

DU PRINTEMPS SILENCIEUX AU SILENCE NEURONAL

PESTICIDES ET AFFECTIONS NEURODÉGÉNÉRATIVES

JEDIDI Z (1, 4), SMEETS P (2), LAVERDEUR J (3), JEDIDI H (1), DEPIERREUX F (4)

RÉSUMÉ : Voici plus de soixante ans, Silent Spring, l'ouvrage lanceur d'alerte avant l'heure de la biologiste Rachel Carson, sensibilisait le monde entier aux dangers de l'utilisation incontrôlée des pesticides et contribua à l'interdiction de l'utilisation du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) aux USA. Bien des années plus tard, force est de constater que la plupart des problématiques soulevées dans cet ouvrage se posent encore avec acuité. De nos jours, la quasi-totalité de notre environnement est contaminée, parfois durablement, par les pesticides. Or, la toxicité chronique de ces substances est encore mal connue. Ces dernières années, de plus en plus de données semblent mettre en lien l'exposition environnementale aux pesticides avec le risque de développement d'une affection neurologique chronique, en particulier neurodégénérative. Le présent article s'efforcera de présenter une revue claire et brève de la littérature sur le sujet, en se focalisant sur les affections les plus étudiées, à savoir la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

MOTS-CLÉS : Pesticides - Neurotoxicité - Neurodégénérescence - Alzheimer - Parkinson

FROM SILENT SPRING TO NEURONAL SILENCE : PESTICIDES AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

SUMMARY : Over sixty years ago, Silent Spring, the groundbreaking book by biologist Rachel Carson, raised global awareness of the dangers of uncontrolled pesticide use and contributed to the ban on the use of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) in the USA. Many years later, it is clear that most of the issues raised in this book remain highly relevant. Today, almost our entire environment is contaminated, sometimes permanently, by pesticides. Yet the chronic toxicity of these substances is still poorly understood. In recent years, a growing body of data seems to link environmental exposure to pesticides with the risk of developing chronic neurological disorders, particularly neurodegenerative diseases. This article will attempt to present a clear and concise review of the literature on the subject, focusing on the most studied conditions, namely Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

KEYWORDS : Pesticides - Neurotoxicity - Neurodegeneration - Alzheimer's - Parkinson's

INTRODUCTION

Le terme pesticide se définit comme «une substance répandue sur une culture dans le but d'éliminer les organismes considérés comme nuisibles». Cette acception large comprend donc à la fois les insecticides, fongicides, herbicides, parasitocides et autres rodenticides, mais également les composés phytosanitaires, phytopharmaceutiques et zoosanitaires, ce qui donne une idée du nombre de substances concernées par cette définition (1).

Si l'usage des pesticides est documenté depuis la plus haute antiquité (utilisation du soufre à Summere en 4500 avant JC ou encore de l'arsenic à Rome) et le Moyen-Âge (utilisation d'aconit contre les rongeurs ou de l'arséniat de plomb en Europe et en Chine), leur utilisation se systématisait avec les progrès de l'industrialisation au XIX^{ème} siècle (introduction des sels de cuivre comme antifongiques pour les vignes et utilisation du mercure sur les semences). Il faut toutefois attendre les progrès en chimie organique, qui suivent la fin de la première guerre

mondiale et qui sont directement issus de la recherche sur les gaz de combat, pour assister au véritable essor des pesticides tels que nous les connaissons aujourd'hui.

En 1939, le *dichlorodiphényltrichloroéthane* (DDT) est utilisé comme pesticide pour la première fois (ce qui vaut au chimiste suisse Paul Herman Müller un prix Nobel de médecine en 1948) et la classe des organochlorés se développe, rapidement suivie de celle des organophosphatés (comme le malathion), directement dérivés des gaz incapacitants. Dans les années 50', on assiste au développement des urées substituées (linuron, diuron) et, dans les années 60', à celui des fongicides (pyrimidines puis imidazolidiques et triazolidiques), puis de la classe des pyrèthroïdes et des néonicotinoïdes dans les années 80' (2, 3).

La classification de ces substances est complexe, sortant du cadre de cet article, et peut s'appréhender selon l'usage (herbicide, insecticide...), la nature (organique ou inorganique) ou le mode d'action (inhibiteur calcique, inhibiteur de l'acétylcholinestérase...), ce qui engendre parfois des confusions, compte tenu du nombre de substances sur le marché, et rend difficile une analyse globale des effets exercés sur la santé (**Tableau I** et **Figure 1**) (4).

La consommation mondiale en pesticides augmente régulièrement depuis 60 ans (diminution en Europe, mais efficacité des substances

(1) Service de Neurologie, Val d'Or, Liège, Belgique.
(2) Étudiante, FACMED, Uliège, Belgique.
(3) Département de Médecine générale DUMG, Uliège, Belgique.
(4) Service de Neurologie, CHU de Liège, Belgique.

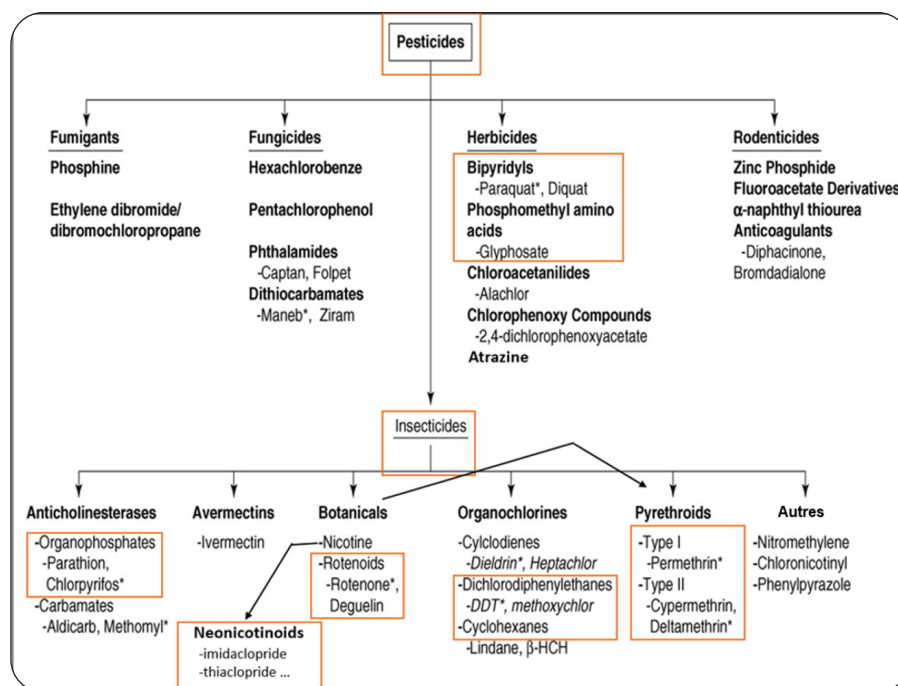
Tableau I. Principales classes de pesticides et leurs mécanismes d'action

Classe	Mode d'Action	Caractéristiques	Environnement
Organochlorés (DDT, Lindane, Dieldrine, Toxaphène...)	Persistance de l'ouverture de canaux sodiques voltage dépendants, perturbation de l'homéostasie calcique et des systèmes modulateurs diffus et hyperexcitabilité (GABA- et Sérotonine -, Glutamate+)	Première génération. Interdits le plus souvent mais toujours utilisés surtout contre la Malaria (Afrique, Inde)	Très stables (mois ou années). Lipophiles (contaminent la chaîne alimentaire). Persistent dans l'environnement (Polluants Organiques Persistants). Très mal éliminés (cumulatifs). Présence dans le lait maternel
Organophosphates & Carbamates (Malathion, parathion, chlorpyrifos...)	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (synapses muscariniques et cholinergiques)	Pesticides de seconde génération. Les plus utilisés au monde. Dérivés des neurotoxiques de combat (aérosols : sarin, soman...)	Lipophiles (contaminent la chaîne alimentaire) se distribuent rapidement dans l'organisme. Longue demi-vie. Peu de stockage dans les graisses. Elimination urinaire
Roténoïdes (Roténone, Degueline...)	Inhibiteur du complexe I (NADH coenzyme Q réductase) de la chaîne respiratoire mitochondriale (inhibe la production d'ATP)	Clairement incriminés dans la genèse de la maladie de Parkinson (toxicité pour les neurones dopaminergiques). Interdits d'usage par l'UE en 1991	Naturellement présente dans les racines de plantes tropicales (Derris elliptica...). Se distribue facilement dans l'organisme (stockage dans les graisses). Vite dégradée dans l'environnement
Pyréthroïdes (Permethrine, Cyperméthrine...)	Le type I comprend les substances qui agissent comme des agonistes des canaux sodiques voltage dépendants (action sur l'homéostasie calcique également)	Le type II comprend les substances qui agissent comme agonistes des canaux calciques voltage dépendants (chloriques et sodiques dans une moindre mesure)	De nombreux pyréthroïdes sont interdits en Europe, surtout ceux du premier type
Bipyridils (Paraquat, Diquat, Cyperquat...)	Ils agissent comme des inhibiteurs de la photosynthèse (accepteurs d'électrons, photosystème I) au sein des chloroplastes. Ce sont des analogues de structure du MPTP	Les relations avec la maladie de Parkinson ont été très étudiées. Peu onéreux. Parmi les herbicides les plus utilisés et les plus vendus au monde. L'usage du Paraquat est interdit par l'union Européenne depuis 2007, mais pas aux USA	Incomplètement absorbés. Peu lipophiles. Elimination urinaire principalement. Ils ont une longue demi-vie dans l'environnement mais sont relativement peu bio disponibles
Néonicotinoïdes (Imidaclopride, thiaclopride...)	Agonistes partiels du récepteur nicotinique. Plus sélectifs (sous-types du récepteur présents chez invertébrés) moins toxiques pour les mammifères et les autres vertébrés. Action centrale et périphérique	Parmi les plus utilisés. Impliqués dans le syndrome d'effondrement des colonies d'abeilles	Demi-vie plus courte (quelques jours). Absorption rapide et complète. Pas de stockage dans les graisses ou les os. Franchissent difficilement la barrière hémato-encéphalique. Excrétion urinaire (80 %)

plus grande). Pour donner un ordre de grandeur, on estime que plus de 3 millions de tonnes de pesticides ont été utilisés dans le monde en 2020. En Belgique, 54 % des pesticides sont utilisés dans l'agriculture et le reste pour un usage non agricole (jardins, routes, voies ferrées, aéroports, canaux, usage privé...). La question de l'usage des pesticides est extrêmement complexe. S'ils engendrent une pollution environnementale incontestable (plus de 50 milliards d'euros de dégâts estimés en France, par exemple), leur abandon entraînerait, dans les conditions actuelles, une perte de rendement agricole de 78 % pour les fruits, de 54 % pour les légumes et de 32 % pour les céréales (1, 2). Il existe également une grande résistance des milieux agricoles et des industriels aux plans gouvernementaux de sortie ou de diminu-

tion des pesticides, même si ceux-ci contribuent largement à altérer l'image tant des premiers, passés de nourrisseurs à empoisonneurs, que des seconds. De surcroît, il est difficile de légiférer efficacement en la matière car un pesticide interdit dans un pays peut persister dans l'alimentation par le biais d'importations venant d'états où la législation est différente, ou simplement en raison de sa rémanence dans les sols ou l'eau.

Voici plus de soixante ans, en 1962, Silent Spring, l'ouvrage lanceur d'alerte avant l'heure de la biologiste et écrivaine Rachel Carson, sensibilisait le monde entier aux dangers de l'utilisation incontrôlée des pesticides. Il contribua à l'interdiction de l'utilisation du dichlorodiphényl-trichloroéthane (DDT) aux USA et dans de nombreux pays (il est toutefois encore utilisé dans

Figure 1. Principales classes de pesticides et leurs mécanismes d'action (4)

la lutte contre le paludisme dans de nombreux états). Bien des années plus tard, force est de constater que la plupart des problématiques soulevées dans cet ouvrage se posent encore avec acuité (5, 6).

Actuellement, on estime que plus de 90 % des quantités de pesticides répandues n'atteignent pas le ravageur visé et contaminent directement l'environnement (2). À la toxicité éventuelle de la molécule utilisée, il faut, de surcroît, ajouter celle de ses solvants/adjuvants, de ses métabolites ou produits de décomposition, dont peu sont étudiés et des éventuelles synergies entre ceux-ci. Les résidus de production contaminant le pesticide utilisé sont, en effet, parfois très toxiques (comme, par exemple, la dioxine de l'agent orange au Viêt-Nam). L'ensemble de ces substances (incomplètement traitées par les stations d'épuration) contamine le cycle de l'eau. Il participe à l'eutrophisation des cours d'eau, altère la qualité des sols et de l'air et perturbe plus largement encore les équilibres environnementaux, la chaîne alimentaire et le réseau trophique (par des phénomènes de bioaccumulation et biomagnification, notamment) résultant en une perte massive de biodiversité (on estime, par exemple, que trois quarts des insectes volants ont disparu d'Europe depuis les années 90' et le début de l'utilisation des néonicotinoïdes) (1, 2, 7, 8). De nos jours, la quasi-totalité de notre environnement est donc

contaminée, parfois durablement, par les pesticides et leurs métabolites ou adjuvants. Or, la toxicité chronique de ces substances est encore mal connue, à l'instar de possibles phénomènes de potentialisation. Ces dernières années, de plus en plus de données semblent mettre en lien l'exposition environnementale aux pesticides avec un risque pour la santé humaine. Broncho-pneumopathie chronique obstructive, lymphome non-Hodgkinien, myélome, carcinome prostatique, mais également troubles anxio-dépressifs ont ainsi été associés à l'exposition chronique aux pesticides (9, 10). Sur le plan neurologique, c'est surtout l'accroissement du risque de développer une affection neurodégénérative qui a été étudié, en particulier concernant la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Certaines études mettent également en relation l'exposition aux pesticides avec un risque de diminution du quotient intellectuel chez l'enfant (11). Le présent article s'efforcera de présenter une revue claire et brève de la littérature sur le sujet.

TOXICITÉ AIGUË DES PESTICIDES

La toxicité aiguë des pesticides est la mieux connue. Elle résulte, le plus souvent, d'accidents industriels ou professionnels ou encore, assez fréquemment, de tentatives de suicide (20-30 %

des suicides dans le monde). On estime ainsi le nombre d'intoxications aiguës par les pesticides à 385 millions par an, dont 220.000 décès, principalement dans le cadre de suicides. Les accidents domestiques sont nettement plus rares. En cas d'intoxication bénigne, on observe, le plus souvent, une irritation oculaire, des céphalées, des vertiges, une irritation des voies respiratoires supérieures, des vomissements ou des réactions cutanées. En cas d'intoxication plus grave, le pronostic vital peut être engagé en raison de la survenue de troubles métaboliques graves et/ou d'une défaillance d'organes (12).

Le traitement de l'intoxication aiguë est essentiellement symptomatique et supportif (cardiaque, hépatique, pulmonaire, neurologique, respiratoire) et peut comprendre un lavage gastrique ou l'administration de chélateurs ou de charbon activé. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques dans la plupart des cas (13, 14). Le recours à l'atropine peut s'avérer nécessaire. La pralidoxime, à l'instar des autres oximes, peut être utilisée dans le cas d'une intoxication aux organophosphorés en raison de son effet de réactivation enzymatique de l'acétylcholinestérase (15). En général, si la prise en charge et le diagnostic sont précoces, le pronostic est favorable, sauf en ce qui concerne la classe des bipyridyls (Tableau II) en raison de la cinétique souvent fulminante et du risque de défaillance d'organes accru (16).

TOXICITÉ CHRONIQUE DES PESTICIDES

Les effets d'une exposition chronique aux pesticides sont encore mal connus, tant chez l'Homme que chez l'animal. Ces effets sont difficiles à identifier et à démontrer en raison de l'hétérogénéité des populations, du bruit de fond environnemental, du nombre de facteurs en jeu, de la faiblesse des doses et des effets attendus, de possibles phénomènes de potentialisation ou d'interactions (avec d'autres pesticides ou toxiques environnementaux), de la variabilité des concentrations réelles dans l'environnement et du recul parfois insuffisant (9). Il faut également prendre en compte les intérêts en jeu, tant sur le plan économique que politique ou financier, et la rétention d'informations exercée par les grandes compagnies industrielles commercialisant les pesticides, voire les campagnes de harcèlement, de menace ou de désinformation qu'elles orchestrent (17).

La plupart des études (prospectives) portant sur la toxicité chronique des pesticides sont effectuées sur des populations de rongeurs ou d'invertébrés et sur une période de quelques semaines ou mois. Beaucoup d'études justifiant la mise sur le marché de certains pesticides datent de plusieurs décennies ou n'ont été menées que chez l'animal. La plupart des études chez l'Homme résultent d'intoxications aiguës ou de constatations post-mortem. La toxicité chronique des additifs ou des contaminants est encore moins bien connue et étudiée (18).

On considère actuellement que plusieurs classes de pesticides pourraient exercer une

Tableau II. Principaux effets de la toxicité aiguë des classes de pesticides les plus étudiées

Classe	Toxicité aiguë
Organochlorés (DDT, Lindane, Dieldrine, Toxaphène...)	Vomissements, diarrhée. Rhabdomyolyse, acidose métabolique. Céphalées, vertiges, asthénie, ataxie, agitation, désorientation, altération de la conscience, convulsions, coma. (Effet similaire pour les pyréthroïdes : perméthrine...)
Organophosphates & Carbamates (Malathion, Parathion, Chlorpyrifos...)	Syndrome muscarinique : Nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, bradycardie, troubles du rythme, dyspnée, hypotension. Syndrome nicotinique : Contractures musculaires, fasciculations, mouvements anormaux, hypertonie. Atteinte du SNC : Confusion, ataxie, épilepsie, état de mal, coma. Décès par asphyxie ou arrêt cardiaque. Effets non cholinestérasiques (neuropathies périphériques...)
Glyphosate	Acidose métabolique. Hyperkaliémie. Arythmie. Multiple organ failure (MOF). Parfois décès. Additifs très toxiques (polyoxyéthylène amile) : pneumopathies d'inhalation, œdème laryngé, effet corrosif sur le tractus digestif
Bipyridils (Paraquat, Diquat, Cyperquat...)	Cinétique fulminante en cas d'ingestion importante : Œdème pulmonaire, Insuffisance cardiaque, hépatique et rénale (MOF). Acidose métabolique. Épilepsie. Mort en quelques heures à quelques jours. Si les doses sont plus faibles : toxicité pulmonaire (alvéolite fibrosante), hépatique et rénale (nécrose tubulaire) en 2-6 jours. 50 % de mortalité (ARDS). Lésions de la muqueuse digestive et de la langue, ulcérations, saignements, perforations, péritonites
Néonicotinoïdes (Imidaclopride...)	Plus faible. Désorientation, apathie, somnolence, hypersialorrhée, tremblement, hypothermie, ataxie, hyperleucocytose. RARE : Coma, dépression respiratoire. Fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire

action mutagène et cancérigène (prostate, système nerveux central), mais également des effets tératogènes ou interférer avec le déroulement de la grossesse. Des potentiels effets hématologiques (myélome, lymphome non-Hodgkinien), respiratoires (bronchopneumopathie chronique obstructive) et neurologiques (diminution du quotient intellectuel chez l'enfant, troubles cognitifs, dépression, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique) ont également été suspectés (19, 20).

PESTICIDES ET PARKINSON

La maladie de Parkinson est la maladie neurologique qui a été le plus tôt et le plus fortement corrélée à l'utilisation des pesticides (10). Depuis 2012 en France, la maladie de Parkinson peut être reconnue comme maladie professionnelle chez les agriculteurs. Selon les différentes études, l'exposition aux pesticides pourrait augmenter le risque de développer une maladie de Parkinson de 50 à 250 %. Le risque de développer une maladie de Parkinson est plus élevé si on vit à la campagne ou si on boit l'eau d'un puits (odds ratio jusqu'à = 1,85) (10, 21, 22). En 2025, une étude a mis en évidence un lien entre un risque élevé de développer une maladie de Parkinson (126 %) et l'exposition aux pesticides chez les riverains de clubs de golf (23).

Le risque semble surtout lié aux pesticides inhibant le complexe I de la chaîne mitochondriale, comme les roténoïdes (roténone), mais aussi aux bipyridils (paraquat utilisé comme herbicide), à certains carbamates ainsi qu'avec la classe des organochlorés (DDT). Il semble que certaines interactions entre substances augmentent encore plus significativement le risque, comme celle entre le paraquat et le fongicide Maneb® (10).

Cliniquement, la maladie potentiellement induite par les pesticides semble différente d'une maladie de Parkinson idiopathique classique, même si les grands critères et l'approche diagnostique classique restent applicables. De récentes études ont, en effet, mis en exergue une série de caractéristiques cliniques qui semblent propres, bien que non pathognomoniques, à ces maladies de Parkinson potentiellement induites par les pesticides. L'évolution clinique semble ainsi plus rapide, tant sur le plan de la symptomatologie motrice que du déclin fonctionnel (24, 25). L'atteinte cognitive semble également plus précoce et plus marquée (26) et il existerait des troubles plus prononcés et plus précoces de

l'équilibre et/ou de la posture (24). On retrouverait, de surcroît, un pattern plus hétérogène de symptômes non-moteurs (dysfonction olfactive, signes dysautonomiques, troubles de l'humeur), avec un début potentiellement plus précoce (26). Enfin, l'exposition aux pesticides pourrait augmenter la pénétrance ou modifier l'expression de certains gènes prédisposant à la maladie de Parkinson (comme le GBA ou le LRRK2) (27). Il faut toutefois rester prudent au vu de l'hétérogénéité de ces études, tant en termes méthodologiques, que de populations ou de pesticides étudiés, ce qui limite encore la généralisation et l'extrapolation de ces données. Il s'agit donc davantage actuellement de signaux d'alerte que de critères diagnostiques clairs et reproductibles.

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes incriminés consistent, principalement, en altérations de la chaîne respiratoire mitochondriale, majoration des phénomènes de stress oxydatif et altération des équilibres protéostase/autophagie, expliquant l'expression phénotypique différente de ces affections (28, 29); des mécanismes épigénétiques ou des altérations du microbiote ont également été proposés (30). Nous invitons le lecteur à se reporter au **Tableau III** (online : <https://rmlg.uliege.be/file/4186/3590>) pour davantage de détails sur les mécanismes physiopathologiques impliqués.

La physiopathologie de la maladie de Parkinson reste très complexe (notamment en raison de sa longue période prodromale) autant que multifactorielle. La quantification exacte du risque inhérent aux pesticides demeure donc un défi à établir *in vivo*. Ces données doivent encore être affinées et complétées. Cependant, il est interpellant de constater que ce potentiel phénotype qui serait propre aux maladies de Parkinson induites par les pesticides (troubles cognitifs, troubles posturaux et chutes plus précoces) semble brouiller quelque peu les lignes entre le phénotype parkinsonien idiopathique classique et la symptomatologie habituellement attribuée aux syndromes parkinsoniens dits atypiques.

PESTICIDES ET ALZHEIMER

De plus en plus d'études mettent en évidence un lien entre exposition chronique aux pesticides et majoration du risque de développer une maladie d'Alzheimer (31, 32). Les principaux pesticides incriminés sont les organochlorés (DDT), les organophosphorés (chlorpyrifos), les bipyridils (paraquat), mais également les

pyréthroïdes (perméthrines). Le mode de toxicité est de type «long term/low dose» avec un odds ratio pouvant aller jusqu'à 1,37 ou 1,64 dans les populations exposées (33, 34).

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes lésionnels sont moins bien connus que pour la maladie de Parkinson. Ils semblent impliquer un accroissement du stress oxydatif, une perturbation de la fonction mitochondriale, une altération de la fonction synaptique et une diminution de l'activité de certaines enzymes anti-oxydantes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase), de la monoamine oxydase (MAO-B) ainsi que de l'acétylcholinestérase (AChE) (31, 34). Des mécanismes épigénétiques et des altérations du microbiote ont également été proposés (35). Ces perturbations métaboliques entraîneraient, *in fine*, une accumulation intracérébrale de peptide B-amyloïde, une hyperphosphorylation de la protéine Tau et une dysfonction synaptique, aboutissant à la mort neuronale (33, 34, 36), comme dans une maladie d'Alzheimer classique.

Certaines données tendraient à montrer que les femmes exposées aux pesticides seraient plus à risque que les hommes de développer une maladie d'Alzheimer, peut-être en raison d'une bioaccumulation plus importante et d'une métabolisation plus lente, notamment en raison du fait qu'elles possèdent un pourcentage de masse lipidique corporelle plus élevé (37). Comme pour la maladie de Parkinson, l'exposition aux pesticides pourrait augmenter la pénétrance ou modifier l'expression de certains gènes prédisposant à la maladie d'Alzheimer (34). À notre connaissance, il ne semble pas exister d'argument pour un profil clinique particulier à mettre en relation avec les maladies d'Alzheimer potentiellement causées par les pesticides.

Il est intéressant de noter que l'exposition chronique aux pesticides a également été corrélée à une majoration du risque de troubles cognitifs (surtout pour la classe des organophosphorés et des carbamates), de démence vasculaire et de sclérose latérale amyotrophique (10, 33).

QUOTIENT INTELLECTUEL (QI) ET DÉVELOPPEMENT COGNITIF

L'exposition aux pesticides est également de plus en plus souvent mise en relation avec des perturbations neurodéveloppementales comme l'autisme, la dyslexie ou encore le trouble de l'attention-hyperactivité (TDAH) dont l'incidence semble croître au fil du temps (38). Le système

nerveux en développement est, en effet, particulièrement vulnérable, surtout durant la vie embryonnaire et la petite enfance. La contamination par de nombreuses substances peut se faire au travers de la barrière placentaire, mais également via le lait maternel ou la barrière hémato-encéphalique encore en développement (38). L'exposition chronique aux organophosphorés (surtout le chlorpyrifos) durant la vie embryonnaire, l'enfance et l'adolescence a été mise en relation avec une majoration du risque de microcéphalie, d'amincissement du cortex cérébral, de retard mental, de troubles neurodéveloppementaux, de déficits cognitifs (mémoire de travail, attention et fonctions exécutives), de troubles comportementaux (TDAH) ou d'autisme (aussi observé avec le glyphosate et les pyréthroïdes) (35, 38, 39, 40).

Un enfant né en Europe en 2010 pourrait perdre jusqu'à 2,5 points de QI (7 si l'exposition est prénatale selon certaines études) en raison de l'exposition aux organophosphorés, avec un coût indirect pour la société estimé à 146 milliards d'euros, expliqué par la perte de 5 % de productivité moyenne sur le cours de la vie (11). L'exposition environnementale aux pesticides a également été impliquée comme cause potentielle à la stagnation, voire à l'inversion, de l'effet Flynn (augmentation progressive du QI moyen de la population au fil du temps) entre les années 90' et 2000 (11, 41, 42).

Les mécanismes physiopathologiques impliqués seraient médiés par des mécanismes non cholinergiques (système sérotoninergique, croissance neuronale) ou endocriniens (perturbation de la fonction thyroïdienne), entraînant une dysfonction synaptique et des troubles de l'organisation cérébrale (11). Malgré l'ensemble de ces données, la plupart de ces pesticides, dont le chlorpyrifos, restent encore très largement utilisés, tant en Europe qu'aux USA (35).

CONCLUSION

L'introduction, très rapide à l'échelle de l'évolution, dans notre environnement, de ces substances artificielles auxquelles les organismes terrestres n'ont jamais eu à s'adapter impose un stress important aux écosystèmes. Il est assez ironique de constater que les seuls organismes pouvant faire face rapidement à ces changements extrêmement rapides sont les insectes et les parasites directement visés par les pesticides, imposant par là même une escalade dans les stratégies d'élimination (5). Il en résulte une série de perturbations et de contaminations

environnementales complexes et difficiles à mesurer dans leur complétude. Il est également difficile d'évaluer précisément les capacités de résilience environnementale face à ce type de pollution.

Conceptuellement, les pesticides sont des toxines à haute affinité pour le système nerveux (cible prioritaire) (33). L'exposition à de faibles doses, sur un mode chronique, est de plus en plus incriminée comme facteur de risque de développement de nombreuses atteintes neurologiques, notamment neurodégénératives (35). Ces constatations sont préoccupantes d'autant que l'incidence des maladies neurodégénératives semble s'accroître dans nos pays occidentaux et que les raisons habituellement invoquées (le vieillissement de la population, la réduction des autres causes de mortalité et le meilleur dépistage) ne semblent pas pouvoir expliquer, à elles seules, ces changements (30, 43).

Davantage de travaux de recherche devraient être entrepris afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués et d'investiguer les mécanismes de synergie et de potentialisation possibles, et le rôle éventuel des pesticides en tant que facteur de risque d'autres affections. Le profil des maladies neurodégénératives induites par les pesticides doit être plus finement étudié et caractérisé, avec, pour objectif, d'arriver à des critères (ou des explorations) diagnostiques plus précis.

Les effets du changement climatique sur les toxiques, leur cinétique et leurs métabolites restent encore largement à déterminer. Il y a fort à parier que les pesticides, même si leur usage s'interrompt ou se transforme radicalement, continueront d'exercer un impact sur la santé humaine pour des décennies, voire peut-être pour des siècles. À nouveau, il ne faut pas négliger les effets de combinaison et de potentialisation entre cette forme de pollution relativement ancienne et les nouveaux types de pollution (sonore, lumineuse, plastique, microplastiques...), aussi difficile à étudier que soit cette question.

En termes de prévention et de législation, la situation est complexe. L'interdiction d'un pesticide dans un pays ne suffit généralement pas à l'éliminer du circuit alimentaire. La lutte contre la contamination environnementale aux pesticides nécessite une volonté politique réelle et une coordination à l'échelle mondiale. Les législations sont, de surcroît, souvent en retard et combattues avec vigueur par d'importants lobbys tant à l'échelle nationale qu'internationale (5). Les changements sont donc lents et souvent trop timides. De même, s'il existe de

plus en plus d'alternatives aux pesticides et à nos modèles agricoles, ces solutions manquent encore de maturité technique ou économique et sont trop souvent mises de côté par les décideurs politiques. D'une manière générale, l'histoire de l'utilisation des pesticides constitue un exemple paradigmatique de la façon de créer un problème de toutes pièces, en adoptant une stratégie agricole visant le court terme et la rentabilité maximale, et en le résolvant systématiquement de la mauvaise façon.

La course, certes bien légitime, de l'impact carbone ne doit pas faire négliger d'autres types de dégradation environnementale, moins médiatisés, plus anciens mais plus insidieux. Derrière la question des pesticides, c'est probablement l'ensemble de nos modèles agricoles qui sont à revoir en profondeur. Comme souvent, tant le clinicien que le chercheur peuvent avoir un rôle clef de sensibilisation de la population et d'alerte des autorités afin que tant le citoyen que le décideur politique puissent prendre leurs responsabilités et exercer leurs choix économiques et de consommation de la manière la plus éclairée et la plus informée possible.

Il est assez effrayant, en 2026, de constater que la prise de conscience écologique faisant suite à la publication de *Silent Spring* n'a encore abouti qu'à des combats ou des victoires d'arrière-garde. Le printemps n'est certes pas encore devenu silencieux, mais il pépie et bourdonne certainement moins qu'au début du vingtième siècle, tant les insectes et les oiseaux ont fait les frais de nos stratégies de gestion agricole. Il ne faudrait pas qu'à ce printemps morose succède un futur d'autant plus sinistre, marqué par les atteintes neurodégénératives ou neurodéveloppementales induites par un usage insuffisamment contrôlé ou encadré des pesticides. Au printemps silencieux, le silence neuronal ne doit pas succéder.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sharma A, Kumar V, Shahzad B, et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Appl Sci* 2019;1:1446.
2. Tudi M, Daniel Ruan H, Wang L, et al. Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:1112.
3. [International Union of Pureland Applied Chemistry (IUPAC). History of pesticide use.[cité 21 janv 2026]. Disponible sur: https://agrochemicals.iupac.org/index.php?option=com_sobi2&sobi2Task=sobi2Details&catid=3&sobi2Id=31
4. Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:322-9.
5. Jedidi H. Rachel Carson and the silent spring: A forgotten message? *Ann Endocrinol (Paris)* 2025;86:101777.

6. Silent Spring at sixty. *Nat Ecol Evol* 2022;**6**:1399-400.
7. Hallmann CA, Sorg M, Jongejans E, et al. More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas. *PLoS One* 2017;**12**:e0185809.
8. Aemig Q, Hélias A, Patureau D. Impact assessment of a large panel of organic and inorganic micropollutants released by wastewater treatment plants at the scale of France. *Water Res* 2021;**188**:116524.
9. Baldi I, Jérémie B, Chevrier C, et al. Pesticides et effets sur la santé: Nouvelles données. Disponible sur : https://inserm.hal.science/inserm-03384960v1/file/Exp-coll_Pesticides_rapport.pdf
10. Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Garrigou A, et al. Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012;**60**:389-400.
11. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, et al. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;**100**:1256-66.
12. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;**371**:597-607.
13. Mohd Ghazi R, Nik Yusoff NR, Abdul Halim NS, et al. Health effects of herbicides and its current removal strategies. *Bioengineered* 2023;**14**:2259526.
14. Faria NM, Meucci RD, Fiori NS, et al. Acute Pesticide poisoning in tobacco farming, according to different criteria. *Int J Environ Res Public Health* 2023;**20**:2818.
15. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;**371**:597-607.
16. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**72**:745-57.
17. Agence France Presse (AFP). Monsanto définitivement condamné pour « publicité mensongère » à propos du Round Up. Le Monde [Internet]. 15 oct 2009 [cité 27 janv 2026]; Disponible sur : https://www.lemonde.fr/planete/article/2009/10/15/monsanto-definitivement-condamne-pour-publicite-mensongere-a-propos-du-round-up_1254230_3244.html
18. Vandenberg LN, Blumberg B, Antoniou MN, et al. Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides? *J Epidemiol Community Health* 2017;**71**:613-8.
19. de Graaf L, Boulanger M, Bureau M, et al. Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers. *Environ Res* 2022;**203**:111822.
20. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017;**91**:549-99.
21. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* 2001;**86**:122-7.
22. Moisan F, Spinosi J, Delabre L, et al. Association of Parkinson's disease and its subtypes with agricultural pesticide exposures in men: a case-control study in France. *Environ Health Perspect* 2015;**123**:1123-9.
23. Krzyzanowski B, Mullan AF, Dorsey ER, et al. Proximity to golf courses and risk of Parkinson disease. *JAMA Netw Open* 2025;**8**:e259198.
24. Brown EG, Goldman SM, Coffey CS, et al. Occupational pesticide exposure in Parkinson's disease related to GBA and LRRK2 variants. *J Park Dis* 2024;**14**:737-46.
25. Lüth T, Caliebe A, Gabbert C, et al. Longitudinal assessment of the association between pesticide exposure and lifestyle with Parkinson's disease motor severity. *NPJ Parkinsons Dis* 2025;**11**:164.
26. Santos-Lobato BL, Schuh AF. Exposure to household pesticides and Parkinson's disease in the Parkinson's progression markers initiative cohort. *Front Neurol* 2024;**15**:1411468.
27. Paul KC, Sinsheimer JS, Cockburn M, et al. Organophosphate pesticides and PON1 L55M in Parkinson's disease progression. *Environ Int* 2017;**107**:75-81.
28. Van Laar AD, Webb KR, Keeney MT, et al. Transient exposure to rotenone causes degeneration and progressive parkinsonian motor deficits, neuroinflammation, and synucleinopathy. *NPJ Parkinsons Dis* 2023;**9**:121.
29. Vellingiri B, Chandrasekhar M, Sri Sabari S, et al. Neurotoxicity of pesticides - A link to neurodegeneration. *Ecotoxicol Environ Saf* 2022;**243**:113972.
30. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet* 2024;**403**:283-92.
31. Kiani Z, Asadikaram G, Faramarz S, et al. Pesticide exposure and Alzheimer's disease: a case-control study. *Curr Alzheimer Res* 2023;**19**:892-903.
32. Mertaş B, Boşgelmez İİ. The role of genetic, environmental, and dietary factors in Alzheimer's disease: a narrative review. *Int J Mol Sci* 2025;**26**:1222.
33. Yan D, Zhang Y, Liu L, Yan H. Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;**6**:32222.
34. Ruiz-González C, Román P, Rueda-Ruzafa L, et al. Environmental pesticide exposure and Alzheimer's disease in southern Spain: a cross-sectional study. *Psychiatry Res* 2024;**337**:115932.
35. Botnaru AA, Lupu A, Morariu PC, et al. Neurotoxic effects of pesticides: implications for neurodegenerative and neurobehavioral disorders. *J Xenobiot* 2025;**15**:83.
36. Torres-Sánchez ED, Ortiz GG, Reyes-Urbe E, et al. Effect of pesticides on phosphorylation of tau protein, and its influence on Alzheimer's disease. *World J Clin Cases* 2023;**11**:5628-42.
37. Sousa S, Rede D, Cruz Fernandes V, et al. Accumulation of organophosphorus pollutants in adipose tissue of obese women - metabolic alterations. *Environ Res* 2023;**239**:117337.
38. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014;**13**:330-8.
39. Mora-Gutiérrez A, Guevara J, Rubio C, et al. Clothianidin and Thiacloprid mixture administration induces degenerative damage in the dentate gyrus and alteration in short-term memory in rats. *J Toxicol* 2021;**2021**:9983201.
40. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect* 2011;**119**:1189-95.
41. Sundet J, Barlaug D, Torjussen T. The end of the Flynn effect? A study of secular trends in mean intelligence test scores of Norwegian conscripts during half a century. *Intelligence* 2004;**32**:349-62.
42. Salkever DS. Assessing the IQ-earnings link in environmental lead impacts on children: have hazard effects been overstated? *Environ Res* 2014;**131**:219-30.
43. Amaral L, Martins M, Côrte-Real M, et al. The neurotoxicity of pesticides: Implications for Parkinson's disease. *Chemosphere* 2025;**377**:144348.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Jedidi Z, service de Neurologie, ISOSL, hôpital le Valdor, Liège, Belgique.
Email : z.jedidi@isosl.be