mesuré à partir du méconium a été conduite dans une étude aux Philippines (147).
- Une étude menée sur l'impact du chlorpyrifos sur le développement neurologique a montré que des taux plus élevés de ce pesticide sont susceptibles de retarder le développement mental et augmenter les problèmes d'attention (148).
- D'autres études, attestent des mêmes conclusions, à savoir que le chlorpyrifos est associé à une perte de QI, un cortex cérébral plus mince avec un risque accru de maladies développementales (trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, trouble du spectre autistique) (3).

En l'état actuel des connaissances, de nombreuses données se sont accumulées au cours de ces dernières années et font état, notamment avec les pesticides organophosphorés de preuves évidentes quant à l'association existant entre les niveaux de ces pesticides et les déficits neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero et dans la petite enfance.

## D. Réglementation

Pour assurer la sécurité sanitaire et la protection de l'environnement, les pouvoirs publics utilisent un processus d'analyse des risques en 3 étapes (149) :

- **L'évaluation des risques** (ou analyse des risques) : correspond à une démarche de prise de décision fondée sur l'expertise scientifique, avec une définition de méthodes standardisées de calcul (issu des premières mathématiques probabilistes) et l'adoption de normes définissant la démarche dans son ensemble (150) (151). Ces normes sont utilisées dans la réglementation.
- **La gestion des risques** : correspond à l'évaluation des options alternatives et aux mesures prises pour réduire les risques potentiels, compte-tenu des informations tirées d'une évaluation défavorable des risques (152)
- **La communication sur les risques** : fait référence à un échange d'informations, de conseils et d'opinions en temps réel, entre les experts ou les dirigeants et la communauté faisant face à une menace (danger) à sa survie, sa santé ou son bien-être économique ou social (153).

La démarche d'évaluation des risques, apparue dans les années 1970 et 1980 aux États-Unis (National Research Council), fait aujourd'hui l'objet d'un consensus international.

C'est cette méthodologie en 4 étapes qui est préconisée par l'Union Européenne pour l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux pour les substances nouvelles et existantes dans le cadre du règlement 1488/94/CE :

- **Identification des dangers** : « identification des effets indésirables qu'une substance est intrinsèquement capable de provoquer ». Cette étape consiste à répertorier les agents auxquels sont potentiellement exposées les populations et à identifier leurs effets nocifs.
- **Évaluation du rapport dose (concentration)-réponse (effet)** : « estimation de la relation entre la dose, ou le niveau d'exposition à une substance, et l'incidence et la gravité d'un effet ». Cette étape est caractérisée par le calcul d'une "valeur toxicologique de référence" (VTR) pour la substance.
- **Évaluation de l'exposition** : « détermination des émissions, des voies de transfert et des vitesses de déplacement d'une substance et de sa transformation ou de sa dégradation afin d'évaluer les concentrations/doses auxquelles les populations humaines ou les composantes de l'environnement (le milieu aquatique, le milieu terrestre et l'air) sont exposées ou susceptibles de l'être ». Cette étape recourt à des scénarios possibles d'exposition variant suivant les différents paramètres répertoriés.

- **Caractérisation du risque** : « estimation de l'incidence et de la gravité des effets indésirables susceptibles de se produire dans une population humaine ou une composante de l'environnement en raison de l'exposition, réelle ou prévisible à une substance ; la caractérisation peut comprendre l'estimation du risque, c'est-à-dire la quantification de cette probabilité ». Cette étape représente l'estimation du risque et l'analyse de l'incertitude entourant l'évaluation du risque.

## 1. Les Valeurs de Référence Toxicologique (VTR)

Les professionnels de santé publique utilisent des valeurs toxicologiques de référence (VTR), fondée sur la notion de facteurs de sécurité, afin de caractériser certains risques sanitaires encourus par les populations. Une VTR est une appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique permettant d'établir une relation entre une dose et un effet. Les VTR sont établies par des instances internationales (OMS, etc.), européennes (EFSA) ou des structures nationales (US EPA, RIVM, Santé Canada, etc...) (154).

Il en existe pour différentes durées d'exposition (aigüe, sub-chronique, chronique) et en fonction de la voie d'exposition. Pour les voies orales et par inhalation, une distinction est également effectuée pour les valeurs développées pour des effets à seuil de dose et des effets sans seuil de dose (155).

Actuellement, la démarche à seuil de dose est appliquée de manière systématique sauf pour les cancérigènes génotoxiques avérés et ceux dont le mécanisme d'action n'est pas clairement démontré. À noter qu'il existe une réflexion en cours pour la prise en compte d'autres effets au moyen d'une démarche sans seuil notamment les effets perturbateurs endocriniens ou les effets sensibilisants (3)(155).

### *a. VTR à seuil*

Les substances chimiques « à seuil » sont des substances pour lesquelles il n'est pas observé d'effet néfaste en dessous d'une certaine dose administrée. Cette catégorie recouvre essentiellement les effets systémiques y compris les effets sur la reproduction, et les effets cancérogènes non génotoxiques.

Une VTR à seuil représente la quantité d'un produit, ou sa concentration dans l'air, à laquelle un individu peut être exposé sans constat d'effet néfaste sur une durée déterminée.

### *b. VTR sans seuil<sup>8</sup>*

Les substances chimiques « sans seuil » sont des substances pour lesquelles un effet peut apparaître quelle que soit la dose administrée. Cette catégorie concerne principalement les cancérrogènes génotoxiques.

La VTR sans seuil est définie comme un excès de risque unitaire et correspond à la pente de la droite de la relation dose-effet.

### *c. Principes généraux pour la construction d'une VTR (156).*

La méthode de construction d'une VTR diffère en fonction du type de VTR (à seuil ou sans seuil) :

- 1/ Sélection de l'étude source (étude sur animaux, étude épidémiologique, ...)
- 2/ Déterminations de l'effet critique et de la dose critique associée au regard du profil toxicologique de la substance
- 3/ Calcul de la VTR (extrapolation à des niveaux de doses inférieurs à ceux observés dans les études servant de base au calcul pour les effets à seuil, modélisation mathématique pour les effets sans seuil, ajustement des durées d'exposition, extrapolation de l'animal à l'homme)
- 4/ Application de facteurs d'incertitude (cas de VTR à seuil)
- 5/ Enfin, certains organismes associent à la valeur développée pour des effets à seuil un facteur d'incertitude qui informe sur la qualité de cette valeur.

### *d. Cas des pesticides*

Sur la plateforme ouverte des données publiques françaises, est mise à disposition la base de données AGRITOX (157) créée en 1986 par l'INRA. Seules les données jugées valides par les experts des instances officielles d'évaluation au niveau français et/ou européen sont présentées, elles proviennent des dossiers de substances actives et/ou de demande d'autorisation de mise sur le marché soumis par les industriels et des données publiées dans la littérature scientifique.

Les fichiers contiennent les données essentielles (identité, propriétés physico-chimiques, toxicité aiguë, valeurs toxicologiques de référence, écotoxicité, classement) des substances actives approuvées au titre du Règlement (CE) N°1107/2009 ou ayant fait l'objet d'un retrait de l'approbation récent.

---

<sup>8</sup> Remarque : Une même substance peut avoir des effets « à seuil » et « sans seuil », il s'agit alors de deux mécanismes d'action différents pour des organes différents voire pour le même organe.

## 2. Texte réglementaire N° 1107/2009 du 21 octobre 2009 de la Communauté Européenne concernant les Autorisations de Mises sur le Marché des pesticides.

La notion de pesticides perturbateurs endocriniens apparaît dans le texte réglementaire N° 1107/2009 de la communauté européenne du 21 octobre 2009, paru au Journal Officiel du 24/11/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil (158).

La logique du texte exprime qu'aucun pesticide ne devrait être autorisé s'il présente des effets perturbateurs endocriniens (3), sans pour autant que l'effet perturbateur endocrinien n'ait été défini dans le texte réglementaire. Inscrite dans l'annexe II (CE) N° 1107/2009, la commission européenne devait fournir, avant le 14 décembre 2013, les critères d'identification des perturbateurs endocriniens. C'est en 2018 que la révision du texte sera publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne du 20/04/2018 dans le Règlement (UE) 2018/605 du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) N° 1107/2009, en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien<sup>9</sup> (159). Ainsi depuis le 20 octobre 2018, le règlement (UE) 2018/605 fonde les critères pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien sur les définitions de l'OMS : une définition en 2002 des perturbateurs endocriniens, puis une définition en 2009 des effets indésirables. Pour mettre en œuvre ces critères, le règlement (UE) 2018/605 indique qu'« *il y a lieu de déterminer la force probante des données en tenant compte en particulier de la méthode prévue à cet égard par le règlement (CE) N° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil* (160). *Il convient également de tenir compte de l'expérience préalable de l'utilisation du document d'orientation de l'OCDE sur les lignes directrices normalisées pour évaluer l'effet perturbateur des produits chimiques sur le système endocrinien* (161). *En outre, la mise en œuvre des critères devrait se fonder sur l'ensemble des données scientifiques pertinentes, notamment les études soumises conformément aux prescriptions actuelles en matière de données réglementaires du règlement (CE) N° 1107/2009* ».

Selon le texte (page 37) du règlement (CE) N° 1272/2008 : « *La détermination de la force probante des données signifie que toutes les informations disponibles ayant une incidence sur la détermination du danger sont prises en considération conjointement; telles que des résultats d'essais in vitro appropriés, de données pertinentes provenant d'essais sur des animaux, d'informations provenant de l'application de l'approche par catégories (regroupement, références croisées), modèles de relations (quantitatives) structure-activité ((Q)SARs), des effets observés chez l'homme, par exemple des données de la médecine du travail et des données provenant de bases de données sur les accidents, des études épidémiologiques et cliniques, ainsi que d'informations obtenues par des études de*

---

<sup>9</sup> Voir annexe I pour la réglementation (UE) 2018/605 page 83

*cas et des observations bien documentées. La qualité et la cohérence des données doivent être assurées de manière appropriée. Les informations relatives aux substances ou aux mélanges faisant l'objet de la classification, ainsi que les résultats d'études portant sur le site d'action, le mécanisme ou le mode d'action sont considérés comme appropriés. Les résultats positifs et négatifs sont rassemblés et l'ensemble est pris en considération pour déterminer la force probante des données ».*

Concernant le document d'orientation sur les lignes directrices normalisées pour évaluer l'effet PE des produits chimiques (161), les experts de l'OCDE précisent dans leur document guide (page 98, points 129 et 130) que :

- L'approche sous-jacente à la mise en œuvre de ces lignes directrices consiste à tenir compte du poids des preuves disponibles, car les situations où un seul essai fournit des preuves concluantes qu'un produit chimique est un PE peuvent ne pas être courantes, bien qu'il y ait des exceptions.

- Les lignes directrices du présent document sont considérées comme fiables pour les modalités oestrogènes/androgènes/thyroïde/stéroïdogenèse, et pour certains invertébrés, l'hormone juvénile, l'ecdysone ou l'activité rétinolique. Toutefois, il est reconnu que d'autres modes d'action endocrinienne existent et que certains essais n'ont pas encore été entièrement validés. Le domaine de la perturbation endocrinienne continue de se développer, c'est pourquoi il s'agit toujours d'un « document vivant » qui fera l'objet de modifications au fur et à mesure que de nouvelles données seront générées, que de nouvelles modalités seront décrites et que de nouveaux essais seront publiés comme lignes directrices pour les essais.

Au-delà, de la difficulté reconnue par les experts ci-dessus, pour la mise en évidence d'un effet PE d'une molécule, d'autres critères d'approbation des pesticides décrits dans la réglementation apparaissent poser des difficultés d'évaluation. Pour exemples, comment définir le niveau de « l'acceptable et l'inacceptable » ou encore le niveau des « souffrances et douleurs inutiles » tels que mentionnés dans l'alinéa 3 de l'Article 4 en pages 9 et 10, de la réglementation Européenne N° 1107/2009 de 50 pages, concernant les critères d'approbation des pesticides (158). En effet, dans le Chapitre II, Substances actives, Phytoprotecteurs, Synergistes et Coformulants, en Section 1 - Substances actives et Sous-section 1 – Exigences et conditions d'approbation, article 4, alinéa 3, on peut lire parmi les critères d'acceptation d'un produit phytomédicamentaire, dans des conditions d'application conformes aux bonnes pratiques phytosanitaires et dans des conditions réalistes d'utilisation :

« .../

*c) il n'a aucun effet inacceptable sur les végétaux ou les produits végétaux ;*

*d) il ne provoque ni souffrances ni douleurs inutiles chez les animaux vertébrés à combattre ;*

*e) il n'a pas d'effet inacceptable sur l'environnement, compte tenu particulièrement des éléments suivants, lorsque les méthodes d'évaluation scientifiques de ces effets, acceptées par l'Autorité, sont disponibles :*

*i) son devenir et sa dissémination dans l'environnement, en particulier en ce qui concerne la contamination des eaux de surface, y compris les eaux estuariennes et côtières, des eaux souterraines, de l'air et du sol, en tenant compte des endroits éloignés du lieu d'utilisation, en raison de la propagation à longue distance dans l'environnement ;*

*ii) son effet sur les espèces non visées, notamment sur le comportement persistant de ces espèces ;*

*iii) son effet sur la biodiversité et l'écosystème.*

Ce questionnement sur le niveau de « l'acceptable et de l'inacceptable » est d'autant plus d'actualité que la dégradation de la qualité de notre l'environnement par les activités anthropiques de ces dernières décennies, et notamment l'usage des pesticides, est objectivée (se reporter partie I de ce travail) : d'une part par la perte de biodiversité dans l'environnement actuel, et d'autre part par l'accumulation de pesticides retrouvés dans toutes les matrices de notre environnement qu'il s'agisse de l'eau, la terre ou l'atmosphère, allant jusqu'à la contamination humaine.

En 2019, sur la base de la récente réglementation européenne n° 2018/605, l'ANSES a établi un travail d'expertise dans le cadre de la saisine n° 2018-SA-0289. Elle redemande l'examen de mise sur le marché et le retrait de fongicides à base d'époxiconazole pour son caractère perturbateur endocrinien (162).

3. Texte réglementaire N° 98/83/CE du 3 novembre 1998 de la Communauté Européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Ce texte réglementaire N° 98/83/CE du 3 novembre 1998 a été présenté dans ce travail concernant la limite de qualité pour les pesticides<sup>10</sup>.

Les experts de l'AFSSA dans leur rapport de 2007 (77), rappellent que les valeurs des limites de qualité pour les pesticides proviennent de la directive 80/778/CEE du 15 juillet 1980 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, qui a fixé une concentration maximale admissible de 0,1 µg/L par substance et une valeur de 0,5 µg/L pour le total des substances. Ils précisent que « *la limite de qualité de 0,1 µg/L a été fixée dans un objectif de précaution en considérant que les pesticides n'étaient pas des*

---

<sup>10</sup> Voir paragraphe I-A-1-b page 36

*constituants naturels des eaux et, qu'en conséquence, on ne devait pas les y retrouver ». Ils soulignent que « Cette valeur correspond aux seuils de détection des méthodes d'analyses disponibles au début des années 1970 pour les pesticides recherchés à l'époque. Elle n'est pas fondée sur une approche toxicologique et n'a donc pas de signification sanitaire ». Ils rappellent aussi que « À la fin des années 80, quand l'évolution des moyens d'analyse a permis d'améliorer les conditions de contrôle des pesticides dans les eaux d'alimentation, des teneurs en pesticides inférieures ou égales à 0,1 µg/L ont pu être détectées. Cependant la directive 98/83/CE du 3 novembre 1998 et le code de la santé publique ont reconduit les valeurs paramétriques de 0,1 µg/L pour chaque pesticide (à l'exception de l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachlorépoxyde pour lesquels une limite de qualité est fixée à 0,03 µg/L), y compris les « métabolites et les produits de dégradation et de réaction pertinents », et de 0,5 µg/L pour le total des substances » (77).*

Malgré l'évolution des méthodes d'analyse permettant la quantification plus fine de ces molécules (de l'ordre de la dizaine de ng/L voir du ng/L), les valeurs paramétriques restent toujours aujourd'hui les mêmes que celles de 1980.

De plus, ces valeurs de la limite de qualité pour les pesticides ne prennent pas en considération l'effet perturbateur endocrinien possible qui confère à ces molécules des caractéristiques toxicologiques particulières comme une relation dose-effet non monotone, des effets à faibles doses et l'effet cocktail<sup>11</sup>.

Enfin, le rapport du Sénat du 18/03/2003 de l'OPECST n° 215 a souligné que : « aujourd'hui une confusion est entretenue entre norme sanitaire et norme environnementale. Elles sont aujourd'hui des seuils qui permettent d'enclencher des procédures contentieuses, de déterminer le choix de sites d'implantations industrielles. [...] Contrairement aux autres limites et références de qualité qui sont déterminées sur des considérations scientifiques, le choix des normes européennes en matière de pesticides relève moins d'analyses toxicologiques que d'une prise de position visant à se rapprocher du risque zéro. Il s'agit donc moins d'un choix de santé publique que d'un choix politique et environnemental : dès lors que dans l'état naturel, il n'y a pas de pesticide dans l'eau, il ne doit pas y en avoir non plus dans les eaux de consommation » (65).

---

<sup>11</sup> Décrites au paragraphe II-B-2 en page 60

4. Texte réglementaire N° 396/2005 du 23 février 2005 de la communauté européenne concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale.

La Commission européenne a harmonisé les Limites Maximales en Résidus (LMR) dans le cadre du Règlement N°396/2005 du 23 février 2005, paru au Journal Officiel du 16/03/2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil.

Ainsi, ce règlement définit les quantités maximales de résidus de pesticides autorisées dans les denrées alimentaires d'origine animale (la viande, les abats, le lait, les œufs ou le miel) ou végétale (fruit, légume ou céréale) destinés à la consommation humaine ou animale (163).

Une LMR spécifique est définie pour un couple « Denrée - Substance active de pesticide », alors qu'une LMR générale (« valeur par défaut ») de 0,01 mg/kg s'applique lorsqu'aucune LMR spécifique n'a été définie, à moins que des valeurs par défaut différentes soient fixées pour une substance active dans l'Annexe V du règlement N° 396/2005 (164).

Le calcul des valeurs de LMR pour les pesticides s'appuie sur la toxicologie classique et ne prennent pas en considération l'effet perturbateur endocrinien possible, qui confère à ces molécules des caractéristiques toxicologiques particulières comme une relation dose-effet non monotone, des effets à faibles doses et l'effet cocktail<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> Décrites au paragraphe II-B-2 page 60

# Conclusion

Les choix politiques d'après-guerre, ont conduit à l'industrialisation massive de la profession agricole, façonnant ainsi de nouvelles bases pour l'agriculture actuelle. C'est ainsi qu'une partie du savoir de la culture de la terre, héritée de génération successives, a été gommée.

L'agriculture industrielle repose sur une pratique de monocultures sur d'importantes étendues (modification des paysages ruraux), qui génère l'usage colossal de pesticides (85 900 tonnes pour l'année 2018) et de variétés dites « résistantes » aux aléas.

L'émergence de nouvelles problématiques s'est imposée avec la mise en œuvre de cette ère agro-industrielle. Dès les années 60, Rachel Carson avertissait sur les ravages sur la faune et l'environnement liées à l'utilisation de pesticides. Depuis cette date, certaines molécules ont été retirées du marché des pesticides car trop toxiques, alors même que les AMM qu'elles avaient préalablement obtenues quelques années auparavant, devaient en garantir l'innocuité. Dans le même temps, de nouvelles molécules apparaissent sur le marché, tant qu'elles ne seront pas retirées après des années d'investigation, qui démontreraient leur dangerosité. Par-delà l'évolution des connaissances qui amènent à revoir les critères de délivrance des AMM au fil des années, cette observation montre que la réglementation est entachée d'un biais, comme l'avait souligné, le Conseil National de la Recherche (National Research Council, USA) en ces termes : *"Le pré-supposé de l'hypothèse nulle telle qu'utilisée dans l'analyse des risques [comme c'est le cas pour la réglementation des produits chimiques] contient un biais implicite car elle impose une plus grande charge de preuve à ceux qui restreindraient qu'à ceux qui exercent une activité dangereuse, en présumant que ces activités sont sûres jusqu'à preuve du contraire "* (165).

Ce biais se révèle pleinement dans le cas des perturbateurs endocriniens, compte-tenu de la complexité et de l'incertitude pour mettre en évidence ce caractère pour une molécule chimique.

Par ailleurs, la promotion de la santé (définie par l'OMS en 1986 dans la Charte d'Ottawa), et la Charte de l'Environnement et de la Santé, (émise à l'initiative de l'OMS en 1989) ont permis de poser les fondements d'une réflexion qui sera formalisée en 1994 par l'OMS, dans la définition de la santé environnementale : *« La santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures ».*

L'Article 1 de la Charte de l'Environnement et de la Santé stipule que : « *Chaque personne est en droit : de bénéficier d'un environnement permettant la réalisation du niveau le plus élevé possible de santé et de bien-être ; d'être informée et consultée sur les plans, les décisions et activités susceptibles d'affecter à la fois l'environnement et la santé ; de participer au processus de décision* » (166).

La charte d'Ottawa (167) reconnaît 5 axes d'actions pour promouvoir la santé :

- **Elaboration de politiques pour la santé** : La promotion de la santé va bien au-delà des simples soins de santé. Elle inscrit la santé à l'ordre du jour des responsables politiques de tous les secteurs et à tous les niveaux, en les incitant à prendre conscience des conséquences de leurs décisions sur la santé et en les amenant à admettre leur responsabilité à cet égard.
- **Création d'environnements favorables à la santé** : Nos sociétés sont complexes et interconnectées et l'on ne peut séparer la santé des autres objectifs. Les liens qui unissent de façon inextricable les individus à leur milieu constituent la base d'une approche socio-écologique à l'égard de la santé. Le grand principe directeur, pour le monde entier, comme pour les régions, les nations et les communautés, est la nécessité d'une prise de conscience des tâches qui nous incombent tous, les uns envers les autres et vis-à-vis de notre communauté et de notre milieu naturel. Il faut appeler l'attention sur le fait que la conservation des ressources naturelles, où qu'elles soient, doit être considérée comme une responsabilité mondiale.
- **Renforcement de l'action communautaire** : Au cœur même de ce processus, il y a la dévolution de pouvoir aux communautés considérées comme capables de prendre en main leurs destinées et d'assumer la responsabilité de leurs actions.
- **Acquisitions d'aptitudes individuelles** : La promotion de la santé appuie le développement individuel et social grâce à l'information, à l'éducation pour la santé et au perfectionnement des aptitudes indispensables à la vie.
- **Réorientation des services de santé** : Par de-là son mandat qui consiste à offrir des services cliniques et curatifs, le secteur de la santé doit s'orienter de plus en plus dans le sens de la promotion de la santé. Les services de santé doivent se doter d'un mandat plus vaste, moins rigide et plus respectueux des besoins culturels, qui les amène à soutenir les individus et les groupes dans leur recherche d'une vie plus saine et qui ouvre la voie à une conception élargie de la santé, en faisant intervenir, à côté du secteur de la santé proprement dit, d'autres composantes de caractère social, politique, économique et environnemental.

Ainsi, le pharmacien a une place de choix en tant qu'acteur de santé pour la promotion de la santé auprès des populations. Ce rôle a été renforcé par l'instauration de la dernière

réforme en santé de 2009 : la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoire). Cette loi, confère au pharmacien un rôle dans l'éducation de la population en termes de santé en le plaçant comme un relai d'informations essentiel en lien avec la santé environnementale. Le pharmacien d'officine se retrouve donc à la fois dans deux des axes de la Charte d'Ottawa : « *Réorientation des services de santé* », et aussi « *Acquisitions d'aptitudes individuelles* ». En effet, il contribue à la prévention et la promotion de la santé, notamment par l'élaboration de conseils individualisés auprès des personnes qu'il rencontre dans le cadre de l'exercice de sa profession.

Cependant, compte-tenu du lien inextricable entre santé et environnement la création d'environnements de vie favorables à la santé est indispensable et nécessite d'élaborer des politiques pour cela, dans d'autres secteurs que la santé, tout en mobilisant et renforçant l'action communautaire (168).

# Annexe

## RÈGLEMENT (UE) 2018/605 DE LA COMMISSION

du 19 avril 2018

**modifiant l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil <sup>(1)</sup>, et notamment son article 78, paragraphe 1, point a), et son annexe II, deuxième alinéa, point 3.6.5,

considérant ce qui suit:

- (1) Il convient d'élaborer des critères scientifiques permettant de déterminer les propriétés des substances actives, des phytoprotecteurs et des synergistes perturbant le système endocrinien en tenant compte des objectifs du règlement (CE) n° 1107/2009, à savoir, d'une part, assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et animale et de l'environnement, en garantissant en particulier que les substances ou produits mis sur le marché n'ont aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale ni aucun effet inacceptable sur l'environnement et, d'autre part, améliorer le fonctionnement du marché intérieur, tout en améliorant la production agricole.
- (2) Dans le cadre de son programme international sur la sécurité des substances chimiques, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé, en 2002, une définition des perturbateurs endocriniens <sup>(2)</sup>, puis, en 2009, une définition des effets indésirables <sup>(3)</sup>. Ces définitions font désormais l'objet d'un très large consensus entre scientifiques. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (ci-après l'«Autorité») les a approuvées dans son avis scientifique concernant les perturbateurs endocriniens adopté le 28 février 2013 <sup>(4)</sup> (ci-après l'«avis scientifique de l'Autorité»). Le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs partage également ce point de vue <sup>(5)</sup>. Il convient par conséquent de fonder les critères pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien sur ces définitions de l'OMS.
- (3) Pour mettre en œuvre ces critères, il y a lieu de déterminer la force probante des données en tenant compte en particulier de la méthode prévue à cet égard par le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil <sup>(6)</sup>. Il convient également de tenir compte de l'expérience préalable de l'utilisation du document d'orientation de l'OCDE sur les lignes directrices normalisées pour évaluer l'effet perturbateur des produits chimiques sur le système endocrinien <sup>(7)</sup>. En outre, la mise en œuvre des critères devrait se fonder sur l'ensemble des données scientifiques pertinentes, notamment les études soumises conformément aux prescriptions actuelles en matière de données réglementaires du règlement (CE) n° 1107/2009. Ces études sont pour la plupart basées sur des protocoles convenus au niveau international.
- (4) La détermination des propriétés perturbant le système endocrinien en rapport avec la santé humaine devrait s'appuyer sur des données humaines et/ou animales, permettant ainsi l'identification des perturbateurs endocriniens aussi bien connus que présumés.

<sup>(1)</sup> JO L 309 du 24.11.2009, p. 1.

<sup>(2)</sup> OMS/PISSC (Organisation mondiale de la santé/Programme international sur la sécurité des substances chimiques), 2002. «Global Assessment of the State-of-the-science of Endocrine Disruptors», WHO/PCS/EDC/02.2, accessible au public à l'adresse suivante: [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/)

<sup>(3)</sup> OMS/PISSC (Organisation mondiale de la santé/Programme international sur la sécurité des substances chimiques), 2009. «Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food», Environmental Health Criteria 240, accessible au public à l'adresse suivante: <http://www.who.int/foodsafety/publications/chemical-food/en/>

<sup>(4)</sup> «Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment», *EFSA Journal*, 2013, 11(3):3132, doi:10.2903/j.efsa.2013.3132.

<sup>(5)</sup> Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs, «Memorandum on Endocrine Disruptors», 16 décembre 2014 (SCCS/1544/14).

<sup>(6)</sup> Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (JO L 353 du 31.12.2008, p. 1).

<sup>(7)</sup> Série de l'OCDE sur les essais et évaluations, numéro 150.

- (5) Étant donné que les critères scientifiques spécifiques exposés dans le présent règlement reflètent l'état des connaissances scientifiques et techniques actuelles et doivent être appliqués en lieu et place des critères actuellement énoncés à l'annexe II, point 3.6.5, du règlement (CE) n° 1107/2009, il convient qu'ils figurent dans ladite annexe.
- (6) Afin de prendre en compte les connaissances scientifiques et techniques actuelles, des critères scientifiques spécifiques devraient également être spécifiés afin d'identifier les substances actives, les phytoprotecteurs ou les synergistes ayant des propriétés perturbant le système endocrinien qui pourraient avoir des effets indésirables sur des organismes non ciblés. C'est pourquoi l'annexe II, point 3.8.2, du règlement (CE) n° 1107/2009 devrait être modifié pour introduire ces critères spécifiques.
- (7) Il convient que la Commission évalue, sur la base des objectifs du règlement (CE) n° 1107/2009, l'expérience acquise dans le cadre de l'application des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien introduits par le présent règlement.
- (8) Les critères pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien reflètent l'état des connaissances scientifiques et techniques actuelles et permettront d'identifier avec plus de précision les substances actives ayant des propriétés perturbant le système endocrinien. Il convient donc que les nouveaux critères s'appliquent dès que possible, en tenant compte du temps nécessaire pour permettre aux États membres et à l'Autorité de se préparer à leur application. C'est pourquoi ces critères devraient s'appliquer à partir du 20 octobre 2018, sauf si le comité concerné a voté sur un projet de règlement au plus tard le 20 octobre 2018. La Commission examinera les implications pour chaque procédure en cours en vertu du règlement (CE) n° 1107/2009 et prendra, le cas échéant, les mesures appropriées dans le respect des droits des demandeurs. Cela pourrait inclure une demande de renseignements complémentaires au demandeur et/ou de données scientifiques supplémentaires à l'État membre rapporteur et à l'Autorité.
- (9) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier*

L'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009 est modifiée conformément à l'annexe du présent règlement.

*Article 2*

Les points 3.6.5 et 3.8.2 de l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009, tel que modifié par le présent règlement, s'appliquent à partir du 20 octobre 2018, excepté dans le cas des procédures pour lesquelles le comité a voté sur un projet de règlement au plus tard le 20 octobre 2018.

*Article 3*

Au plus tard le 20 octobre 2025, la Commission présente au comité visé à l'article 79 du règlement (CE) n° 1107/2009 une évaluation de l'expérience acquise dans le cadre de l'application des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien introduits par le présent règlement.

*Article 4*

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 20 octobre 2018.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 19 avril 2018.

*Par la Commission*

*Le président*

Jean-Claude JUNCKER

## ANNEXE

L'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009 est modifiée comme suit:

1) Au point 3.6.5, les alinéas suivants sont ajoutés après le quatrième alinéa:

«À partir du 20 octobre 2018, une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste est considéré comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien qui peuvent causer des effets indésirables chez l'homme si, sur la base des points 1) à 4) du sixième alinéa, il s'agit d'une substance qui répond à l'ensemble des critères suivants, à moins qu'il soit démontré que les effets indésirables identifiés ne concernent pas l'homme:

- 1) elle présente un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants, à savoir un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population qui se traduit par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à compenser un stress supplémentaire ou par l'augmentation de la sensibilité à d'autres influences;
- 2) elle a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'elle altère la ou les fonctions du système endocrinien;
- 3) l'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien.

L'identification d'une substance active, d'un phytoprotecteur ou d'un synergiste comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien qui peuvent causer des effets indésirables chez l'homme conformément au cinquième alinéa s'appuie sur l'ensemble des points suivants:

- 1) toutes les données scientifiques pertinentes disponibles (études *in vivo* ou systèmes d'essai prédictifs de substitution dûment validés concernant les effets indésirables chez l'homme ou les animaux; études *in vivo*, *in vitro* ou, le cas échéant, *in silico* fournissant des informations sur les modes d'action endocriniens):
  - a) les données scientifiques obtenues conformément à des protocoles d'étude internationalement reconnus, notamment celles énumérées dans les communications de la Commission dans le cadre de l'établissement des exigences en matière de données applicables aux substances actives et aux produits phytopharmaceutiques, conformément au présent règlement;
  - b) les autres données scientifiques retenues en appliquant une méthode d'examen systématique, en particulier en suivant les orientations concernant les données de la littérature qui sont énumérées dans les communications de la Commission dans le cadre de l'établissement des exigences en matière de données applicables aux substances actives et aux produits phytopharmaceutiques, conformément au présent règlement;
- 2) une évaluation des données scientifiques pertinentes disponibles sur la base d'une analyse de la force probante des données afin d'établir si les critères énoncés au cinquième alinéa sont remplis; en appliquant la détermination fondée sur l'analyse de la force probante des données, l'évaluation des preuves scientifiques doit, en particulier, prendre en considération l'ensemble des facteurs suivants:
  - a) aussi bien les résultats positifs que les résultats négatifs;
  - b) la pertinence de conception des études pour l'évaluation des effets indésirables et du mode d'action endocrinien;
  - c) la qualité et la consistance des données, compte tenu des caractéristiques et de la cohérence des résultats dans une même étude et entre études de conception similaire ainsi que pour différentes espèces;
  - d) la voie d'exposition, les études toxicocinétiques et de métabolisme;
  - e) la notion de dose limite, ainsi que les lignes directrices internationales applicables aux doses maximales recommandées et utilisées aux fins de l'évaluation des effets perturbateurs de toxicité excessive;
- 3) sur la base de l'analyse de la force probante des données, le lien entre le ou les effets indésirables et le mode d'action endocrinien doit être établi en se fondant sur la plausibilité biologique, qui doit être déterminée à la lumière des connaissances scientifiques actuelles et en tenant compte des lignes directrices convenues au niveau international;
- 4) les effets indésirables qui sont des conséquences secondaires non spécifiques d'autres effets toxiques ne sont pas pris en considération lors de l'identification de la substance en tant que perturbateur endocrinien.»

2) Au point 3.8.2, les alinéas suivants sont ajoutés après l'alinéa unique:

«À partir du 20 octobre 2018, une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste est considéré comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien qui peuvent causer des effets indésirables sur des organismes non cibles si, sur la base des points 1) à 4) du troisième alinéa, il s'agit d'une substance qui répond à l'ensemble des critères suivants, à moins qu'il soit démontré que les effets indésirables identifiés ne sont pas pertinents au niveau de la (sous-)population pour les organismes non cibles:

- 1) elle présente un effet indésirable chez des organismes non cibles, à savoir un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population qui se traduit par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à compenser un stress supplémentaire ou par l'augmentation de la sensibilité à d'autres influences;
- 2) elle a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'elle altère la ou les fonctions du système endocrinien;
- 3) l'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien.

L'identification d'une substance active, d'un phytoprotecteur ou d'un synergiste comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien qui peuvent causer des effets indésirables sur des organismes non cibles conformément au deuxième alinéa s'appuie sur l'ensemble des points suivants:

- 1) toutes les données scientifiques pertinentes disponibles (études in vivo ou systèmes d'essai prédictifs de substitution dûment validés concernant les effets indésirables chez l'homme ou les animaux; études in vivo, in vitro ou, le cas échéant, in silico fournissant des informations sur les modes d'action endocriniens):
  - a) les données scientifiques obtenues conformément à des protocoles d'étude internationalement reconnus, notamment celles énumérées dans les communications de la Commission dans le cadre de l'établissement des exigences en matière de données applicables aux substances actives et aux produits phytopharmaceutiques, conformément au présent règlement;
  - b) les autres données scientifiques retenues en appliquant une méthode d'examen systématique, en particulier en suivant les orientations concernant les données de la littérature énumérées dans les communications de la Commission dans le cadre de l'établissement des exigences en matière de données applicables aux substances actives et aux produits phytopharmaceutiques, conformément au présent règlement;
- 2) une évaluation des données scientifiques pertinentes disponibles sur la base d'une analyse de la force probante des données afin d'établir si les critères énoncés au deuxième alinéa sont remplis; en appliquant la détermination fondée sur l'analyse de la force probante des données, l'évaluation des preuves scientifiques doit prendre en considération l'ensemble des facteurs suivants:
  - a) aussi bien les résultats positifs que les résultats négatifs, en faisant la distinction entre les groupes taxinomiques (par exemple: mammifères, oiseaux, poissons, amphibiens), le cas échéant;
  - b) la pertinence de la conception de l'étude pour l'évaluation des effets indésirables et sa pertinence au niveau de la (sous-)population, et pour l'évaluation du mode d'action endocrinien;
  - c) les effets indésirables sur la reproduction, la croissance/le développement, et les autres effets indésirables pertinents qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur les (sous-)populations. Les données de terrain ou de surveillance adéquates, fiables et représentatives et/ou les résultats de modèles de population sont également à prendre en considération s'ils sont disponibles;
  - d) la qualité et la consistance des données, compte tenu des caractéristiques et de la cohérence des résultats dans une même étude et entre études de conception similaire ainsi que pour des groupes taxinomiques différents;
  - e) la notion de dose limite, ainsi que les lignes directrices internationales applicables aux doses maximales recommandées et utilisées aux fins de l'évaluation des effets perturbateurs de toxicité excessive;
- 3) sur la base de l'analyse de la force probante des données, le lien entre le ou les effets indésirables et le mode d'action endocrinien doit être établi en se fondant sur la plausibilité biologique, qui doit être déterminée à la lumière des connaissances scientifiques actuelles et en tenant compte des lignes directrices convenues au niveau international;
- 4) les effets indésirables qui sont des conséquences secondaires non spécifiques d'autres effets toxiques ne sont pas pris en considération pour l'identification de la substance en tant que perturbateur endocrinien en ce qui concerne les organismes non cibles.»

# Bibliographie

1. Setti L, Passarini F, de Gennaro G, Di Gilio A, Palmisani J, Buono P, et al. Rapport sur les effets de la pollution atmosphérique particulaire et la propagation des virus dans la population. Mars 2020. Disponible sur : [http://www.simaonlus.it/wpsima/wp-content/uploads/2020/03/COVID19\\_Position-Paper\\_Relazione-circa-l%E2%80%99effetto-dell%E2%80%99inquinamento-da-particolato-atmosferico-e-la-diffusione-di-virus-nella-popolazione.pdf](http://www.simaonlus.it/wpsima/wp-content/uploads/2020/03/COVID19_Position-Paper_Relazione-circa-l%E2%80%99effetto-dell%E2%80%99inquinamento-da-particolato-atmosferico-e-la-diffusione-di-virus-nella-popolazione.pdf)
2. Atmo France. Interactions entre COVID-19 et qualité de l'air. Actualités 2020. Disponible sur : <https://atmo-france.org/point-dinformation-sur-les-interactions-entre-covid-19-et-qualite-de-lair-2/>
3. Demeneix B ; Slama R. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. Report European Parliament 2019. Disponible [https://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=IPOL\\_STU\(2019\)608866](https://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=IPOL_STU(2019)608866)
4. Rabhi P, Caplat J et Brahic N, Conférence "Peut-on nourrir la planète avec l'agroécologie", 17 octobre 2017 à la Faculté des Sciences de l'Université de Montpellier. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=BNzcB3JOBRU>.
5. Doré T, Martin P, Bail ML, Ney B, Roger-Estrade J. L'agronomie aujourd'hui. Ed. Quae; 2006. 386 p.
6. La vie fixée des plantes et ses contraintes. Encyclopédie de l'environnement. 2016. Disponible sur : <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/vie-fixee-plantes-contraintes/>
7. Krouk G, Gojon A. Un mécanisme original de perception d'un ion minéral (le nitrate) - Histoire de la découverte chez les plantes et perspectives. médecine/sciences. 1 déc 2011 ; 27(12):1045-7.
8. UNIFA - Organisation professionnelle représentative de la nutrition des plantes. Parlons fertilisation. Disponible sur : <https://fertilisation-edu.fr/>
9. Prat R ; Moreau F. La photosynthèse : généralités. Ressources en sciences de la vie pour les enseignants. Planet-Vie. Mars 2004. Disponible sur : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-svt/la-photosynthese-generalites>
10. HUMUS : Définition de HUMUS. Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/definition/humus>
11. Larousse É. Définitions : rhizosphère - Dictionnaire de français Larousse. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/rhizosph%C3%A8re/69288>

12. Giraud E. Symbiose rhizobium/ légumineuse : un nouveau sésame. médecine/sciences. juin 2007. 23(6-7):663-6.
13. De Scorraïlle G. La fertilisation d'hier à aujourd'hui connaissances et pratiques.1986. Disponible sur : [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/31775/C&T\\_1986\\_16\\_78.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/31775/C&T_1986_16_78.pdf?sequence=1)
14. INRA service presse. Vers un retour en grâce des protéines végétales. 2016. Disponible sur : <https://iyp2016.org/resources/technical-reports/france/143-dossier-de-presse-inra-vers-un-retour-en-grace-des-proteines-vegetales/file>
15. Molinier J. L'évolution de la population agricole du XVIIIe siècle à nos jours. Econ Stat. 1977 ;91(1):79-84.
16. Gambino M, Vert J. France, Ministère de l'agriculture de l'alimentation de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire. Centre d'études et de prospective. Le monde agricole en tendances : un portrait social prospectif des agriculteurs. Paris : La Documentation française ; 2012.
17. Ronot B, Bonneuil C, Dubart C, Conférence "A qui appartient le vivant ? Les semences végétales en question (partie1/3)", organisée par Terre de Liens Nord-Pas -de-Calais - YouTube. Disponible sur : [https://www.youtube.com/watch?v=\\_EOM-jymotU&t=3011s](https://www.youtube.com/watch?v=_EOM-jymotU&t=3011s)
18. Article de Presse "Guerre de 14. Les paysans fortement mobilisés" | L'Humanité du 10 juillet 2014. Disponible sur : <https://www.humanite.fr/guerre-de-14-les-paysans-fortement-mobilises-547157>
19. Boulet M. Évolution de l'agriculture française de 1918 à 1945 [2003]. L'école des paysans. Disponible sur : <http://ecoledespaysans.over-blog.com/2018/12/evolution-de-l-agriculture-francaise-de-1918-a-1945-2003.html>
20. Streiff R. Le plan Monnet et l'économie française en 1950. Inf Géographique. 1950 ; 14(5) :169-82.
21. J.-C. Bonnet, S. Dontenwill, R. Estier et P. Goujon ; sous la direction de J.-P. Houssel Histoire des paysans français du XVIIIe siècle à nos jours. 1976. Disponible sur : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3327841q>
22. Bourgeois L, Demotes-Mainard M. Les cinquante ans qui ont changé l'agriculture française. Économie Rurale. 2000 ;255(1):14-20.
23. Nicolino F. Lettre à un paysan sur le vaste merdier qu'est devenue l'agriculture. Ed. Acte sud. 97 p. (Babel essai).

24. Coutin P. La population agricole en France. *Économie Rurale*. 1949 ; 1(1):18-25.  
Disponiblle sur : [https://www.persee.fr/doc/ecoru\\_1146-9374\\_1949\\_num\\_1\\_1\\_1142](https://www.persee.fr/doc/ecoru_1146-9374_1949_num_1_1_1142)
25. EuropaTV, Histoire: La naissance de la PAC. Multimedia Centre du Parlement Européen 21 novembre 2010. Disponible sur :  
[https://multimedia.europarl.europa.eu/fr/history-the-cap-is-born\\_V001-0008\\_ev](https://multimedia.europarl.europa.eu/fr/history-the-cap-is-born_V001-0008_ev)
26. CAPEye. L'histoire de la PAC. Montpellier SupAgro. 2015. Disponible sur :  
<https://www.youtube.com/watch?v=YNwmzXXiqtc>
27. Deléage E. Les mouvements agricoles alternatifs. *Inf Soc*. 29 juin 2011 ; n° 164 (2) :44-50. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-informations-sociales-2011-2-page-44.htm>
28. Ledroit V. Histoire de la politique agricole commune. *Toute l'Europe.eu*. 27 novembre 2020. Disponible sur : <https://www.touteurope.eu/actualite/histoire-de-la-politique-agricole-commune.html>
29. Magarinos-Rey B, - conférence "La législation des semences, aujourd'hui et demain" Lors du Festival Kokopelli - Tambours de Gaïa du 8 au 10 juin 2018. Disponible sur :  
<https://www.youtube.com/watch?v=1DGsdBiggUk>
30. UPOV. Agriculteurs et producteurs. 2011. Disponible sur :  
[https://www.upov.int/stakeholders/fr/farmers\\_and\\_growers/](https://www.upov.int/stakeholders/fr/farmers_and_growers/)
31. Bonneuil C, Hochereau F. Gouverner le « progrès génétique ». *Ann Hist Sci Soc*. 2008 ; (6):1305-40.
32. Réseau Semences Paysannes - Droits de la Propriété Industrielle. avril 2020.  
Disponible sur : <https://www.semencespaysannes.org/semons-nos-droits/droits-de-la-propriete-industrielle.html>
33. UPOV. Amélioration // Présentation Web. 2011. Disponible sur :  
<https://www.upov.int/overview/fr/improvement.html>
34. Meynard JM. Le plan Ecophyto 2025 pour réduire l'usage des pesticides : les raisons d'espérer. *Actualités INRAE* du 19 avril 2017 Institutionnel. Disponible sur :  
<https://www.inrae.fr/actualites/plan-ecophyto-2025-reduire-lusage-pesticides-raisons-desperer>
35. INRA Cemagref. Expertise scientifique collective I– C. Pesticides, agriculture et environnement. Ed. Quæ ; 2011. Disponible sur : <http://www.cairn.info/pesticides-agriculture-et-environnement--9782759209354.htm>
36. CPP. Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Rapport 2002. Disponible sur : <https://www.ecophyto-pro.fr/data/024000113.pdf>

37. ENVIRONNEMENT. Pesticides : une réglementation européenne sous pressions. Rev Prescrire. 2008 ;28(301) :861-4.
38. Guichard L, Mignolet C, Schott C. Utilisation des produits phytosanitaires en France : Bilan synthétique des pratiques et de leurs évolutions. juin 2020. Disponible sur : <https://hal.inrae.fr/hal-02787357/document>
39. Butault JP, Delame N, Jacquet F, Zardet G. L'utilisation des pesticides en France : état des lieux et perspectives de réduction. NESE 2011 ; 35 :7-26 Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/lutilisation-des-pesticides-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-de-reduction>
40. Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. Le plan Écophyto, qu'est-ce que c'est ? Actualités du 7 janvier 2020. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecophyto-quest-ce-que-cest>
41. Marty-Chastan C (IGAS), Rance E (IGAS), Gueriaux D (CGAAER), Tessier R (CGAAER) Delaunay A (CGEDD), et Mir C (CGEDD). Note ministérielle "Utilisation des produits phytopharmaceutiques", 2018. Disponible sur : [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/resume\\_PHYTO-15janv17.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/resume_PHYTO-15janv17.pdf)
42. Parisse S. Plan de réduction des produits phytopharmaceutiques et sortie du glyphosate : état des lieux des ventes et des achats en France en 2017. Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire. 2019. Disponible sur : <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/plan-de-reduction-des-produits-phytopharmaceutiques-et-sortie-du-glyphosate-etat-des-lieux-des>S. Plan de réduction des produits phytopharmaceutiques et sortie du glyphosate : état des lieux des ventes et des achats en France.
43. Ministère de la transition écologique et solidaire Commissariat général au développement durable. Les quantités de produits phytopharmaceutiques vendues en France. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. 21 juin 2019. Disponible sur : <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/usages-de-matieres-potentiellement-polluantes/pesticides/article/les-quantites-de-produits-phytopharmaceutiques-vendues-en-france>
44. Commissariat au développement durable. Biodiversité les chiffres clés- Edition 2018. Décembre 2018. Disponible sur : [https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/sites/default/files/2019-02/datalab-48-cc-biodiversite-les-chiffres-cles-edition-2018-decembre2018a\\_0.pdf](https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/sites/default/files/2019-02/datalab-48-cc-biodiversite-les-chiffres-cles-edition-2018-decembre2018a_0.pdf)
45. Ministère de l'agriculture. AGRESTE. Protection des cultures. Les Dossiers n° 21. juillet 2014. Disponible sur : [http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/dossier21\\_protection.pdf](http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/dossier21_protection.pdf)

46. INRAE. Mollier P. Le plan Ecophyto 2025 pour réduire l'usage des pesticides : les raisons d'espérer. 19 avril 2017. Disponible sur : <http://www.inra.fr%2FChercheurs-etudiants%2FSystemes-agricoles%2FToutes-les-actualites%2FLe-plan-Ecophyto-2025-de-reduction-de-l-usage-des-pesticides-est-il-realiste>
47. Ministère de la transition écologique et solidaire Commissariat général au développement durable. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. Les quantités de glyphosate vendues en France. 21 juin 2019. Disponible sur : <https://ree.developpement-durable.gouv.fr/themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/usages-de-matieres-potentiellement-polluantes/pesticides/article/les-quantites-de-glyphosate-vendues-en-france>
48. CNRTL. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Pesticide : Etymologie de Pesticide. 2012. Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/etymologie/pesticide>
49. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : pesticide. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pesticide/59905>
50. Food and agriculture administration - World health organization. Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides. Directives pour la publicité des pesticides. Mars 2010. Disponible sur : [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/Code/FR\\_Advertisingfinal10.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Code/FR_Advertisingfinal10.pdf)
51. Inserm (dir.). Pesticides : Effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4820>
52. Calvet R, Barriuso E, C. Bedos C, P. Benoit P, Charnay M-P, Coquet Y. Les pesticides dans les sols, conséquence agronomiques et environnementales. Ed. France Agricole, Paris. 2005, 637p.
53. Inserm. Pesticides Effets sur la Santé. Synthèse et recommandations. Inserm. Expertise collective. Disponible sur : [https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity\\_documents/Inserm\\_EC\\_2013\\_PesticidesEffetsSante\\_Synthese.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity_documents/Inserm_EC_2013_PesticidesEffetsSante_Synthese.pdf)
54. Viala A ; Botta A. Toxicologie. septembre 2009. Ed : TEC&DOC. 1094 p. (Lavoisier).
55. Testud F, Garnier R, Delemotte B. Toxicologie Humaine des produits Phytosanitaires. Tome 1. 15 decembre 2000. Ed : ESKA ; 270 p.
56. Kouakam TC. Impact de l'exposition in utero aux pesticides sur les fonctions neurophysiologiques du nouveau-né prématuré. Thèse de doctorat en Biologie Santé. Physiologie humaine. Université de Picardie Jules Verne. 12 juillet 2018. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2018AMIE0006>

57. Cartier C. Étude de l'impact de l'exposition prénatale aux insecticides organochlorés et organophosphorés sur le développement des fonctions cognitives et sensorielles d'enfants d'âge scolaire : Thèse de doctorat en Biologie et sciences de la santé Université de Rennes 1. 30 mars 2017. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2017REN1B007>
58. Goulson D. Néonicotinoïdes et pollinisateurs, toxicité et accumulation : ce que dit la science. 24 septembre 2014. Disponible sur : <https://www.pollinis.org/publications/neonicotinoides-et-pollinisateurs-toxicite-et-accumulation-ce-que-dit-la-science/>
59. Ministère de la transition écologique et solidaire Commissariat général au développement durable. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. Pesticides. Fiches thématiques. 10 juillet 2019 Disponible sur : <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/risques-nuisances-pollutions/sante-et-environnement/exposition-aux-substances-chimiques/article/pesticides>
60. Les émissions de produits phytosanitaires vers l'atmosphère en agriculture : Processus et pistes pour les limiter. 4e journée régionale de l'air. 4iemes Journées Régionales de l'Air, La Rochelle. 1er juillet 2016. Disponible sur : [https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/sites/aq/files/atoms/files/6\\_carolebedos\\_inra\\_bernadetteruel\\_irstea.pdf](https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/sites/aq/files/atoms/files/6_carolebedos_inra_bernadetteruel_irstea.pdf)
61. Ouest-France journal. Seulement 0,3% des pesticides atteignent leur cible. Ouest-France.fr. 21 mars 2014. Disponible sur : <https://www.ouest-france.fr/economie/agriculture/environnement-seulement-03-des-pesticides-atteignent-leur-cible-2025233>
62. Institut national du cancer. Pesticides et risques de cancers état des connaissances en date d'avril 2014. Collection : Fiches repère. Disponible sur : [https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/INCa/FR\\_Pesticides\\_et\\_risques\\_de\\_cancers\\_2014.pdf](https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/INCa/FR_Pesticides_et_risques_de_cancers_2014.pdf) <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Pesticides-et-risques-de-cancers>
63. Laperche D. La directive européenne cadre sur l'eau ne sera pas modifiée. Actu-Environnement. 29 juin 2020. Disponible sur : <https://www.actu-environnement.com/ae/news/directive-cadre-eau-35729.php4>
64. Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau Journal officiel n° L 327 du 22/12/2000 p. 0001 - 0073 Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A128002b>

65. Miquel G. Rapport de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST, Sénat) n° 215 (2002-2003). La qualité de l'eau et l'assainissement en France. 18 mars 2003. Disponible sur : [https://www.senat.fr/rap/l02-215-1/l02-215-1\\_mono.html](https://www.senat.fr/rap/l02-215-1/l02-215-1_mono.html)
66. NOMPEX Philippe, PhD, IANESCO « Communication personnelle ». Décembre 2020.
67. Arrêté du 4 août 2017 modifiant plusieurs arrêtés relatifs aux eaux destinées à la consommation humaine pris en application des articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-10, R. 1321-15, R. 1321-16, R. 1321-24, R. 1321-84, R. 1321-91 du code de la santé publique - Légifrance. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000035429394/2017-08-18/>
68. Institut français de l'environnement. Ifen. L'eau. Synthèses ifen édition 2006. Disponible sur : <https://ree.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/09-eau-ree-2006.pdf>
69. Feuillet C (SOeS), Michon J(Onema). Commissariat général au développement durable. Chiffres-clés L'eau et milieux aquatiques. 2016. Ed. Ministère chargé de l'environnement. Eaufrance. Février 2016. Disponible sur : <https://www.eaufrance.fr/publications/chiffres-cles-leau-et-milieux-aquatiques-edition-2016>
70. Ministère de la transition écologique et solidaire Commissariat général au développement durable. Concentrations totales en pesticides dans les eaux souterraines entre 2015 à 2017. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. 31 juillet 2019. Disponible sur : <https://ree.developpement-durable.gouv.fr/donnees-et-ressources/ressources/cartes/article/concentrations-totales-en-pesticides-dans-les-eaux-souterraines-entre-2015-a>
71. Commissariat général au développement durable. Service de l'observation et des statistiques. Les pesticides dans les cours d'eau français en 2013. Chiffres & statistiques n° 697. Novembre 2015. 12p. Disponible sur : <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-25719-chiffres-pesticides-cours-eau.pdf>
72. L'environnement en France - L'eau (rapport IFEN 2006) - L'Observatoire des Territoires. Octobre 2006. Disponible sur : <https://www.observatoire-des-territoires.gouv.fr/observatoire-des-territoires/fr/lenvironnement-en-france-leau-rapport-ifen-2006?rech=1>
73. SIGES Poitou-Charentes-Limousin. Pollution par les phytosanitaires : état des lieux régional 2011. 2020. Disponible sur : <http://sigespoc.brgm.fr/spip.php?article48>
74. Agence de l'eau loir-bretagne. L'état écologique des cours d'eaux en loir-bretagne. Gest'eau. 2013 ; 37. Disponible sur : [https://www.gesteau.fr/sites/default/files/cr\\_reunion/LB2016-07.pdf](https://www.gesteau.fr/sites/default/files/cr_reunion/LB2016-07.pdf)

75. Association Générations Futures. Des pesticides perturbateurs endocriniens dans l'eau. Rapport EXPERT volet 8, janvier 2017. Disponible sur : <https://www.generations-futures.fr/publications/expert-8-pesticides-perturbateurs-endocriniens-leau/>
76. Direction générale de la santé / Bureau de la qualité des eaux. Bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en 2014. juillet 2016 .Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_pesticides\\_eau\\_2014.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_pesticides_eau_2014.pdf)
77. AFSSA. Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité de eaux destinées à la consommation humaine. Rapport 2007 ; Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>
78. FAO. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Colloque international sur la pollution du sol - FAO- ROME 2018. Disponible sur : <http://www.fao.org/3/ca0362fr/CA0362FR.pdf>
79. Barriuso E, Calvet R, Schiavon M, Soulas G - Les pesticides et les polluants organiques des sols Transformations et dissipation. Etude et gestion des sols. 1996 . Disponible sur : [http://www.afes.fr/wp-content/uploads/2017/10/EGS\\_3\\_4\\_BARRIUSO.pdf](http://www.afes.fr/wp-content/uploads/2017/10/EGS_3_4_BARRIUSO.pdf)
80. Arnaudet L ; et Bonnet-Lebrun A-S. CERES. Agriculture et qualité des sols. 3 novembre 2010. Disponible sur : <http://www.ceres.ens.fr/etudiants/travaux-des-etudiants/nourrir-le-monde/limites-actuelles/degradation-des-ecosystemes/article/sols>
81. DGS. Anne. M. Sources d'exposition aux pesticides. Ministère des Solidarités et de la Santé. Sources d'exposition aux pesticides. 29 décembre 2019.2020. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/article/sources-d-exposition-aux-pesticides>
82. Règlement (CE) N° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. OJ L, 32005R0396 16 mars, 2005. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2005/396/oj/eng>
83. DGCCRF. Contrôle des résidus de pesticides dans les denrées végétales en 2016. 29 février 2018. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/controle-des-residus-pesticides-dans-denrees-vegetales-en-2016>

84. Génération Futures. Etat des lieux des résidus de pesticides dans les fruits et les légumes en France. juin 2019. Disponible sur : <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2019/06/residus-2019-v6-bd.pdf>
85. Even I, Berta JL, Volatier JL. Evaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles. Rapport janvier 2002. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/rapport/26801-evaluation-de-lexposition-theorique-des-nourrissons-et-des-enfants-en-b>
86. Even I, Berta JL, Volatier JL. Evaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles. Rapport janvier 2002. :116. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/rapport/26801-evaluation-de-lexposition-theorique-des-nourrissons-et-des-enfants-en-b>
87. Anses. Etude de l'alimentation totale infantile tome 2 partie 4. Résultats relatifs aux résidus de pesticides. Rapport d'expertise collective. Septembre 2016. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part4.pdf><https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part4.pdf>
88. Sameut Bouhaik A. Modélisation de dépôt des pesticides sur des plans d'eau. Université Paris-Est Marne-la-Vallée. Année Universitaire 2009 –2010. Disponible sur : [https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2019/09/rapportfinalazzed\\_repaired.pdf](https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2019/09/rapportfinalazzed_repaired.pdf)
89. Berrah A. Memoire Online - Etude sur les pesticides. Université de Tébessa. 2011 Disponible sur : <https://www.memoireonline.com/11/12/6459/Etude-sur-les-pesticides.html>
90. Atmo Nouvelle-Aquitaine. Les pesticides dans l'air - Bilan annuel 2018. Rapport-Synthèses d'étude 4 septembre 2019. Disponible sur : <https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/publications/les-pesticides-dans-lair-bilan-annuel-2018>
91. Atmo Nouvelle-Aquitaine. Qualité de l'air intérieur Pôle d'Atmo Nouvelle-Aquitaine de Mérignac. Observatoire régional de l'air- Synthèse d'étude juin 2019. Disponible sur : [https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/sites/aq/files/atoms/files/syntheseatmona\\_qai\\_int\\_19\\_033\\_polemerignac\\_13062019.pdf](https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/sites/aq/files/atoms/files/syntheseatmona_qai_int_19_033_polemerignac_13062019.pdf)
92. Atmo Nouvelle-Aquitaine. Mesure des pesticides dans l'air - campagne 2018. Atmo Nouvelle-Aquitaine. 2018. Disponible sur : <https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/fiche-etude/mesure-des-pesticides-dans-lair-campagne-2018>

93. Alix A, Barriuso E, Bedos C, Bonicelli B, Caquet T, Dubus I, et al. Chapitre 3 Devenir et transfert des pesticides dans l'environnement et impacts biologiques. Pesticides, agriculture et environnement. Expertise scientifique collective "Pesticides, agriculture et environnement". Disponible sur : [https://ecophytopic.fr/sites/default/files/2020-12/INRA\\_CEMAGREF\\_pesticides-3texte-envt.pdf](https://ecophytopic.fr/sites/default/files/2020-12/INRA_CEMAGREF_pesticides-3texte-envt.pdf)
94. Chevrier F. Les pesticides dans l'air. Atmo Nouvelle-Aquitaine. Disponible sur : [https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/sites/aq/files/atoms/files/rapportatmona\\_pest\\_int\\_18\\_001\\_est18\\_versionfinale\\_2019-08-28\\_0.pdf](https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/sites/aq/files/atoms/files/rapportatmona_pest_int_18_001_est18_versionfinale_2019-08-28_0.pdf) Observatoire régional de l'air bilan annuel 2018. :53.
95. Association Générations Futures. Rapport EXPPERT volet 11 : Pesticides perturbateurs endocriniens et CMR dans l'air en France, février 2020. Générations Futures. Disponible sur : <https://www.generations-futures.fr/publications/pesticides-air/>.
96. Anses. Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides. Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP) Rapport scientifique. Octobre 2010. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ORP-Ra-2010AirPesticide.pdf>
97. Richard Isenring P, EUROPE. Les pesticides et la perte de biodiversité. Comment l'usage intensif des pesticides affecte la faune et la flore sauvage et la diversité des espèces. Mars 2010. Disponible sur : <https://lebenstattgift.ch/wp-content/uploads/biodiversite.pdf>
98. Lenseigne C, Lauerjat N, Pacteau C, Garcia Y. Pesticides et biodiversité. Générations Futures. 2019. Disponible sur : [https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2019/03/pesticides-et-biodiversite\\_web.pdf](https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2019/03/pesticides-et-biodiversite_web.pdf)
99. Article 125 - LOI n° 2016-1087 du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages (1) - Légifrance. Journal officiel. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000033016345](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000033016345)
100. UICN. La Liste rouge des espèces menacées en France. Poissons d'eau douce de France métropolitaine. 2009. Disponible sur : [https://uicn.fr/wp-content/uploads/2009/12/Liste\\_rouge\\_France\\_Poissons\\_d\\_eau\\_douce\\_de\\_metropole.pdf](https://uicn.fr/wp-content/uploads/2009/12/Liste_rouge_France_Poissons_d_eau_douce_de_metropole.pdf)
101. Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payraastre L, Le Bailly P, Luc Multigner, Rahmani R, Spinosi J, Van Maele-Fabry G. Pesticides- Effets sur la santé. INSERM 2013. Disponible sur : [https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity\\_documents/Inserm\\_EC\\_2013\\_PesticidesEffetsSante\\_Synthese.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity_documents/Inserm_EC_2013_PesticidesEffetsSante_Synthese.pdf) Je l'ai déjà !

102. Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre), Ministère chargé de l'agriculture. Certificat individuel de produits phytopharmaceutiques (Certiphyto ou CI-phyto) - professionnels | service-public.fr. Novembre 2019  
Disponible sur : <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F31192#main>
103. UIPP. Mon phyto pratique - fiches pratiques phytos. Disponible sur : <http://www.uipp.org/monphytopratique/Informez-vous>
104. Ministère de l'Agriculture et de la pêche. Traitements phytosanitaires et protection des yeux, du corps, des mains et des pieds. Comment choisir, utiliser, entretenir et éliminer les équipements de protection individuelle ? Octobre 2006. Disponible sur : [https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/protection\\_de\\_la\\_peau\\_traitements\\_phytos\\_230707.pdf](https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/protection_de_la_peau_traitements_phytos_230707.pdf)
105. Jouzel J-N. Pesticides comment ignorer ce que l'on sait. Presses De Sciences Po; 2019. 272 p. (Academique).
106. Bisson M, Andres S, Bisson M, Houeix N, Migne-Fouillen V, Pucheux N, Troise A -. Methodologie-Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Avril 2014. Disponible sur : <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-14-142371-007734a-methodologie-2014-v4-1426246276.pdf>
107. Coulomb D. Suicide : 20 % des tentatives dans le monde se font par ingestion de pesticides. Le Quotidien du médecin. Septembre 2018. Disponible sur : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/hopital/suicide-20-des-tentatives-dans-le-monde-se-font-par-ingestion-de-pesticides>
108. MSA - Phyt'attitude. Phyt'attitude, signalez vos symptômes. Août 2019. Disponible sur : <https://www.msa.fr/lfy/sst/phyt-attitude>
109. INRS. Tableaux des maladies professionnelles. Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1). Décret du 4 mai 2012. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2058>
110. Ministère des Solidarités et de la Santé. Sources d'exposition aux pesticides. Décembre 2020. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/article/sources-d-exposition-aux-pesticides>
111. ANSES. Exposition de la population générale aux pesticides | Anses - Bilan des connaissances disponibles et recommandations. Septembre 2019. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-de-la-population-g%C3%A9n%C3%A9rale-aux-pesticides>

112. Radisson L. La population française particulièrement exposée aux pesticides selon l'InVS. Actu-Environnement. Avril 2013. Disponible sur : <https://www.actu-environnement.com/ae/news/pesticides-population-impregnation-Invs-etude-PCB-organochlores-organophosphores-pyrethrinoides-18433.php4>
113. Bergman A, Jerrold J. Heindel, Jobling S, Karen A. Kidd et R. Thomas Zoeller. Rapport OMS-PNUE. « State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals » Génération futures. Etat de l'art sur les perturbateurs endocriniens. Février 2013. Disponible sur : [https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2013/04/Dossier\\_Conf\\_Pesticides\\_VF.pdf](https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2013/04/Dossier_Conf_Pesticides_VF.pdf)
114. Irset - Inserm UMR 1085. Etudes destinées à identifier les dangers et risques sanitaires associés à l'exposition au chlordécone. Institut de recherche en santé, environnement et travail. 2018. Disponible sur : <https://www.irset.org/etudes-destinees-identifier-les-dangers-et-risques-sanitaires-associes-lexposition-au-chlordecone>
115. World health organization. WHO | Children's environmental health. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. 296p Disponible sur : <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
116. Grignon C. Toxicocinétique en santé environnementale : application à la mesure de l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Thèses. Décembre 2017. Université de Poitiers.
117. MARCHAND S. Cours pharmacie 4ième année. Université de médecine et de pharmacie à Poitiers.
118. Pierre-Michel Périnaud. Pesticides : quelles conséquences pour les enfants. Nature et Progrès. février-mars 2017. Disponible sur : <https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/wp-content/uploads/2017/03/2017-02-14-21h16-PMP-article-pour-Nature-et-Progres.pdf>
119. Sténuit J, Van Hammée M-L. Les pesticides et les enfants. juin 2010. Disponible sur : [http://www.sante-environnement.be/IMG/pdf\\_Les\\_pesticides\\_et\\_les\\_enfants.pdf](http://www.sante-environnement.be/IMG/pdf_Les_pesticides_et_les_enfants.pdf)
120. Demeneix B. Le Cerveau endommagé : Comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale. Odile Jacob ; 2016. 592 p.
121. Tourneux P, Mayhoub F, Haraux E, Deguines C, Berton T, Lestremau F, et al. Cohorte MecoExpo : utilisation du méconium pour estimer l'exposition in utero aux pesticides des nouveau-nés en Picardie. Rev Médecine Périnatale. 2014 ; 6(2):122-33.
122. OMS | Allaitement. WHO. 2021. Disponible sur : <http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/>

123. Générations Futures. 100 % d'exposition aux pyréthriinoïdes : la cohorte ELFE livre ses premiers résultats. Générations Futures. Mars 2017. Disponible sur : <https://www.generations-futures.fr/actualites/cohorte-elfe/>
124. Garré C. Enfance, éducation, alimentation : la cohorte ELFE livre ses premiers résultats. Le Quotidien du médecin. Le quotidien du médecin. Mars 2017. Disponible sur : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/pediatrie/enfance-education-alimentation-la-cohorte-elfe-livre-ses-premiers-resultats>
125. J.-L Ader ; F.Carre; A.TDinh-Xuan; M.Duclos; N.Kubis; J.Mercier;F.Mion;C.Prefaut;S.Roman. Physiologie. Masson. 2003. 395 p.
126. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals : Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. Endocr Rev. juin 2012. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419778/>
127. Institut national du cancer. Les perturbateurs endocriniens - Environnement. juillet 2019. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Environnement/Les-perturbateurs-endocriniens>
128. Cicollela A. Les perturbateurs endocriniens dans Les risques du travail. 2015. pages 287 à 290. Disponible sur : <https://www.cairn.info/les-risques-du-travail--9782707178404-page-287.htm>.
129. Impact des perturbateurs d'endocrines sur la santé des êtres humains et de la faune | News | CORDIS | European Commission. Octobre 1997. Disponible sur : <https://cordis.europa.eu/article/id/9172-impact-of-endocrine-disrupters-on-human-health-and-wildlife/fr>
130. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals : An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. juin 2009. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502515/>
131. Junien C, Simeoni U. L'initiative des 1000 jours de l'OMS et l'origine développementale de la santé et des maladies. SF-DOHAD - SF-DOHAD. 4ème Congrès SF-DOHAD. Grenoble 8 et 9 novembre 2018. Disponible sur: [http://www.sf-dohad.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=136:l-initiative-des-1000-jours-de-l-oms&catid=91&Itemid=582](http://www.sf-dohad.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=136:l-initiative-des-1000-jours-de-l-oms&catid=91&Itemid=582)
132. Fénichel P. Environnement, exposition fœtale et reproduction. Revue Endocrinologie et Médecine de la Reproduction. 2007. Disponible sur : [http://internat.martinique.free.fr/biblio/environnement\\_exposition\\_pesticides.pdf](http://internat.martinique.free.fr/biblio/environnement_exposition_pesticides.pdf)
133. Chiapperino L, Panese F, Simeoni U. L'épigénétique et le concept DOHAD. Vers de nouvelles temporalités de la médecine « personnalisée » ? Revue Médicale Suisse.

2017. volume 13. 334-336. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-548/L-epigenetique-et-le-concept-DOHaD.-Vers-de-nouvelles-temporalitesde-la-medecine-personnalisee>
134. INRS. Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel - Article de revue - INRS. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20156>
135. Inserm. Epigénétique un génome plein de possibilité. La science pour la santé. Février 2015. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique>
136. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental Origins of Health and Disease: A Paradigm for Understanding Disease Etiology and Prevention. *Curr Opin Pediatr*. Avril 2015. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25635586/>
137. Cohn BA, Merrill ML, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. Août 2015. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26079774/>
138. Song Y ; Yang L. Transgenerational pancreatic impairment with Igf2/H19 epigenetic alteration induced by p,p'-DDE exposure in early life. Vol 280. 5 October 2017. Pages 222-23 Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427417312699?via%3Dihub>
139. Bonvallet N. Application de la métabolomique à l'étude du lien entre les expositions environnementales aux pesticides pendant la grossesse et le développement de l'enfant : approches épidémiologique et toxicologique Juin 2014. Université de Toulouse. 256p
140. Casari F. Risque chimique de la salariée enceinte exposée aux produits phytopharmaceutiques février 2014. Disponible sur : [http://www.inma.fr/wp-content/uploads/2017/08/2014-02\\_Casari.pdf](http://www.inma.fr/wp-content/uploads/2017/08/2014-02_Casari.pdf)
141. World Health Organisation. Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health [Internet]. World Health Organization. 2012. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75342>
142. INRS. Perturbateurs endocriniens. Effets suspectés sur la santé - Risques - juillet 2018. Disponible sur : <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html>
143. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm K-W, et al. Persistent Pesticides in Human Breast Milk and Cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. juill 2006. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16835070/>

144. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias : A meta-analysis. J Pediatr Urol. février 2009. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848807/>
145. Shelton Janie F., Geraghty Estella M., Tancredi Daniel J., Delwiche Lora D., Schmidt Rebecca J., Ritz Beate, et al. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides : The CHARGE Study. Environ Health Perspect. 1 octobre 2014 ; Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954055/>
146. The CHAMACOS Cohort Study [Internet]. Health Research for Action. 2012. Disponible sur : <http://www.healthresearchforaction.org/sph/chamacos-cohort-study>
147. Ostrea Jr EM, Reyes A, Villanueva-Uy E, Pacifico R, Benitez B, Ramos E, et al. Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age. NeuroToxicology. 1 août 2012. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22155319/148>.
149. Makowski D, Albert I, Bonvallot N, Boudia S, Brochot C, Bruyere O, et al. ANSES. Prise en compte de l'incertitude en évaluation des risques : revue de la littérature et recommandations pour l'Anses. Novembre 2016 ; 91p. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01617680/document>
150. Demortain D. Une société (de l'analyse) du risque ? Nat Sci Soc. 2019 ; Volume. 27. Disponible sur : [https://www.nss-journal.org/articles/nss/full\\_html/2019/04/nss200005/nss200005.html](https://www.nss-journal.org/articles/nss/full_html/2019/04/nss200005/nss200005.html)
151. Boudia S, Demortain D. La production d'un instrument générique de gouvernement. Gouv Action Publique. 20 octobre 2014 ; volume. 3(3):33-53.
152. Fédération des associations européennes de gestion des risques. Cadre de référence de la gestion des risques. 2003 Disponible sur : <https://www.ferma.eu/app/uploads/2011/11/a-risk-management-standard-french-version.pdf>
153. WHO | Emergency risk communication training [Internet]. WHO. World Health Organization ; Disponible sur : <http://www.who.int/risk-communication/training/module-b/en/>
154. ANSES. Rapports d'activité Anses 2017 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/rapports-dactivit%C3%A9-anses-2017>
155. Bisson M, Andres S, Marliere M. Choix des valeurs toxicologiques de références VTR. Méthodologie appliquée par l'INERIS. Impact des activités humaines sur la santé. Décembre 2016. Disponible sur :

<https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-16-156196-11306a-1494926651.pdf>

156. SPF. Analyse des méthodes d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) : une aide à la sélection ? 5 juillet 2019. Disponible sur : [/notices/analyse-des-methodes-d-elaboration-des-valeurs-toxicologiques-de-referance-vtr-une-aide-a-la-selection](#)
157. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. AGRITOX. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. 26 août 2019. Disponible sur : <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//donnees-et-ressources/ressources/bases-de-donnees/article/agritox>
158. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. 24 novembre 2009 :50. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:FR:PDF>
159. Commission Européenne. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors; Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test. EFSA Journal. 2013. Disponible sur : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3132>
160. Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). OJ L, 32008R1272 décembre 31, 2008. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/fra>
162. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au caractère perturbateur endocrinien de l'époxiconazole. Saisine n° 2018-SA-0289. Septembre 2019. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2018SA0289.pdf>
163. Générations Futures. Résidus de pesticides dans l'alimentation, l'eau, l'air : quelle réglementation ? Disponible sur : <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2017/04/residus-de-pesticides-reglementation.pdf>
164. Règlement (UE) no 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32005R0396>

165. Vogel JM. Perils of paradigm : Complexity, policy design, and the Endocrine Disruptor Screening Program. Environ Health. 8 février 2005 ; 4:2. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549529/>
166. Organisation mondiale de la santé. Environnement et santé : la Charte européenne et son commentaire. Première conférence européenne sur l'environnement et la santé. FRANCFORT Décembre 1989. Livre. Disponible sur : [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0012/116013/WA3095f.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/116013/WA3095f.pdf)
167. Organisation mondiale de la santé. Promotion de la santé - Charte d'OTTAWA. 6p. Disponible sur : [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/129675/Ottawa\\_Charter\\_F.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/129675/Ottawa_Charter_F.pdf)
168. Jackson RJ. Environment Meets Health, Again. Science Environment Meets Health, Again. 9 mars 2007 ; Science. Volume 315 (5817):1337-1337. Disponible sur : <https://science.sciencemag.org/content/sci/315/5817/1337.full.pdf>
169. RÈGLEMENT (UE) 2018/605 DE LA COMMISSION du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) no 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32018R0605>

# Résumé :

Au cours du XXème siècle, l'agriculture a subi de nombreuses mutations, conduisant à l'industrialisation d'une agriculture dépendante de l'usage des pesticides. Le recours à ces produits chimiques de synthèse suscite de nombreuses interrogations, tant sur les répercussions environnementales que sanitaires, en particulier sur les populations vulnérables. Ce travail s'intéresse particulièrement au lien entre pesticides et perturbation endocrinienne.

Après une présentation du contexte historique qui a conduit à l'agriculture actuelle, un bilan des contaminations environnementales (sols, eaux, air) et humaines par les pesticides, est exposé. Le fonctionnement du système endocrinien et son intrication avec le système nerveux sont décrits, montrant que la plupart des pathologies liées aux pesticides mettent en jeu des mécanismes de perturbation endocrinienne : les cancers hormono-dépendants, les pathologies de la reproduction, les pathologies du système nerveux, les pathologies du métabolisme. Enfin, la réglementation en vigueur a été évaluée au regard du caractère perturbateur endocrinien des pesticides.

**Mots clés :** Agriculture - Pesticides - Perturbateurs endocriniens - Santé humaine- Environnement - Contamination - Toxicologie - Réglementation



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

De honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :