

Pesticides : des actions urgentes sont à prendre pour protéger les personnes exposées aux pesticides

Pour un cadre d'homologation sécuritaire basé sur une science indépendante

Mémoire présenté par *Victimes des pesticides du Québec*

Dans le cadre des consultations pour renforcer davantage la protection de la santé humaine et de l'environnement : examen ciblé de la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Auteur.e.s et contributeurs.trices :

Pascal Priori, M.Sc. co-fondateur et administrateur, *Victimes des pesticides du Québec*

Romain Rigal, D. Pharm, M.Sc., co-fondateur et administrateur, *Victimes des pesticides du Québec*

Monique Bisson, co-fondatrice et administratrice, *Victimes des pesticides du Québec*

Amandine François, coordinatrice générale, *Victimes des pesticides du Québec*

Le 30 juin 2022

Sommaire exécutif

Victimes des pesticides du Québec est une coalition d'associations de patients (Myélome Canada, Société de la leucémie et du lymphome du Canada, Autisme Montréal, Action Cancer du Sein du Québec, et Parkinson Québec) qui s'associent pour améliorer la protection des personnes exposées aux pesticides.

Le présent mémoire s'inscrit dans le cadre des *Consultations sur Renforcer davantage la protection de la santé humaine et de l'environnement : examen ciblé de la Loi sur les produits antiparasitaires* réalisées par Santé Canada. Ce mémoire est appuyé sur les données probantes les plus récentes issues des domaines de la toxicologie et de l'épidémiologie évaluant et démontrant l'association entre le développement de maladies chroniques sévères et l'exposition aux pesticides.

Considérant les risques sur la santé posés par les pesticides, *Victimes des pesticides du Québec* identifie les problématiques majeures suivantes quant au travail de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) :

- Le processus d'homologation des pesticides se base sur des données qui ne sont pas suffisamment fiables, notamment concernant l'analyse des formulations complètes, des effets cumulatifs et synergiques.
- Les équipements de protection individuelle, dernier échelon des mesures de prévention en santé et sécurité au travail, sont non seulement inefficaces pour protéger de l'exposition aux pesticides, mais de plus leur port recommandé est peu compatible avec les pratiques en condition réelle.
- Le processus d'homologation des pesticides manque d'indépendance par rapport à l'industrie des pesticides et de transparence dans ses processus opérationnels.
- Le processus d'homologation des pesticides ne se base pas suffisamment sur les données terrain notamment dans l'évaluation sanitaire à long terme des pratiques et besoins agricoles justifiant l'homologation.

Considérant l'état des connaissances scientifiques sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le développement de maladies chroniques graves :

- L'exposition professionnelle aux pesticides augmente de manière significative le risque de développer plusieurs maladies chroniques graves telles que documentées par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, 2021). Plus de 5300 documents scientifiques ont été analysés et permettent d'affirmer l'existence de risques importants liés à l'exposition professionnelle aux pesticides. Le tableau ci-dessous résume les principales conclusions desdits documents.

Pathologie	Présomption de lien
Lymphome non hodgkinien (LNH)	Forte (++)
Myélome multiple	
Cancer de la prostate	
Maladie de Parkinson	
Troubles cognitifs	
Bronchopneumopathie chronique obstructive	
Bronchite chronique	
Maladie d'Alzheimer	Moyenne (+)
Troubles anxio-dépressifs	
Certains cancers (leucémies, système nerveux central, vessie, rein, sarcomes des tissus mous)	
Asthme	
Pathologies thyroïdiennes	

Recommandations

Nous invitons le gouvernement du Canada, Santé Canada et l'ARLA à prendre en compte les recommandations suivantes afin d'améliorer la santé et la sécurité des personnes exposées aux pesticides.

Recommandation N°1 : Une évaluation des pesticides basée sur la formulation complète

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient homologués en prenant en compte **leurs formulations complètes telles que vendues et utilisées** (et pas seulement l'ingrédient « actif » isolé). Elles **doivent être testées et évaluées pour déterminer les paramètres critiques** (mutagénicité, cancérogénicité, toxicité développementale et perturbation endocrinienne) pour l'homme, les animaux et les espèces non ciblées

Recommandation N°2 : Une évaluation basée sur les pratiques et besoins agricoles réels

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient homologués en prenant en compte les besoins agronomiques et en particulier :

- la définition du besoin
- l'évaluation précise des menaces auxquelles visent à répondre les pesticides
- l'identification des pratiques causales à ces menaces
- les solutions alternatives moins toxiques déjà homologuées
- l'évaluation coût-bénéfice

Recommandation N°3 : Une évaluation des pesticides qui tient compte des effets cumulatifs et synergiques

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient homologués en prenant en compte les effets cumulatifs et synergiques et en particulier en :

- augmentant le facteur d'incertitude pour intégrer les effets des faibles doses à long terme. Ce facteur de sécurité supplémentaire doit également être appliqué dans le calcul des concentrations environnementales acceptables des pesticides;
- prenant en compte les co-expositions simultanées et/ou successives à différents pesticides pour réduire les silos dans l'analyse des risques;

- mettant en œuvre le principe de prudence (autrement connu sous le nom de principe de précaution) en particulier devant les risques significatifs posés sur la santé humaine.

Recommandation N°4 : Équipement de protection individuelle

Victimes des pesticides du Québec recommande que la Loi sur les produits antiparasitaires et l'ARLA prennent action pour :

- agir proactivement pour respecter la hiérarchie des moyens de maîtrise des risques en santé et sécurité du travail et ainsi considérer le port des EPI comme le moyen de protection en dernier recours seulement. Cela implique nécessairement d'investir dans tous les moyens préalables de façon significative;
- considérer dans ses tables d'exposition la proportion des utilisateurs.trices n'utilisant pas les EPI de façon appropriée. Cela impliquerait donc nécessairement une ré-évaluation des tables d'exposition pondérée par le taux de port moyen d'EPI qui devra être collecté de façon indépendante;
- mettre à jour les tables d'exposition des travailleur.euse.s utilisant des pesticides pour qu'elles correspondent au niveau d'exposition observée selon les résultats issus d'études terrain indépendantes menées en condition réelle de travail;
- améliorer significativement les étiquettes sur les pesticides pour donner des consignes claires et explicites sur des recommandations claires d'EPI;
- s'assurer que les EPI utilisés respectent obligatoirement une certification reconnaissant que l'utilisation en milieu agricole est prévue. Pour cela, l'utilisation de la norme ISO 27065, en particulier pour les vêtements, serait déjà une avancée dans l'adoption d'EPI adéquats;
- obliger les fournisseurs de pesticides à avoir en stock en tout temps les équipements appropriés aux pesticides vendus.

Ces efforts permettraient notamment de veiller à ce que les travailleur.euse.s agricoles comprennent les implications pratiques de l'utilisation de pesticides dès l'acte d'achat.

Recommandation N°5 : Limites maximales de résidus (LMR)

Victimes des pesticides du Québec recommande que les LMR soient fixées en prenant en compte :

- le principe de prudence tel que spécifié par l'art 20(2) de la loi;
- les plus récentes données sur l'évolution de la toxicologie en tenant compte des fonctions de perturbation endocrinienne des pesticides qui démontrent qu'une faible dose peut avoir des effets préjudiciables et irréversibles sur la santé;

- en considérant de façon prioritaire la protection de la santé et non les pratiques agricoles qui augmentent les risques. Autrement dit, les LMR ne devraient pas augmenter en fonction de pratiques agricoles qui accroissent les risques de résidus tels que les traitements pré-récolte aux herbicides.

Recommandation N°6 : Publication et révision par les pairs des études fournies pour les premières homologations

Victimes des pesticides du Québec recommande que toutes les études utilisées lors de l'évaluation et l'homologation des pesticides soient rendues publiques pour qu'elles puissent être vérifiées par des pairs au besoin. Cet accès des études dans leur intégralité doit être accordé sous une forme lisible par ordinateur, directement après l'adoption du projet d'homologation, afin de permettre un contrôle indépendant, tout en garantissant que quiconque a demandé les études ne puisse les utiliser qu'à des fins non commerciales, afin de protéger les droits de propriété intellectuelle pertinents. De plus, dans le cas des études fournies lors des premières homologations, il est important de considérer les aspects suivants :

- Les essais de sécurité des pesticides devraient être effectués par des laboratoires indépendants et non par l'industrie des pesticides elle-même. Le processus serait financé par un fonds fourni par l'industrie qui est géré par un organisme public indépendant.
- Pour éviter de choisir des données favorables, toutes les études de sécurité devraient être enregistrées à l'avance dans un registre public. Aucune étude de sécurité qui n'aurait pas été enregistrée ne pourrait être utilisée pour étayer l'autorisation réglementaire d'un pesticide. De plus, les dispositions relatives au registre public comprendraient également l'inscription, par le laboratoire indépendant, des dates de début et de fin de l'étude ainsi que la publication des données de contrôle, qui devraient être enregistrées dans un registre des contrôles historiques.
- Les lignes directrices existantes sur l'évaluation des risques doivent être entièrement examinées par des scientifiques indépendant.e.s car, dans de nombreux cas, elles ont été conçues et promues par l'industrie et ont un parti pris en faveur des intérêts de l'industrie. Cela implique d'interdire aux personnes liées à l'industrie de participer à des projets qui conçoivent ou évaluent des méthodologies d'évaluation des risques.

Recommandation N°7 : Données de réévaluation indépendantes et à jour

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient ré-homologués en fondant leur évaluation essentiellement sur des études indépendantes de l'industrie, incluant une revue de littérature la plus récente possible comme l'avait notamment recommandé la Vérificatrice générale du Canada . Nous considérons également que les critères d'exclusion des études soient

basés sur des avis d'expert.e.s scientifiques indépendant.e.s et non sur des lignes directrices qui favorisent l'industrie des pesticides.

Recommandation N°8 : Processus d'expertise indépendants

Victimes des pesticides du Québec recommande que tous les expert.e.s impliqué.e.s dans l'évaluation des risques soient soumis à une politique et à des règles strictes en matière de conflit d'intérêts. Tout lien avec des intérêts commerciaux les exclura du processus.

Recommandation N°9 : Processus de consultation indépendants

Victimes des pesticides du Québec recommande que l'ARLA encadre et limite la consultation des partenaires industriels qui ont un intérêt commercial et divulgue proactivement les origines des demandes de changement de LMR ou faites par l'industrie. En corollaire, cela implique que l'ARLA favorise l'écoute et la participation des organisations scientifiques indépendantes de l'industrie et les organisations de la société civile qui défendent l'intérêt collectif et composées de membres indépendants de l'industrie des pesticides.

Nous posons en effet le constat de l'asymétrie de moyens disproportionnés entre l'industrie des pesticides, d'une part, et les organisations scientifiques indépendantes de l'industrie ainsi que les organisations de la société civile d'autre part. Pourtant l'ARLA prétend à une égalité de traitement en faisant fi de cette différence de moyens dans les consultations. Nous demandons donc que l'ARLA implique proactivement les organisations scientifiques indépendantes de l'industrie et les organisations de la société civile et puisse financer directement leur participation aux consultations selon des critères d'indépendance strictes.

Recommandation N°10 : Prise en compte des données scientifiques en matière de santé

Victimes des pesticides du Québec recommande que les données épidémiologiques internationales et les synthèses de connaissances tels que les rapports de l'INSERM soient pris en compte et analysés par Santé Canada. Autrement dit, nous souhaitons que Santé Canada se dote de mécanismes d'actions pour agir de façon cohérente avec les données scientifiques disponibles pour l'utilisation globale des pesticides.

Recommandation N°11 : Financement d'études épidémiologiques indépendantes

Victimes des pesticides du Québec recommande que l'ARLA finance au plus vite des études épidémiologiques indépendantes sur les catégories de la population exposées aux pesticides et prenne action pour réduire les risques identifiés.

Recommandation N°12 : Surveillance des effets des pesticides sur la santé et l'environnement

Victimes des pesticides du Québec recommande que les autorités fédérales et provinciales procèdent à une surveillance post-approbation indépendante et systématique des effets des pesticides sur la santé et l'environnement. Le suivi devrait être assuré par un fonds fourni par l'industrie des pesticides, mais géré par un organisme indépendant. Il ne doit y avoir aucun contact sur ces questions entre les autorités de surveillance et l'industrie.

Recommandation N°13 : Interdiction des produits importés contenant des résidus de pesticides non approuvés ou dépassant les niveaux autorisés

Victimes des pesticides du Québec recommande donc d'interdire les produits importés contenant des résidus de pesticides non approuvés ou contenant des résidus de tout pesticide dépassant les niveaux autorisés, et ce, sans exception. Cette mesure est indispensable pour permettre aux agriculteurs.trices du Canada d'améliorer leurs pratiques sans perdre des parts de marché ou que cela n'entraîne des situations de concurrence déloyale.

Table des matières

Sommaire exécutif	2
Recommandations	4
1. Victimes des pesticides du Québec	11
2. Mise en contexte	11
3. Objectif 1 – Renforcer davantage la protection de la santé humaine et de l'environnement par la modernisation des processus opérationnels relatifs aux examens des pesticides	12
3. 1 Une évaluation en deux temps basée sur la matière active plutôt que sur le produit vendu : une distinction pertinente?	12
3. 2 La prise en considération des besoins agricoles réels et des solutions alternatives.	13
3.3 De l'autorisation aux champs : la considération des conditions d'utilisation réalistes des équipements de protection individuelle	14
3.3.1 Des équipements qui ne sont pas systématiquement portés	15
3.3.2 Des recommandations d'équipements qui ne sont pas réalistes compte tenu de la réalité des tâches associées aux pesticides	16
3.3.3 Même correctement portés, des équipements de protection qui ne protègent pas suffisamment	17
3. 4 Est-ce que les données sur les utilisations effectives des pesticides sont prises en compte?	18
3. 5 Prise en compte des mélanges de produits phytopharmaceutiques : effets cocktails et synergiques des produits homologués avec les autres produits utilisés de façon complémentaire.	18
3. 5. 1 Que dit la science concernant l'impact des mélanges sur la santé et l'environnement?	19
3. 5. 2 Comment les mélanges sont régulés et considérés dans l'évaluation des risques?	20
3. 5. 3 Pourquoi l'évaluation des risques en silos ne permet pas d'obtenir une vision complète des enjeux sanitaires et environnementaux?	21
3. 6 Mesures proposées pour renforcer davantage la protection de la santé humaine et de l'environnement	21
4. Objectif 2 – Amélioration de la transparence	25
4.1 Dépendance des institutions publiques aux fabricants de pesticides (« demandeurs ») dans l'évaluation des risques associée aux pesticides	25
4.2 Les données inaccessibles à la base des études utilisées	25
4.3 Considération des études indépendantes : un processus d'évaluation exhaustif?	26
4. 3. 1 La définition de normes sur la base d'études financées par les firmes agrochimiques : l'exemple des bonnes pratiques de laboratoire (GPL)	26

5. Objectif 3 – Utilisation accrue de données du monde réel et d'avis indépendants dans le processus de réglementation des pesticides	30
5. 1 Utilisation des données scientifiques à jour concernant les effets sanitaires à long terme des pesticides utilisés en milieu professionnel	30
5.2 Autres	31
6. Étude de cas : La maladie de Parkinson	32
6.1 Les pesticides favorisent-ils le développement de la maladie de Parkinson?	32
6.2 Quel est le risque de développer la MP après avoir été exposé aux pesticides?	33
6.3 Ce risque est-il associé à l'exposition professionnelle?	36
6.4 Ce risque est-il dépendant de la dose et de la durée d'exposition?	38
6.5 Ce risque est-il associé à l'exposition pendant l'enfance?	38
6.6 Ce risque est-il associé à l'exposition pendant la grossesse?	39
6.7 Ce risque est-il accru par des expositions simultanées à différents pesticides?	40
6.8 Limites des études épidémiologiques existantes	40
6.9 L'exposition aux pesticides est-elle associée ou est-elle une des causes de la MP?	41
Bibliographie	43

1. Victimes des pesticides du Québec

Victimes des pesticides du Québec (VPQ) est une coalition d'associations de patient.e.s et de victimes inquiètes de la recrudescence de maladies graves associées à une exposition aux pesticides dans leurs regroupements respectifs.

Victimes des pesticides du Québec est une organisation à but non lucratif qui vise à :

- Informer les personnes victimes des pesticides, leur entourage et le grand public.
- Orienter ces personnes dans leurs démarches de soins et d'indemnisation.
- Mobiliser toutes les parties prenantes pour prévenir les risques sur la santé associés à l'exposition aux pesticides et promouvoir leur prise en charge.
- Diffuser et rendre accessible la recherche scientifique sur les risques liés aux pesticides tout en créant des liens avec les acteurs impliqués dans la recherche.
- Promouvoir des solutions non toxiques pour remplacer les pesticides.

Myélome Canada, la Société de la leucémie et du lymphome du Canada, Autisme Montréal, Action Cancer du Sein du Québec, et Parkinson Québec se sont joints à VPQ afin d'améliorer la protection et la prise en charge des personnes exposées aux pesticides. En outre, *Victimes des Pesticides du Québec* compte sur le soutien d'une centaine de membres individuels dont une majorité de victimes.

En 2021, dans le cadre des auditions publiques pour le projet de Loi 59 visant à moderniser le régime de santé et de sécurité du travail, VPQ et Parkinson Québec ont présenté un mémoire sur les mesures pour protéger et indemniser les personnes exposées aux pesticides. Depuis, VPQ continue son travail de veille quant aux réglementations mises en vigueur.

En mars 2022, VPQ a organisé une tournée de sensibilisation aux pesticides comptant différentes conférences à Rimouski, Mont-Joli, Québec, Montréal ainsi que la projection de documentaires et la participation d'intervenant.e.s de grande qualité. Cette tournée a été l'occasion de contribuer à sensibiliser la population quant aux risques des pesticides sur la santé dans les médias, de rencontrer des élu.e.s et de consolider des partenariats avec d'autres organisations et associations.

2. Mise en contexte

Victimes des pesticides du Québec appuie les efforts déployés pour définir et mettre en œuvre les réformes nécessaires dans le cadre des *Consultations sur Renforcer davantage la protection de la santé humaine et de l'environnement : examen ciblé de la Loi sur les produits antiparasitaires*.

Tel qu'énoncé dans les engagements du gouvernement en août et en décembre 2021, l'objectif du présent examen ciblé de la loi vise à déterminer les modifications législatives à la *Loi sur les produits antiparasitaires* requises pour permettre à l'ARLA de faire ce qui suit :

- *renforcer davantage la protection de la santé humaine et environnementale par la modernisation des processus opérationnels relatifs aux examens de pesticides;*
- *améliorer la transparence et l'accessibilité des renseignements pour les intervenants afin de favoriser une participation significative à la prise de décision;*
- *accroître l'utilisation de données du monde réel et d'avis indépendants dans le processus décisionnel pour mieux éclairer les décisions visant à protéger la santé humaine et l'environnement.*

Cette initiative d'envergure est essentielle à l'évolution de la société canadienne pour faire face aux défis de la protection des travailleur.euse.s et à l'impact croissant des facteurs environnementaux comme les pesticides dans le développement des maladies chroniques.

Nous avons choisi de participer aux consultations en y répondant objectif par objectif. De plus, nous avons pris le parti d'illustrer certains des enjeux exposés à travers le cas de la maladie de Parkinson. Il est important de considérer que ce mémoire n'est pas exhaustif quant aux enjeux et aux besoins d'amélioration du cadre d'homologation puisqu'il s'inscrit dans le cadre précis des consultations présentement menées par l'ARLA.

3. Objectif 1 – Renforcer davantage la protection de la santé humaine et de l'environnement par la modernisation des processus opérationnels relatifs aux examens des pesticides

Les processus opérationnels relatifs aux examens des pesticides présentent de graves lacunes ne permettant pas d'affirmer que la *Loi sur les produits antiparasitaires* est mise en œuvre adéquatement. Le rapport du Bureau du vérificateur général et de la commissaire à l'environnement et au développement durable sur la Sécurité des pesticides l'a abondamment souligné en 2016¹.

3. 1 Une évaluation en deux temps basée sur la matière active plutôt que sur le produit vendu : une distinction pertinente?

Distinguer la matière active des autres ingrédients laisse sous-entendre une moindre activité. Or, il a été démontré que certains pesticides accompagnés de leurs coformulants augmentent la toxicité des pesticides et donc de leurs risques (Krogh et al. 2003; Mullin et al. 2015 cités dans Panizzi, Suci, et Trevisan, 2017). Ils peuvent ainsi être 1000 fois plus toxiques, donc plus « actifs » que la matière homologuée (Mesnage et al., 2014). De plus, les multiples appellations désignant les autres ingrédients ajoutent une complexité supplémentaire.

Le constat de cette situation est clair et partagé :

¹ BCG, 2016 : https://www.oag-bvg.gc.ca/internet/Francais/parl_cesd_201601_01_f_41015.html

- « Finally, the potential interactions between products with different types of target (e.g. fungicide and insecticides) is ignored in the current pre-registration assessment, although there is clear evidence of potential synergisms in some cases. A recent review has shown that combinations causing synergy were not random but included either cholinesterase inhibitors or azole fungicides in 95% of the investigated cases. » (Cedergreen citée dans Panizzi, Suci, et Trevisan, 2017)
- « As an active substance is always applied in a formulation, splitting their risk assessment is not logical and leads to a poorly coordinated and weighed-down authorization process. » (Storck, Karpouzas, et Martin-Laurent, 2017)

3.2 La prise en considération des besoins agricoles réels et des solutions alternatives.

Un enjeu essentiel à la gestion d'autorisation de pesticides est la compréhension des besoins agricoles. Autrement dit, un pesticide vise, par définition, à répondre à un enjeu de protection face à une menace, que ce soit un insecte, un champignon ou une mauvaise herbe.

Les dossiers d'homologation devraient prêter plus d'attention à :

- la définition du besoin
- de l'évaluation précise des menaces auxquelles visent à répondre les pesticides
- de l'identification des pratiques causales à ces menaces
- des solutions alternatives moins toxiques déjà homologuées
- de l'évaluation coût-bénéfice

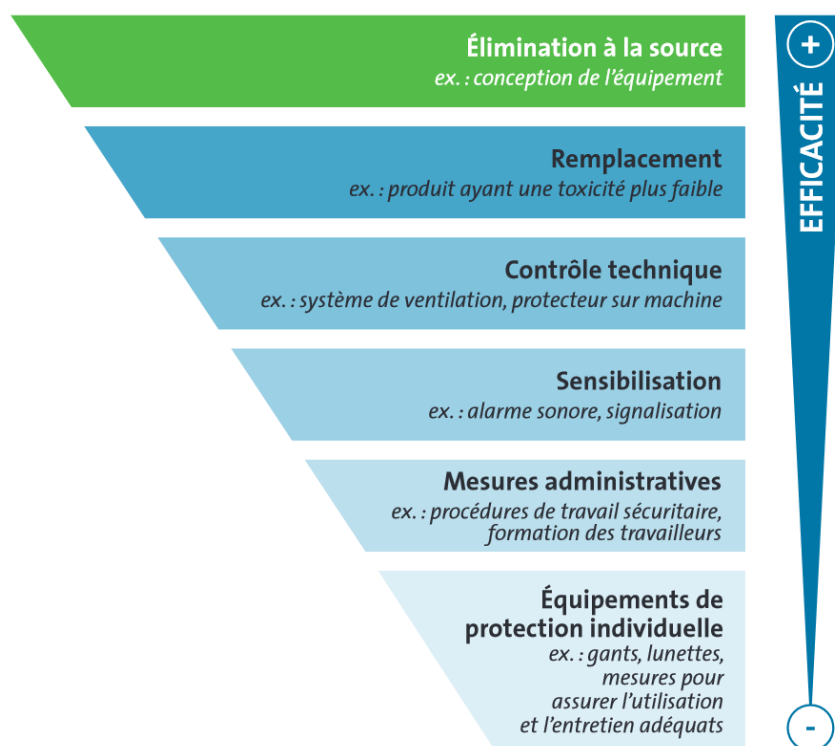
Le processus est aujourd'hui disjoint des exigences agronomiques et semble « hors-sol ». L'homologation ne se base pas sur une validation du besoin auquel vise à répondre le pesticide. Il n'y a pas d'évaluation comparative, ni de remplacement des pesticides par des biopesticides ou des pratiques culturales faciles d'accès. Par conséquent, l'orientation pour remplacer les pesticides par des équivalents non chimiques ou des produits à faible risque tels que les biopesticides dans une approche de gestion intégrée des ennemis des cultures n'est pas pleinement opérante malgré un contexte sanitaire et environnemental l'exigeant. L'intégration plus poussée des besoins agronomiques au sein de ces processus permettrait de recentrer le débat sur les exigences agronomiques plutôt que sur les méthodologies complexes d'évaluation des risques.

Comme le soulignent Storck, Karpouzas, et Martin-Laurent (2017) une des solutions pour mieux gérer les risques associés aux nouvelles homologations consisterait « *to only allow the market introduction of new active substances with improved efficiency and better environmental profile than existing ones.* »

Ainsi, sans recension des pratiques alternatives aux pesticides, les besoins agricoles pourtant à la base de la pertinence de la mise sur le marché des pesticides ne sont pas évalués de façon pertinente ni indépendante.

3.3 De l'autorisation aux champs : la considération des conditions d'utilisation réalistes des équipements de protection individuelle

Les équipements de protection individuelle (EPI) sont les derniers outils dans la hiérarchie des moyens de maîtrise des risques, toutefois ils sont incontournables pour protéger la santé des travailleurs.euse.s agricoles exposé.e.s aux pesticides.



Source : [Outil d'identification des risques : prise en charge de la santé et de la sécurité du travail](#) (CNESST)

Victimes des pesticides du Québec souhaite que la protection offerte aux personnes exposées soit renforcée car la situation actuelle est très préoccupante.

Ces préoccupations sont par ailleurs partagées dans d'autres pays notamment suite à une enquête journalistique européenne publiée par le journal *Le Monde* (Horel, 2022). En France, la Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et environnement (CNDASPE) a d'ailleurs demandé en juin 2022 à un « groupe d'experts de dresser un état critique de la qualité de l'expertise sur laquelle s'appuient les autorités européennes pour évaluer l'exposition des exploitants et des ouvriers agricoles et les risques qui en découlent ».

Cette commission souligne dans son communiqué que « Les données scientifiques sur les risques pour la santé des agriculteurs et des ouvriers agricoles, montrent que la maîtrise des expositions des opérateurs est à fort enjeu de santé publique (voir notamment le [rapport d'expertise collective de l'Inserm « Pesticides et effets sur la santé. Nouvelles données », juin 2021.](#)) Or, tant le [rapport d'expertise publié en 2016 par l'Anses « Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture »](#) que des publications plus récentes, mettent en avant une maîtrise très imparfaite de ces expositions. » ²

Pour Victimes des pesticides du Québec, il est urgent et indispensable que l'ARLA prenne en compte plusieurs limites importantes constatées aujourd'hui au Canada.

3.3.1 Des équipements qui ne sont pas systématiquement portés

En 2016, un rapport de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) mentionnait que le non-respect de la consigne du port des EPI par les populations agricoles est une réalité, rapportée de manière récurrente dans la littérature (Tuduri, 2021).

Par exemple, il a été rapporté (MAPAQ, 2014) que dans certains contextes (tableau 43 ci-dessous):

- 45 % des travailleurs.euse.s agricoles ne portent que rarement ou jamais de vêtements de protection lors de la préparation ou de la pulvérisation des pesticides.
- 40 % des travailleurs.euse.s agricoles ne portent que rarement ou jamais de masque de protection respiratoire.

Tableau 43 : Utilisation d'un équipement de protection individuelle (EPI) lors de la préparation de la bouillie dans l'ensemble des secteurs de production (%)

EPI	Toujours	La plupart du temps	Rarement	Jamais
Gants de caoutchouc	72	11	2	15
Masque de protection respiratoire	47	13	11	29
Bottes de caoutchouc	51	12	10	27
Vêtement de protection (ex. : imperméable « Tyvek » ou tablier)	42	13	13	32
Lunettes de protection	45	11	11	33
Répondants (N = 1 364)				

De façon tout aussi préoccupante, la proportion des tracteurs avec une cabine munie d'un filtre à charbon est très variable d'un secteur de production à l'autre (MAPAQ, 2014) (tableau 45

² Commission nationale DASpe, 2022.

www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr/deontologie-et-alertes-en-sante-publique-et-environnement/actualites/article/qualite-scientifique-et-impartialite-du-processus-d-expertise-sur-l-exposition

ci-dessous). Dans les grandes cultures, 66 % des tracteurs n'ont pas de filtre selon ces données. Nous pouvons donc en déduire qu'il existe une très forte exposition des conducteurs.trice.s lors des activités de pulvérisation ou de réentrée aux champs post-pulvérisation.

Tableau 45 : Proportion des tracteurs avec une cabine munie d'un filtre à charbon (%)

Secteurs de production	Filtre à charbon
Canneberge	50
Cultures maraîchères	56
Grandes cultures	34
Pépinières ornementales	33
Petits fruits	37
Pomme	84
Pomme de terre	68
Total	53

De façon similaire, des études à travers le monde montrent que la très grande majorité des agriculteurs.trices connaissent la dangerosité des pesticides, mais que la moitié d'entre elles et eux n'utilisent que rarement, voire jamais d'équipements de protection individuelle (EPI). D'ailleurs, leur utilisation est moins fréquente chez les agriculteurs.trices exploitant leurs fermes de manière autonome que chez les employé.e.s. Les EPI, quand ils sont utilisés, sont plus souvent employés pendant les périodes de préparation des pesticides que pendant les périodes d'application. (Oliveira Pasiano et al., 2012; Macfarlane et al., 2008; Riccò et Gualerzi, 2018; Spaan et al., 2020)

Enfin, l'une de ces études précise : “ *However, as long as the use of a minimal level of protective clothing as well as appropriate use of protective clothing amongst farmers is not observed on a regular basis, assuming that GAP [good agricultural practice] is always followed may lead to unsafe working conditions for at least part of the workers exposed to pesticides.*” (Spaan et al., 2020)

3.3.2 Des recommandations d'équipements qui ne sont pas réalistes compte tenu de la réalité des tâches associées aux pesticides

Les consignes en matière d'équipements de protection individuelle décrits sur les étiquettes et ceux choisis par les agriculteurs.trice.s ne sont généralement pas adaptés à la réalité du travail agricole. C'est un constat partagé tant par les expert.e.s que par les travailleurs.euse.s agricoles. Tel que mentionné dans cette récente étude :

« *la littérature québécoise et internationale fait état de nombreuses critiques sur les EPI : manque d'adaptation aux conditions du travail (gêne dans la gestuelle, dans la prise d'information, etc.), aux contraintes thermiques (Mohammed-Brahim, 2009; Mohammed-Brahim et Garrigou, 2009)*

et “absence de repères précis” sur leurs caractéristiques ou manque d’informations spécifiques sur les matériaux recommandés (Davillerd et Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles [INRS], Champoux et al., 2018; 2001). Ainsi, ce contexte d’incertitude, quant aux moyens de prévention offerts aux agriculteurs, serait propice à encourager une meilleure compréhension de l’exposition pour la réduire à la source en limitant le contact entre l’utilisateur et les pesticides. » (Jolly et al., 2022)

Le développement de nouveaux EPI doit prendre en compte les situations réelles de travail, notamment leurs contraintes, les compromis auxquels les producteurs.trice.s doivent recourir sur le terrain et leur perception du risque.

3.3.3 Même correctement portés, des équipements de protection qui ne protègent pas suffisamment

Tout d’abord, il est important de rappeler qu’un EPI ne protège jamais à 100% d’une exposition. Il peut cependant réduire le niveau d’exposition à un niveau jugé acceptable par l’ARLA dans son évaluation des risques. Il est important de mentionner que de nombreuses maladies graves ont un lien reconnu avec l’exposition aux pesticides en milieu professionnel tel que le rappelle l’INSERM dans son expertise collective³. En effet, des expositions chroniques, à long terme, même à des faibles niveaux d’exposition conduisent à des risques supplémentaires de développer des maladies graves telles que la maladie de Parkinson, le Lymphome non hodgkinien, le myélome multiple, les troubles cognitifs, le cancer de la prostate, etc.

Au moment de leur conception, les EPI, même utilisés selon les normes prescrites, ne sont pas évalués pour protéger de manière chronique leurs utilisateurs.trices à l’exposition aux pesticides (Tuduri et al., 2016). Par exemple, l’utilisation appropriée des EPI chez les professionnel.le.s de l’épandage de pesticides ne réduit pas leur risque de développer la maladie de Parkinson (Hancock et al., 2008).

L’absence de recommandation précise pour la protection de la peau, voie d’exposition importante aux pesticides en milieu professionnel, et l’absence de valeurs d’exposition admissibles compliquent le choix du bon niveau de protection et d’EPI à proposer aux travailleur.euse.s exposé.e.s.

De plus, des récentes données (Jolly et al., 2022) démontrent que les tables d’exposition utilisées par l’ARLA doivent être revues pour prendre en compte les risques d’expositions réels : « *Même avec ces valeurs plus favorables de facteur de protection, les valeurs d’exposition rapportées dans cette étude (en ug/kg) montrent une tendance de valeurs supérieures à celles des tables de l’ARLA. Il apparaît donc censé, sur la base de nos mesures, bien que peu nombreuses, de questionner la représentativité des tables d’exposition de l’ARLA, tant sur les vêtements effectivement portés, les facteurs de protection*

³ INSERM, 2021 www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1

utilisés, que dans les sources d'exposition aux pesticides en conditions réelles de travail, comparativement aux mesures en milieu semi-contrôlé. »(Jolly et al, 2022).

Ainsi, cette présentation synthétique des données et études scientifiques disponibles démontrent le besoin d'actions, actions que Santé Canada doit prendre pour renforcer la protection des travailleur.euse.s exposé.e.s aux pesticides. Certes, l'utilisation des EPI diminue la fréquence des rapports d'incidents (Ricco et al., 2018). Cependant, elle ne diminue pas le risque de développer certaines maladies graves comme la maladie de Parkinson liée à une exposition professionnelle aux pesticides (Hancock et al., 2008).

Les exigences d'homologation ne permettent donc pas d'évaluer de façon réaliste les risques d'exposition pour les travailleurs.euse.s agricoles. La situation actuelle tend donc à faire porter la responsabilité des risques sur les travailleur.euse.s plutôt que sur les fabricants des produits autorisés.

3. 4 Est-ce que les données sur les utilisations effectives des pesticides sont prises en compte?

Entre l'homologation des pesticides et la réalité des pratiques, un fossé existe parfois. Il apparaît que les pratiques d'utilisation ne correspondent pas aux usages représentatifs évalués. En effet, l'ARLA n'évalue pas les pratiques d'utilisation des pesticides homologués soit les quantités utilisées, les fréquences, les types d'applications, ou les différentes combinaisons. C'est notamment le cas avec la pratique courante du traitement pré-récolte avec des herbicides, pratique pourtant non homologuée, mais très largement répandue (Radio-Canada, 15 février 2019).

Nous observons la même situation lors des applications successives et des mélanges faits par les agriculteurs.rices. En effet, des dernier.ère.s utilisent des pesticides de façon combinée et successive et cet aspect n'est pas considéré : « *Currently, the assessment of potential detrimental effects due to sequential use of pesticides, which is common feature in agriculture, is not requested. The necessity of studies investigating the effects on communities mimicking real application patterns of pesticides mixtures over time has been advised in many works.* » (Van Wijngaarden et al.; Van Den Brink et al.; Verbruggen et Van den Brink cités dans Panizzi, Suci, et Trevisan, 2017)

3. 5 Prise en compte des mélanges de produits phytopharmaceutiques : effets cocktails et synergiques des produits homologués avec les autres produits utilisés de façon complémentaire.

Les mélanges peuvent être analysés de plusieurs façons, soit une exposition à une même substance par plusieurs sources (agrégation), soit une exposition à de multiples substances par plusieurs sources (exposition cumulative ou combinée) (WHO/IPCS 2011). On parle d'évaluation des risques cumulés (ERC) ou *Cumulative Risk Assessment* (CRA) en matière d'homologation des pesticides.

Les mélanges sont de plusieurs natures. S'il est évident que les pesticides sont composés de multiples produits dont les substances actives, les coformulants, les adjuvants synergistes, les phytoprotecteurs, il y a également des mélanges liés aux pratiques agricoles qui font en sorte que chaque culture va quasi systématiquement subir plusieurs traitements simultanés et/ou successifs.

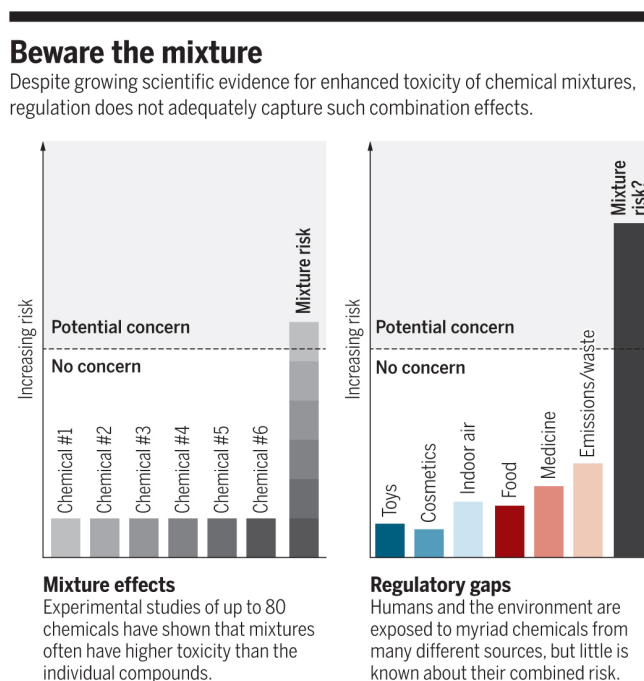
Pourtant il nous semble que l'ARLA ne considère pas ou peu les mélanges existants ou les anticiper, ce qui permettrait pourtant d'avoir un portrait plus complet des risques.

3. 5. 1 Que dit la science concernant l'impact des mélanges sur la santé et l'environnement?

Il y a aujourd'hui un consensus scientifique sur l'addition des risques voire l'accroissement des risques en présence d'un mélange de produits chimiques. Dans un rapport commandé par la Commission Européenne intitulé « *State of the art Report on Mixture Toxicity* », les auteurs.e.s synthétisent l'ensemble des enjeux liés aux mélanges de pesticides (Kortenkamp; Backhaus; et Faust, 2009). Plusieurs constats y sont présentés :

- « *There is strong evidence that chemicals with common specific modes of action work together to produce combination effects that are larger than the effects of each mixture component applied singly.* »
- « *Taken together, these studies have produced strong evidence that mixture effects may arise when several chemicals are combined at doses or concentrations around, or below, points of departure* »
- « *There is a consensus in the field of mixture toxicology that the customary chemical-by-chemical approach to risk assessment might be too simplistic. It is in danger of underestimating the risk of chemicals to human health and to the environment.* »

Schéma résumant le mécanisme d'exposition cumulative liée aux mélanges de produits chimiques (Kortenkamp et Faust, 2018) :



Ce constat est notamment confirmé par une autre étude qui confirme l'apparition de maladies chez la souris résultant d'une exposition orale chronique à un cocktail de pesticides à faible dose (celle de la DJA). De plus les résultats démontrent *in vivo* des perturbations métaboliques différentes selon le sexe (Lukowicz et al., 2018).

3. 5. 2 Comment les mélanges sont régulés et considérés dans l'évaluation des risques?

Dans le débat sur les effets des mélanges, l'ARLA et les associations industrielles avancent le fait que le facteur d'incertitude de 100, appliqué sur les doses sans effets associées sur les animaux de laboratoire lors de l'homologation, serait suffisant pour rendre les risques acceptables. En réponse, Kortenkamp et al résumant : « *the idea that default uncertainty factors are overly conservative worst-case scenarios which can account both for the lack of statistical power in animal experiments and protect against potential mixture effects is ill-founded. We contend that precautionary regulation should provide an incentive to generate better data and recommend adopting a pragmatic, but scientifically better founded approach to mixture risk assessment.* » (Kortenkamp et al., 2013)

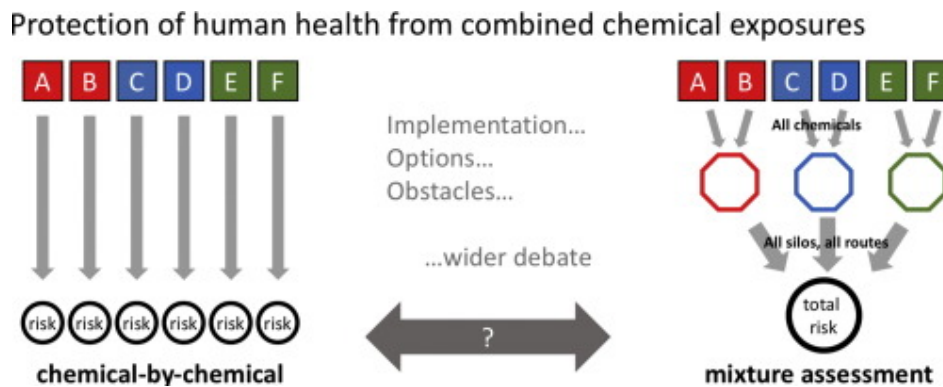
Ainsi le facteur d'incertitude appliqué serait insuffisant pour garantir une protection adéquate du fait des données partielles et de la non-connaissance des effets des mélanges.

À l'heure actuelle, l'accroissement des risques liés aux effets cumulatifs n'est pas suffisamment étudié, pour ne pas dire ignoré. De même, les effets synergiques des pesticides mélangés et l'accroissement de leur toxicité qui en découle ne sont toujours pas évalués.

3. 5. 3 Pourquoi l'évaluation des risques en silos ne permet pas d'obtenir une vision complète des enjeux sanitaires et environnementaux?

Dans un article intitulé « *Should the scope of human mixture risk assessment span legislative/regulatory silos for chemicals?* » certains auteur.e.s soulignent le fait que la gestion des produits chimiques par silo empêche une évaluation complète des risques. Autrement dit, la gestion distincte des pesticides, des biocides, des produits pharmaceutiques et des produits chimiques utilisés en alimentation n'est pas pertinente du point de vue de l'évaluation des risques toxicologiques. De plus, différentes législations abordent la gestion des risques de façon différente : par les produits (e.g. pesticides), par l'exposition (e.g. eau) ou par le processus (e.g. émissions industrielles.). À titre d'exemple, les auteur.e.s citent un cas d'effet synergique entre des médicaments, des plastifiants et des fongicides : « *one in vivo study of endpoints relating to male sexual development observed a mild synergistic mixture effect (a mixture effect greater than that predicted by the concept of dose addition) for a mixture of four anti-androgens, including a plasticiser, di(2-ethylhexyl) phthalate, a pharmaceutical, finasteride, and two fungicides, vinclozolin and prochloraz.* » (Christiansen et al. cités dans Evans et al. 2016)

Schéma illustrant l'approche par silo et l'approche recommandée (Evans et al. 2016)



Une évaluation des risques sans prise en compte adéquate des effets cumulatifs et des différents types de pesticides est donc très insuffisante. Cela éloigne davantage le processus d'homologation des conditions normales d'utilisation des pesticides et de l'exposition multiple auxquelles font face les différents publics exposés.

3. 6 Mesures proposées pour renforcer davantage la protection de la santé humaine et de l'environnement

VPQ est en désaccord avec une approche fondée sur une évaluation du risque en continu comparativement à l'approche actuelle. En effet, nous ne pensons pas que cela améliorera la capacité de gestion de l'homologation par l'ARLA, compte tenu du fait que l'ARLA n'a pas été en mesure de démontrer jusqu'à présent une capacité d'action proactive que ce soit concernant les

pesticides homologués de façon conditionnelle⁴ ou ceux nécessitant un examen spécial⁵.

Nous sommes particulièrement préoccupés de lire que « *Pour les titulaires, le fardeau associé à la mise en marché de ces produits au Canada serait moins lourd* »⁶. Ce propos pourrait laisser penser que la rigueur nécessaire à une protection de la santé humaine et de l'environnement serait réduite alors que c'est pourtant l'un des principaux objectifs.

Nous voyons donc plus de risques que d'avantages à ce changement. Le vrai besoin se situe en matière de capacité d'évaluation et de prise de décision pour minimiser les risques.

- **Quels sont les obstacles, le cas échéant, à la mise en œuvre d'une surveillance continue dans la Loi sur les produits antiparasitaires?**

Les obstacles sont multiples et, de notre avis, n'empêche pas de changements significatifs dans la réforme de la *Loi sur les produits antiparasitaires* :

Obstacle 1 : Absence de déclaration obligatoire de la part des malades souffrant de maladies associées aux pesticides et reconnues comme telles par la littérature scientifique et notamment les rapports de l'INSERM (INSERM, 2021).

Obstacle 2 : Manque d'informations très important chez les personnes exposées aux pesticides à long terme. Il est indispensable de clarifier sur tous les supports disponibles, dont les étiquettes, que les pesticides peuvent causer des problèmes de santé à long terme, y compris intergénérationnel. Un accroissement de l'accès à l'information est indispensable pour favoriser la collecte d'incidents depuis le terrain.

Obstacle 3 : Aucun mécanisme de suivi ou d'accompagnement des personnes faisant des signalements n'est prévu. Tout mécanisme de surveillance, pour favoriser la participation, doit impliquer des actions concrètes.

Obstacle 4 : Les études scientifiques fournies par les demandeurs (industrie des pesticides), ne contiennent pas suffisamment d'études sur l'impact des pesticides à long terme sur les mammifères, et ce, sur l'ensemble de la vie des mammifères et leur descendance. De plus, ces effets devraient être analysés sur les formulations complètes des pesticides et prendre en compte les associations ou co-expositions probables, étant donné qu'un pesticide n'est jamais utilisé de façon isolé, mais systématiquement avec d'autres (par exemple, les cultures de maïs-grain combinent des insecticides, des fongicides et des herbicides de façon quasi

⁴<https://www.newswire.ca/fr/news-releases/le-gouvernement-du-canada-mettra-fin-a-lhomologation-conditionnelle-de-pesticides-565808911.html>

⁵Ecojustice, sd.

<https://ecojustice.ca/case/pesticides-out-of-canadas-environment/>

⁶ Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, 2022.

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations/documents-travail/examen-cible-loi-produits-antiparasitaires/document.html#a4.1

systématique). Ces obstacles empêchent une surveillance continue des impacts potentiels étant donné que les impacts probables ne sont pas analysés au moment de l'homologation.

Obstacle 5 : Le manque de moyens mis à disposition par l'ARLA pour la surveillance continue. Nous sommes d'avis que les programmes d'inspection mis en œuvre par l'ARLA ne sont pas suffisants pour avoir un portrait réaliste de la situation. Nous proposons que l'ARLA se dote de moyens suffisants et au besoin délègue aux institutions provinciales indépendantes compétentes en matière de suivi sanitaire et environnemental.

Y a-t-il des changements que vous aimeriez voir dans la façon dont les LMR sont fixées?

Victimes des pesticides du Québec pense que les LMR ne sont pas fixées de façon à prévenir les risques liés à une exposition chronique aux pesticides. Les recommandations en ce sens sont détaillées dans la section ci-dessous.

- **Recommandations :**

Victimes des pesticides du Québec formule les recommandations suivantes s'appliquant à la *Loi sur les produits antiparasitaires* et sa mise en œuvre par l'ARLA.

Recommandation 1 : Une évaluation des pesticides basée sur la formulation complète

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient homologués en prenant en compte **leurs formulations complètes telles que vendues et utilisées** (et pas seulement l'ingrédient « actif » isolé). Elles **doivent être testées et évaluées pour déterminer les paramètres critiques** (mutagénicité, cancérogénicité, toxicité développementale et perturbation endocrinienne) pour l'homme, les animaux et les espèces non ciblées

Recommandation 2 : Une évaluation basée sur les pratiques et besoins agricoles réels

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient homologués en prenant en compte les besoins agronomiques et en particulier :

- la définition du besoin
- l'évaluation précise des menaces auxquelles visent à répondre les pesticides
- l'identification des pratiques causales à ces menaces
- les solutions alternatives moins toxiques déjà homologuées
- l'évaluation coût-bénéfice

Recommandation 3: Une évaluation des pesticides qui tient compte des effets cumulatifs et synergiques

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient homologués en prenant en compte les effets cumulatifs et synergiques et en particulier en :

- augmentant le facteur d'incertitude pour intégrer les effets des faibles doses à long terme. Ce facteur de sécurité supplémentaire doit également être appliqué dans le calcul des concentrations environnementales acceptables des pesticides;
- prenant en compte les co-expositions simultanées et/ou successives à différents pesticides pour réduire les silos dans l'analyse des risques;
- mettant en œuvre le principe de prudence (autrement connu sous le nom de principe de précaution) en particulier devant les risques significatifs posés sur la santé humaine.

Recommandation 4 : Équipement de protection individuelle

Victimes des pesticides du Québec recommande que la *Loi sur les produits antiparasitaires* et l'ARLA prennent action pour :

- agir proactivement pour respecter la hiérarchie des moyens de maîtrise des risques en santé et sécurité du travail et ainsi considérer le port des EPI comme le moyen de protection en dernier recours seulement. Cela implique nécessairement d'investir dans tous les moyens préalables de façon significative;
- considérer dans ses tables d'exposition la proportion des utilisatrices n'utilisant pas les EPI de façon appropriée. Cela impliquerait donc nécessairement une ré-évaluation des tables d'exposition pondérée par le taux de port moyen d'EPI qui devra être collecté de façon indépendante;
- mettre à jour les tables d'exposition des travailleur.euse.s utilisant des pesticides pour qu'elles correspondent au niveau d'exposition observée selon les résultats issus d'études terrain indépendantes menées en condition réelle de travail;
- améliorer significativement les étiquettes sur les pesticides pour donner des consignes claires et explicites sur des recommandations claires d'EPI;
- s'assurer que les EPI utilisés respectent obligatoirement une certification reconnaissant que l'utilisation en milieu agricole est prévue. Pour cela, l'utilisation de la norme ISO 27065⁷, en particulier pour les vêtements, serait déjà une avancée dans l'adoption d'EPI adéquats;
- Obliger les fournisseurs de pesticides à avoir en stock en tout temps les équipements appropriés aux pesticides vendus.

Ces efforts permettraient notamment de veiller à ce que les travailleur.euse.s agricoles comprennent les implications pratiques de l'utilisation de pesticides dès l'acte d'achat.

⁷ ISO, 2017.
<https://www.iso.org/fr/standard/65660.html>

Recommandation 5 : Limites maximales de résidus (LMR)

Victimes des pesticides du Québec recommande que les LMR soient fixées en prenant en compte :

- le principe de prudence tel que spécifié par l'art 20(2) de la loi;
- les plus récentes données sur l'évolution de la toxicologie en tenant compte des fonctions de perturbation endocrinienne des pesticides qui démontrent qu'une faible dose peut avoir des effets préjudiciables et irréversibles sur la santé;
- en considérant de façon prioritaire la protection de la santé et non les pratiques agricoles qui augmentent les risques. Autrement dit, les LMR ne devraient pas augmenter en fonction de pratiques agricoles qui accroissent les risques de résidus tels que les traitements pré-récolte aux herbicides.

4. Objectif 2 – Amélioration de la transparence

4.1 Dépendance des institutions publiques aux fabricants de pesticides (« demandeurs ») dans l'évaluation des risques associée aux pesticides

L'enjeu de la fiabilité des données soumises est crucial et le risque de données biaisées n'est pas hypothétique, mais bien réel comme le prouvent les débats autour du glyphosate et notamment les *Monsanto Papers*. Le processus d'homologation est aujourd'hui remis en question. Comme le soulignent Boone et al. (2014) dans le cas de l'homologation des pesticides aux États-Unis : « *Conflicts of interest [COI] do not signify that misconduct has or will occur, but they do create the risk that professional judgment could be compromised, whether that is intentional or not. The perception of COIs in research undercuts confidence in results, which leads to skepticism from both the public and the scientific community* ». Nous reviendrons sur l'aspect des conflits d'intérêts dans la dernière partie de la présente étude.

Ainsi, des mécanismes permettant de garantir la pertinence et la validité des études et servant de bases à l'évaluation des risques semblent essentiels pour assurer la confiance dans le processus. De même qu'une plus grande indépendance dans l'analyse des données fournies par les « demandeurs » de la part des autorités d'évaluation renforcerait le processus actuel.

4.2 Les données inaccessibles à la base des études utilisées

Bien que l'ARLA publie un sommaire de décision pour chaque matière active homologuée, ce procédé similaire au processus en cours dans l'Union Européenne n'est pas jugé suffisant par certain.e.s auteur.e.s : « *these documents are barely understandable for non-experts and often not sufficient for researchers who would need more details. This leads to delayed emergence of risks, and meanwhile the environment and our health may be endangered.* » (Storck, Karpouzas, et Martin-Laurent 2017)

L'accessibilité doit être encadrée pour que le processus ne soit pas accaparé et reste transparent pour le public : « *The capacity of different stakeholders to provide comments should be balanced*, thereby preventing the most powerful stakeholder from capturing the process with repeated comments. Complete information on the assessment of health and environmental risks should be easily available to both scientists and NGOs, and opportunities to comment should be created and stimulated.* » (European Environment Agency, 2013a). (*souligné par VPQ)

De plus, la non-divulgaration des données permet aux « demandeurs » de sélectionner les études soumises. Autrement dit, les études non favorables peuvent ne jamais être divulguées pour privilégier d'autres études aux conclusions moins négatives. Cet aspect est apparu au grand public à travers les révélations des *Monsanto Papers* divulgués à l'occasion d'un procès aux États-Unis. On peut notamment y lire que des études internes de Monsanto révèlent le caractère cancérigène du glyphosate dès 1983 (Foucart, 2018a).

4.3 Considération des études indépendantes : un processus d'évaluation exhaustif?

Aujourd'hui, les études indépendantes disponibles sont partiellement intégrées dans le processus d'homologation de l'ARLA.

Le cas le plus exemplaire est la réévaluation du glyphosate faite par Santé Canada en 2017. En effet, cette évaluation se base sur un faible nombre d'études, majoritairement issues de l'industrie et datant de plusieurs décennies comme le démontre l'avis d'objection à la décision de ré-homologation du glyphosate déposé par Bacon et Vandelac (2017).

4. 3. 1 La définition de normes sur la base d'études financées par les firmes agrochimiques : l'exemple des bonnes pratiques de laboratoire (GPL)

Tel qu'explicité par Buonsante et al. (2014), il y a un fort intérêt de l'industrie à promouvoir des méthodologies de test comme obligatoires afin de pouvoir écarter les études universitaires : « *This strong OECD initiative – several detailed toxicity test methods begun and promulgated in just three years from the appearance of GLP – may indicate risk assessors new determination to ensure reliable and standardized data. Equally, it may indicate industry's desire to retain control of the crucial data going into risk assessment. We speculate that after industry was forced to comply with GLP, it lobbied the OECD to use their existing (Borzelleca, 1994) insensitive toxicity test methods as mandatory Test Guidelines; in effect creating a global shield against use of academia's findings to determine risk.* » (Buonsante et al., 2014)

Ainsi, les méthodes d'évaluation des risques sont influencées ou directement réalisées par des représentant.e.s des intérêts des firmes agrochimiques intéressées à avoir le moins de contraintes possibles. Cela incite la coalition d'ONG à faire le constat suivant : « *Toute collaboration entre l'industrie et le législateur dans la préparation ou l'évaluation des règles constitue un conflit d'intérêt évident, car elle permet à l'industrie de choisir les normes d'évaluation de son propre travail. Les intérêts*

commerciaux des entreprises qui cherchent à vendre ces produits sont fondamentalement et irrémédiablement en conflit avec l'intérêt public pour la santé et la protection environnementale. »
(Citizens for Science in pesticide regulation, 2018)

- ***Pensez-vous que le fait de rédiger les sommaires des demandes d'homologation, les décisions concernant les pesticides et les évaluations scientifiques liées aux risques en langage clair va améliorer la transparence?***

Non, VPQ ne pense pas que le type de langage utilisé va améliorer la transparence. La transparence dépend des sources utilisées, de l'accès à toutes les informations soumises par les demandeurs et analysées par l'ARLA, ainsi que de l'intégrité des personnes responsables de l'analyse des dossiers.

Cela implique notamment une divulgation proactive de la composition des comités et des situations de conflits d'intérêts potentiels. Or, l'ARLA manque de transparence sur ces aspects de façon critique.

- ***Quels renseignements auriez-vous le plus besoin que l'ARLA rende accessibles et pourquoi? Quelle serait la meilleure façon de les rendre accessibles selon vous?***

Les renseignements qui doivent être rendus accessibles sont :

- 1 - Les études scientifiques utilisées et classées selon leur examen par des pairs et leur publication dans des revues scientifiques dotées d'un comité de lecture.
 - 2 - La composition des comités décisionnels tels que les commissions d'examen.
 - 3- Ces informations doivent être accessibles en données ouvertes, en format numérique (CSV ou équivalent) pour en permettre le croisement et l'analyse.
- Pour plus d'informations, voir la section recommandations.

- ***Quels obstacles dans la Loi sur les produits antiparasitaires s'opposent à l'accès accru aux renseignements, compte tenu de notre obligation de protéger les renseignements commerciaux confidentiels et de nos engagements à l'échelle internationale?***

Plusieurs obstacles empêchent aujourd'hui l'accès aux données:

- L'ARLA fait aujourd'hui défaut dans le respect de la disposition de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (L.C. 2002, ch. 28) 28 (8) : *Données d'essai confidentielles*. En effet, l'énoncé de consultation et l'énoncé de décision doivent contenir les données d'essai confidentielles que le ministre estime être d'intérêt public. Autrement dit, le ministre a la capacité de dépasser les contraintes liées aux renseignements commerciaux confidentiels mais ne semble pas s'en prévaloir.

Nous proposons en outre :

- d'exiger dans le Registre art.42 (2), que la composition complète des pesticides soit divulguée incluant la liste de tous les co-formulants et leur proportion.
- de modifier l'art. 43 (1) pour favoriser l'accès aux données confidentielles d'intérêt public au regard de l'impact sur la santé ou l'environnement
- de modifier la définition des renseignements commerciaux confidentiels pour limiter leur portée et rendre possible l'évaluation des risques par des personnes tierces sans but lucratif et exclure de cette notion les Formulants et contaminants, voir à l'Art 43 (4) et(5)

- ***Comment l'ARLA pourrait-elle améliorer l'approche de consultation publique à l'égard de ses décisions réglementaires?***

Voir la section recommandations.

- **Concernant la proposition de Santé Canada qui consiste à modifier la LPA afin de créer une nouvelle voie d'autorisation**

Victimes des pesticides du Québec craint fortement que cette modification entraîne une faille majeure dans le processus d'homologation, tel que le mécanisme d'homologation conditionnel a pu le constituer avant d'être suspendu. Par conséquent, nous ne pensons pas que ce soit pertinent de permettre ce type de processus.

- **Recommandations :**

Recommandation 6 : Publication et révision par les pairs des études fournies pour les premières homologations

Victimes des pesticides du Québec recommande que toutes les études utilisées lors de l'évaluation et l'homologation des pesticides soient rendues publiques pour qu'elles puissent être vérifiées par des pairs au besoin. Cet accès des études dans leur intégralité doit être accordé sous une forme lisible par ordinateur, directement après l'adoption du projet d'homologation, afin de permettre un contrôle indépendant, tout en garantissant que quiconque a demandé les études ne puisse les utiliser qu'à des fins non commerciales, afin de protéger les droits de propriété intellectuelle pertinents. De plus, dans le cas des études fournies lors des premières homologations, il est important de considérer les aspects suivants :

- Les essais de sécurité des pesticides devraient être effectués par des laboratoires indépendants et non par l'industrie des pesticides elle-même. Le processus serait financé par un fonds fourni par l'industrie qui est géré par un organisme public indépendant.
- Pour éviter de choisir des données favorables, toutes les études de sécurité devraient être enregistrées à l'avance dans un registre public. Aucune étude de sécurité qui n'aurait pas été enregistrée ne pourrait être utilisée pour étayer l'autorisation réglementaire d'un

pesticide. De plus, les dispositions relatives au registre public comprendraient également l'inscription, par le laboratoire indépendant, des dates de début et de fin de l'étude ainsi que la publication des données de contrôle, qui devraient être enregistrées dans un registre des contrôles historiques.

- Les lignes directrices existantes sur l'évaluation des risques doivent être entièrement examinées par des scientifiques indépendant.e.s car, dans de nombreux cas, elles ont été conçues et promues par l'industrie et ont un parti pris en faveur des intérêts de l'industrie. Cela implique d'interdire aux personnes liées à l'industrie de participer à des projets qui conçoivent ou évaluent des méthodologies d'évaluation des risques.

Recommandation 7 : Données de réévaluation indépendantes et à jour

Victimes des pesticides du Québec recommande que les pesticides soient ré-homologués en fondant leur évaluation essentiellement sur des études indépendantes de l'industrie, incluant une revue de littérature la plus récente possible comme l'avait notamment recommandé la Vérificatrice générale du Canada ⁸. Nous considérons également que les critères d'exclusion des études soient basés sur des avis d'expert.e.s scientifiques indépendant.e.s et non sur des lignes directrices qui favorisent l'industrie des pesticides.

Recommandation 8 : Processus d'expertise indépendants

Victimes des pesticides du Québec recommande que tous les expert.e.s impliqué.e.s dans l'évaluation des risques soient soumis à une politique et à des règles strictes en matière de conflit d'intérêts. Tout lien avec des intérêts commerciaux les exclura du processus.

Recommandation 9 : Processus de consultation indépendants

Victimes des pesticides du Québec recommande que l'ARLA encadre et limite la consultation des partenaires industriels qui ont un intérêt commercial et divulgue proactivement les origines des demandes de changement de LMR ou faites par l'industrie. En corollaire, cela implique que l'ARLA favorise l'écoute et la participation des organisations scientifiques indépendantes de l'industrie et les organisations de la société civile qui défendent l'intérêt collectif et composées de membres indépendants de l'industrie des pesticides.

Nous posons en effet le constat de l'asymétrie de moyens disproportionnés entre l'industrie des pesticides, d'une part, et les organisations scientifiques indépendantes de l'industrie ainsi que les organisations de la société civile d'autre part. Nous demandons donc que l'ARLA implique proactivement les organisations scientifiques indépendantes de l'industrie et les organisations de la société civile et puisse financer directement leur participation aux consultations selon des critères d'indépendance strictes.

⁸ Op.cit. BCG, 2016.: [Santé Canada]]"utilise les plus récentes données et connaissances scientifiques disponibles dans le cadre de ses réévaluations pour confirmer que les risques pour la santé et l'environnement posés par les pesticides présents depuis longtemps sur le marché demeurent dans les limites acceptables"

5. Objectif 3 – Utilisation accrue de données du monde réel et d'avis indépendants dans le processus de réglementation des pesticides

Comme l'a très bien résumé la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST) au Québec : « les pesticides présentent des risques pour la santé et la sécurité et peuvent entraîner, entre autres, des intoxications, des brûlures chimiques, des maladies chroniques ou même la mort. »⁹

5. 1 Utilisation des données scientifiques à jour concernant les effets sanitaires à long terme des pesticides utilisés en milieu professionnel

L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) en France a publié une méta-analyse et sa mise à jour sur la base d'un travail d'expert.e.s scientifiques indépendant.e.s qui s'appuie sur la littérature scientifique disponible en 2020¹⁰. Plus de 5300 documents scientifiques ont été analysés et permettent d'affirmer l'existence des risques importants liés à l'exposition professionnelle aux pesticides. Le tableau ci-dessous résume les données en question.

Pathologie	Présomption de lien
Lymphome non hodgkinien (LNH)	Forte (++)
Myélome multiple	
Cancer de la prostate	
Maladie de Parkinson	
Troubles cognitifs	
Bronchopneumopathie chronique obstructive	
Bronchite chronique	
Maladie d'Alzheimer	Moyenne (+)
Troubles anxio-dépressifs	
Certains cancers (leucémies, système nerveux central, vessie, rein, sarcomes des tissus mous)	
Asthme	

⁹ CNESST, 2022.

www.newswire.ca/fr/news-releases/attention-aux-pesticides--899735159.htm |

¹⁰ INSERM, 2021.

www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1

Pathologie	Présomption de lien
Pathologies thyroïdiennes	

De façon similaire, l'Institut national de la santé publique du Québec a soumis un mémoire à l'Assemblée nationale du Québec en septembre 2019 (Onil et al., 2019) et commentait notamment le premier rapport de l'INSERM (2013) dont le paragraphe ci-dessous est extrait :

« Si les effets à court terme des pesticides sont relativement bien connus, il en est autrement des effets de l'exposition répétée sur une longue période, qui posent le plus de questions en matière de risques sanitaires.

*Plusieurs maladies susceptibles d'être liées à des expositions répétées et chroniques aux pesticides ont été étudiées, principalement chez des utilisateurs professionnels. [...] Il est toutefois important de souligner que, de manière générale, les différents devis des études épidémiologiques n'assurent pas tous un même poids de la preuve. En effet, des biais méthodologiques apportent parfois des incertitudes sur les effets sanitaires mesurés, et il est quelquefois difficile de bien caractériser les niveaux d'exposition dans ces études. Cependant, il demeure que, **pris dans leur ensemble, les études disponibles permettent de dresser un bilan assez réaliste des effets sanitaires associés à l'exposition aux pesticides, tout au moins pour les utilisateurs professionnels.** Même si les études sur les effets sanitaires des pesticides ont principalement été réalisées dans des milieux professionnels, surtout en milieu agricole, elles permettent tout de même de justifier une rationalisation de l'utilisation de ces produits. »*

A ce jour, aucune communication publique de l'ARLA n'affirme que ces données ont été considérées.

5.2 Autres

Nous pensons avoir, par ailleurs, couvert de façon croisée les enjeux correspondant à cet objectif dans les sections précédentes.

- **Y a-t-il des enjeux dont l'ARLA devrait tenir compte en ce qui concerne l'accès, l'échange et la divulgation de données détaillées sur la surveillance des eaux et l'utilisation des pesticides?**

Victimes des pesticides du Québec est d'avis que de nombreux enjeux existent concernant en particulier l'utilisation des pesticides. Les recommandations formulées y répondent en partie.

- **Recommandations :**

Recommandation 10: Prise en compte des données scientifiques en matière de santé

Victimes des pesticides du Québec recommande que les données épidémiologiques internationales et les synthèses de connaissances tels que les rapports de l'INSERM soient pris en compte et analysés par Santé Canada. Autrement dit, nous souhaitons que Santé Canada se dote de mécanismes d'actions pour agir de façon cohérente avec les données scientifiques disponibles pour l'utilisation globale des pesticides.

Recommandation 11 : Financement d'études épidémiologiques indépendantes

Victimes des pesticides du Québec recommande que l'ARLA finance au plus vite des études épidémiologiques indépendantes sur les catégories de la population exposées aux pesticides et prenne action pour réduire les risques identifiés.

Recommandation 12 : Surveillance des effets des pesticides sur la santé et l'environnement

Victimes des pesticides du Québec recommande que les autorités fédérales ou provinciales procèdent à une surveillance post-approbation indépendante et systématique des effets des pesticides sur la santé et l'environnement. Le suivi devrait être assuré par un fonds fourni par l'industrie des pesticides, mais géré par un organisme indépendant. Il ne doit y avoir aucun contact sur ces questions entre les autorités de surveillance et l'industrie.

Recommandation 13 : Interdiction des produits importés contenant des résidus de pesticides non approuvés ou dépassant les niveaux autorisés

Victimes des pesticides du Québec recommande donc d'interdire les produits importés contenant des résidus de pesticides non approuvés ou contenant des résidus de tout pesticide dépassant les niveaux autorisés, et ce, sans exception. Cette mesure est indispensable pour permettre aux agriculteurs.trices du Canada d'améliorer leurs pratiques sans perdre des parts de marché ou que cela n'entraîne des situations de concurrence déloyale.

6. Étude de cas : La maladie de Parkinson

6.1 Les pesticides favorisent-ils le développement de la maladie de Parkinson?

En 2021, les résultats des études épidémiologiques, étayés par les découvertes issues d'expériences toxicologiques établissent le lien causal entre l'exposition aux pesticides, l'induction de α -synucléine pathogène, les dommages causés au niveau des neurones dopaminergiques de la substance noire, et éventuellement, le développement des signes cliniques de la MP (Agence de la santé publique du Canada, 2018). Le risque de maladie de Parkinson associé à l'exposition aux pesticides était déjà répertorié dans la stratégie québécoise sur les pesticides 2015-2018 (MDDELCC, 2015) et est aujourd'hui reconnu comme maladie

professionnelle associée à une exposition aux pesticides par la *Loi sur la santé et la sécurité du travail du Québec* (CNESST, 2022).

Ces preuves sont revues et discutées dans les sections suivantes.

Historique de l'étude de cette association :

Les premières suspicions d'association entre la MP et l'exposition à des agents chimiques datent du tournant des années 1980. À cette époque, sept jeunes toxicomanes ayant utilisé un dérivé d'un opioïde de synthèse, le 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), ont développé spontanément des syndromes parkinsoniens (Langston et *al.*, 1983). Pendant les 30 années suivantes, cette molécule a été utilisée pour créer artificiellement les symptômes de la MP chez des animaux afin d'étudier son origine et éventuellement, trouver des options thérapeutiques. Si cette molécule ne présente a priori pas de danger pour la santé publique, sa structure chimique et son mécanisme d'action sont très proches de ceux de nombreux pesticides couramment utilisés au Québec, notamment la roténone, le paraquat et le manèbe (Drouin-Ouellet et Cichetti, 2011).

Au début des années 1980, le Dr Barbeau, un pionnier québécois de la recherche sur le parkinson, a proposé l'hypothèse que le développement de la MP pouvait résulter de l'exposition fréquente à des composés environnementaux possédant une structure similaire au MPTP (Barbeau, 1984). Quelques années plus tard, il observait que la proportion de personnes atteintes de la MP était plus importante dans les régions agricoles du Québec, particulièrement dans la Montérégie, où l'utilisation des pesticides était intensive (Barbeau et *al.*, 1987). Ces résultats, répétés dans l'ensemble des pays ayant une agriculture industrialisée, devaient éveiller les soupçons quant au rôle des pesticides comme agents neurotoxiques impliqués dans le développement de la MP.

6.2 Quel est le risque de développer la MP après avoir été exposé aux pesticides?

De 2000 à 2019, pas moins de 8 méta-analyses ont conclu que l'exposition aux pesticides double quasiment le risque de développer la maladie de Parkinson (Priyadarshi et *al.*, 2000; van Maele-Fabry et *al.*, 2012; van der Mark et *al.*, 2012; Pezzoli et Cereda, 2013; Allen et Levy, 2013; Hussien et *al.*, 2017; Gunnarson et Bodin, 2017; Yan et *al.*, 2018).

Dans la section suivante, nous présenterons chacune de ces méta-analyses et leurs contributions respectives, notamment les techniques utilisées par les chercheurs pour réduire les biais pouvant influencer les résultats.

À la suite de ces observations initiales, de nombreuses études épidémiologiques ont étudié la relation entre la MP et l'exposition aux pesticides. Entre 1983 et 2019, plus d'une centaine d'études utilisant des plans d'expérimentation différents ont permis de documenter cette association à travers le monde. Ces études ont évalué l'impact des pesticides, dans leur ensemble ou par classe, dans différents environnements d'exposition (professionnel.le.s de l'industrie, agriculteurs.trices, riverain.e.s) et à différentes intensités d'exposition.

Les résultats de ces études successives ont été combinés à plusieurs reprises par des méta-analyses. Ce type d'étude permet d'évaluer la solidité d'une conclusion et de chiffrer l'augmentation du risque de développer la MP chez les personnes exposées par rapport au risque dans une population similaire, mais non exposée (Hancock, 2008).

En 2000, Priyadarshi *et al.* publient la première méta-analyse évaluant l'association entre la MP et l'exposition aux pesticides. Cette analyse, qui inclut 19 études cas-témoins publiées entre 1989 et 1999, révèle que l'exposition aux pesticides double pratiquement le risque de MP (OR= 1,94; IC95% : 1,49-2,53). Donc d'après ces résultats, les personnes exposées aux pesticides ont près de deux fois plus de risque d'avoir la maladie que celles qui ne l'ont pas été. À travers tous les pays du monde où avaient été conduites ces études, l'augmentation du risque était similaire. Dans cette analyse, les auteur.e.s ont montré que le risque de développer la MP augmentait avec la durée de l'exposition, mais n'ont pas pu démontrer une relation dose-réponse significative, ni incriminer un pesticide en particulier (Priyadarshi, 2000).

En 2012, Van Maele *et al.* publient une méta-analyse sur les risques associés à l'exposition professionnelle (notamment chez les agriculteurs.trices, les ouvrier.ière.s travaillant sur des plantations de canne à sucre et de bananes). Afin d'éviter l'effet du biais de mémorisation (les participant.e.s ne se souviennent plus ou mal de l'exposition) inhérent aux études de cas-témoins utilisées par Priyadarshi *et al.*, les auteur.e.s n'ont inclus dans leur analyse que 12 études prospectives, publiées entre 1985 et 2011, dont les participant.e.s étaient suivis dans le temps. La combinaison des études de meilleure conception méthodologique, dont les diagnostics de MP étaient confirmés par un neurologue, révèle que l'exposition professionnelle aux pesticides multiplie le risque d'avoir la MP par deux et demi (OR = 2,56; IC95%: 1,46–4,48; n = 4). L'exposition dans les plantations, où les pesticides sont utilisés de manière intensive et les conditions de travail insuffisamment contrôlées, accroît notablement le risque de MP (van Maele-Fabry *et al.*, 2012).

La même année (2012), van der Mark *et al.* combinent les résultats de 46 études (39 études cas-témoins, 4 études de cohorte, 3 études transversales) publiées entre 1989 à novembre 2010 afin d'évaluer la toxicité des différentes classes de pesticides et l'impact de différents plans expérimentaux sur les résultats des études. D'après cette analyse, le risque de MP est un peu plus d'une fois et demie plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides (OR = 1,62; IC95 % : 1,40–1,88). Cette association est particulièrement significative pour les personnes exposées aux herbicides (OR=1,40; IC95% : 1,08–1,81) et aux insecticides (OR=1,50; IC95 % : 1,07–2,11). Cependant, les auteur.e.s n'ont pu mettre en évidence un lien entre l'exposition aux fongicides et la MP (OR = 0,99; IC95%: 0,71–1,40) (van der Mark *et al.*, 2012). C'est sur la base de cette méta-analyse que le gouvernement français a reconnu la MP comme maladie professionnelle chez les agriculteurs.trices exposé.e.s pendant plus de 10 ans aux pesticides¹¹. Pourtant, dans cette analyse, le risque d'exposition en milieu professionnel ne se limitait pas aux agriculteurs.trices. Si cette reconnaissance constitue un premier pas, une nouvelle mesure législative devrait être plus

¹¹ Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025804441>

inclusive et rejoindre l'ensemble des personnes œuvrant au sein de la chaîne de métiers en contact avec les pesticides.

En 2013, Pezzoli and Cereda ont approfondi la connaissance de l'impact spécifique des pesticides impliqués dans le développement de la MP. De même que van der Mark, ils ont montré, grâce à une analyse de 51 études cas-témoins, que l'exposition aux pesticides, quel que soit sa classe, augmente le risque de MP de près de deux fois (OR=1,76; IC95% : 1,56–2,04). Les résultats sur les classes spécifiques de pesticides sont également reproduits, c'est-à-dire que l'exposition aux herbicides multiplie ce risque par 1.3 (OR = 1,33; IC 95 % : 1,08–1,65), celle aux insecticides par 1,5 (OR = 1,53; IC 95 % : 1,12–2,08) et encore une fois, l'association entre l'exposition aux fongicides et la MP n'est pas significative (Pezzoli et Cereda, 2013). Ces résultats sur les catégories fonctionnelles de pesticides, bien que cohérents avec la méta-analyse précédente, recensent cependant des agents avec des profils toxicologiques disparates, ce qui peut éclipser les effets importants conférés par un petit nombre d'agents de même mode d'action au sein d'une classe (Kamel, 2013). De l'ensemble des pesticides évalués spécifiquement par les auteur.e.s, seul le paraquat s'est montré significativement associé à la MP.

En 2013, Allen *et al.* ont permis de confirmer, plus de 10 ans après la méta-analyse de Priyadarshi *et al.*, l'association positive entre l'exposition aux pesticides et le développement de la MP. Leur analyse de 28 études de cas-témoins et d'une cohorte publiées entre 1989 et 2012 montre une augmentation du risque de développer la MP de près d'une fois et demie après l'exposition aux pesticides (OR = 1,42, IC95% : 1,32–1,52). En conduisant une analyse de sous-groupe, les auteur.e.s ont pu, sur un échantillon de 17 études cas-témoins, montrer que l'exposition professionnelle multiplie le risque de MP par un et demi (OR = 1,49; IC95% : 1,34–1,66). Ce risque plus élevé chez les professionnel.le.s semble indiquer une tendance à l'augmentation du risque avec l'intensité, la durée et/ou la fréquence d'exposition. D'autre part, ils ont également montré grâce une sous-analyse de 6 études de cas-témoins que le risque était accru de 34 % (OR=1,34; IC 95 % : 1,34–1,66) pour les utilisateur.trices de pesticides à la maison. Finalement, les auteur.e.s ont pu évaluer la contribution spécifique des herbicides (OR = 1,27, IC95% : 1,11, 1,45), insecticides (OR = 1,30; 1,14, 1,47), fongicides (OR = 0,77; IC95% : 0,51–1,16) et rodenticides (OR = 0,90; IC95% : 0,52–1,59) dans le développement de la maladie, en tenant compte du type d'exposition (professionnelle ou non). Cette étude vient confirmer les résultats de van der Mark et de Van Maele sur la toxicité des pesticides dans un environnement professionnel et vient ajouter un éclairage sur la nocivité spécifique des herbicides et des insecticides ainsi que sur le risque associé à leur usage domestique. Les auteur.e.s concluent également que les études futures de cas-témoins, si elles ne permettent pas de mieux caractériser l'exposition, n'apporteront certainement pas de preuves supplémentaires sur l'association entre l'exposition aux pesticides et la MP (Allen et Levy, 2013).

Pour répondre aux remarques d'Allen *et al.*, en 2017, Gunnarsson *et al.* adoptent une méthodologie plus stricte de sélection des études publiées pour n'inclure que celles répondant aux critères scientifiques les plus élevés en termes de conception méthodologique, d'évaluation du diagnostic et de l'exposition, de gestion des données manquantes, et d'analyses statistiques. L'analyse de cette sélection restreinte de 8 études de cohortes et de 15 études cas-témoins, montre que

l'exposition aux pesticides multiplie le risque de maladie de Parkinson par 1,67 (OR=1,67; IC95% 1,42-1,97). Outre sa stricte sélection des études, cette méta-analyse s'est limitée aux niveaux d'exposition moyens à élevés en donnant priorité au nombre d'années d'exposition plutôt qu'à la durée d'exposition maximale. Ainsi, le risque doit être interprété pour des expositions professionnelles récurrentes et d'intensité modérée. D'autre part, les auteur.e.s concluent que l'influence relative des études les plus anciennes, dont les OR sont plus élevés, sur les résultats des nouvelles méta-analyses tend à s'estomper au cours du temps pour se stabiliser autour d'une augmentation de risque de 1,7, soit près du double du risque (Gunnarsson et Bodin, 2017). Cette étude a été partiellement financée par deux groupes d'assurances suédois (AFA insurance, Forte). Ces groupes ont, pour donner suite à la publication de ces résultats, reconnu sur une base occasionnelle, la maladie de Parkinson comme maladie professionnelle.

Les méta-analyses de Hussien et *al.* (2017) et Yan et *al.* (2018) seront revues dans les sections suivantes.

6.3 Ce risque est-il associé à l'exposition professionnelle?

L'exposition professionnelle double à triple le risque de MP. Au Québec, les applicateurs de pesticides et les producteurs céréaliers sont particulièrement à risque. Les équipements de protection individuelle, s'ils sont efficaces contre les réactions aiguës, ne limitent pas le risque de MP.

La MP est de longue date associée à l'exposition professionnelle (Engel, 2001; Gorell et *al.*, 1998; Kamel et *al.*, 2007; Tanner et Goldman, 1996). Parmi les nombreuses études rapportant une association positive, au moins trois se distinguent par leur actualité, leur rigueur méthodologique d'évaluation de l'exposition et leurs analyses sur des pesticides spécifiques.

L'étude de cas-témoins d'Elbaz et *al.*, menée en France en 2009, montre que l'utilisation professionnelle de pesticides double quasiment le risque de MP (OR = 1,8 ; IC95% : 1,1-3,1) et que ce dernier est dose-dépendant. Ce risque est particulièrement important pour les utilisateurs.trices d'insecticides organochlorés ou amide, de fongicides dithiocarbamate, puisqu'il est respectivement 2,4, 3,1 et 2,1 fois plus élevé que pour les personnes non exposées (Elbaz, 2009).

Pour surmonter les difficultés rencontrées dans l'évaluation de pesticides particuliers, l'étude de cas-témoins nichée dans l'Agricultural Health Study (AHS) a étudié la toxicité des pesticides en les regroupant non pas selon leur traditionnelle classification fonctionnelle (herbicide, insecticide, fongicide), mais par leur mode d'action (voir section 5). L'exposition aux pesticides capables d'inhiber le complexe mitochondrial I multiplie le risque de MP par 1,7, et la roténone en particulier, multiplie le risque par 2,5 (OR = 2,5; IC95% : 1,3-4,7). De la même manière, l'utilisation de pesticides qui causent un stress oxydatif double ce risque de MP, et le paraquat en particulier multiplie ce risque par 2,5 (OR = 2,5; CI95%, 1,4-4,7) (Tanner et *al.*, 2011).

Finalement, les études de Wang évaluant l'exposition aux pesticides grâce à un système de GPS couplé à la base de données d'application des pesticides en Californie montrent que l'exposition professionnelle à chacun des 36 organophosphorés étudiés accroît le risque de MP. Selon les produits, l'augmentation de ce risque variait entre 2 et 5. Sans surprise, la grande majorité des participant.e.s de cette étude étaient tous exposés simultanément à plusieurs produits et avaient donc des risques multipliés (Wang et *al.*, 2014). En utilisant une méthodologie identique, les auteur.e.s ont montré que l'exposition professionnelle aux paraquat, roténone et ziram triple le risque de MP (OR: 3,09; IC95%: 1,69–5,64)¹².

Il faut noter que l'exposition professionnelle reliée à l'agriculture diffère énormément dépendamment de la zone géographique étudiée, de la période de temps, et plus particulièrement du type d'agriculture considérée (ex. : agriculture céréalière, vergers, animaux). Il existe en effet un gradient de risque pour les professionnel.le.s de l'agriculture : Professionnels de l'application des pesticides > producteurs céréaliers > producteurs d'animaux > producteurs laitiers (Firestone et *al.*, 2005).

D'autre part, certaines études n'ont pas trouvé d'association significative entre la MP et des titres d'emploi agricoles (Baldi et *al.*, 2003; Hertzman et *al.*, 1994; Dick et *al.*, 2007; Ascherio et *al.*, 2006; Baldereschi et *al.*, 2003; Tanner et *al.*, 2009). Cependant, ces études souffrent pour la part d'un manque de rigueur dans l'évaluation de l'exposition. Elles ont cependant démontré une association positive lorsqu'elles évaluaient le lien avec l'exposition aux pesticides directement (Goldman et *al.*, 2017).

Étant donné les risques associés à l'exposition chronique aux pesticides des professionnel.le.s de l'agriculture, des formations sur la dangerosité des produits et sur l'utilisation des protections individuelles sont de rigueur. Cependant, ces mesures semblent porter des effets modérés. Des études répétées à travers le monde montrent que la très grande majorité des agriculteurs.trices connaissent la dangerosité des pesticides, mais que la moitié d'entre elles et eux utilisent rarement voire jamais des équipements de protection individuelle (EPI). D'ailleurs, leur utilisation est moins fréquente chez les agriculteurs.trices exploitant leurs fermes de manière autonome que chez les employés. Les EPI, quand ils sont utilisés, sont plus souvent employés pendant les périodes de préparation des pesticides que celles d'application (Oliveira et *al.*, 2012; Macfarlane et *al.*, 2008; Riccò et *al.*, 2018)

L'utilisation des EPI diminue la fréquence des rapports d'incidents (Riccò et *al.*, 2018)
Cependant, elle ne diminue pas le risque de développer la MP lié à l'exposition aux pesticides (Hancock et *al.*, 2008).

¹² Décret N° 2012-665 Du 4 Mai 2012 Révisant et Complétant Les Tableaux Des Maladies Professionnelles En Agriculture Annexés Au Livre VII Du Code Rural et de La Pêche Maritime.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025804441>

6.4 Ce risque est-il dépendant de la dose et de la durée d'exposition?

La fréquence, l'intensité et le nombre de jours cumulés d'exposition à vie sont significativement associés à une augmentation de risque de MP. L'exposition pendant 10 jours par année multiplie le risque de MP par deux et demi.

En 2000, Ritz et Yu ont évalué la mortalité associée au parkinsonisme en Californie entre les années 1984 et 1994. Celle-ci était de 17 à 49 % plus élevée dans les comtés utilisant des pesticides à usage uniquement professionnel que dans les comtés n'ayant pas recours à ces produits. Après ajustement des caractéristiques démographiques des personnes, le risque de décès lié à la MP était de 50 % plus élevé dans ces comtés, indépendamment de l'intensité d'exposition et de la durée de résidence dans le comté. De plus, ils ont conclu qu'une relation de dose-réponse existait entre la quantité d'insecticides utilisée par unité de surface et le développement de la MP (Ritz et Yu, 2000).

En 2006, Dick *et al.* montraient dans une importante étude de cas-témoins conduite dans 5 pays européens qu'il existe une relation dose-réponse entre l'intensité moyenne d'exposition annuelle aux pesticides et le développement de la MP. Par rapport aux personnes non exposées, les personnes exposées en moyenne 10 heures par an, à la valeur d'exposition admissible, ont un risque multiplié par 1,19 (OR = 1,19, 95 % CI 0,90–1,57). Les personnes exposées, en moyenne près de 36 heures par an à la valeur d'exposition admissible, ont un risque une fois et demie plus élevé (OR = 1,56, IC95% : 1,19–2,04) (Dick *et al.*, 2007).

En 2008, Hancock *et al.* montraient dans une étude de cas-témoins réalisée dans des familles que le risque de MP était dépendant de la fréquence annuelle d'utilisation, mais également du nombre de jours cumulés à vie d'exposition. Par exemple, l'exposition pendant plus de 10 jours par année multiplie le risque de MP par deux et demi (OR = 2,55; IC95% : 1,38–4,73) et l'exposition à vie de plus de 180 jours le triple (OR = 3,25; IC95% : 1,84–5,73) chez les personnes sans historique familial de MP (Hancock *et al.*, 2008).

En 2018, Yan *et al.* ont réalisé une méta-analyse spécifiquement pour quantifier la relation dose réponse entre l'exposition à long terme / faible intensité de l'exposition aux pesticides et le risque de développer la MP. Cette analyse, basée sur 10 études qui indiquaient spécifiquement les niveaux, conclut à une augmentation du risque de 5 % après 5 ans d'exposition (OR = 1,05; IC95% : 1,02–1,09) et de 11 % (OR = 1,11; CI95% : 1,05–1,18) après 10 années d'exposition. En cherchant à déterminer un point en dessous duquel le risque de développer la MP n'était pas significatif, les auteur.e.s ont montré qu'une exposition d'une seule année contribuait à augmenter le risque de 1 % (OR=1,01, 95 % CI: 1,00–1,02) (Yan *et al.*, 2018).

6.5 Ce risque est-il associé à l'exposition pendant l'enfance?

Les expositions aux pesticides pendant le neurodéveloppement contribuent au développement de la maladie de Parkinson en endommageant le système dopaminergique et en augmentant sa

vulnérabilité aux expositions ultérieures. L'exposition pendant l'enfance multiplie jusqu'à 5 fois le risque de développer la MP.

Les risques associés à l'exposition aux pesticides, et plus particulièrement au paraquat et au manèbe, ne sont pas limités à l'exposition durant l'âge adulte. Deux récentes études toxicologiques ont montré que les effets combinés de ces deux produits administrés tôt après la naissance, suivis par des doses durant la vie adulte augmentent le risque de dégénérescence de la substance noire conduisant à la MP. À contrario, l'exposition uniquement post-natale ne conduit qu'à des changements mineurs à l'âge adulte. La réexposition à l'âge adulte révèle ainsi la toxicité cachée des pesticides (Thiruchelvam, 2002).

De la même manière, une étude investiguant l'impact de l'administration chronique de faibles doses de dieldrine à des jeunes souris adultes a montré des changements dans l'équilibre d'oxydoréduction dans la substance noire, une augmentation de la concentration d'alpha-synucléine et une diminution de l'expression du transporteur de la dopamine, tous des marqueurs spécifiques de la MP (Hatcher et al., 2007).

Des sous-analyses des études de Costello et de Wang revues dans le paragraphe précédent amènent un éclairage épidémiologique intéressant sur les résultats de ces modèles animaux. Dans leurs études, ces chercheurs ont observé que les populations exposées au paraquat et au manèbe pendant leur enfance et/ou adolescence, avaient un risque 5 fois plus important que celles non exposées. Comparativement, les personnes exposées uniquement pendant leur âge adulte ont un risque augmenté d'un tiers (Costello et al., 2009; Wang et al. 2011).

Ces données toxicologiques complétées par des études épidémiologiques sont inquiétantes quand on sait qu'au Québec, 99 % des échantillons d'urine provenant d'enfants âgés de 3 à 7 ans présentent des métabolites de pesticides organophosphorés (Valcke et al., 2004).

6.6 Ce risque est-il associé à l'exposition pendant la grossesse?

Dans les modèles animaux, l'exposition pendant la grossesse conduit à une sensibilisation aux pesticides qui rend les adultes plus vulnérables aux expositions ultérieures.

Dans plusieurs études sur des modèles de souris, l'exposition au manèbe pendant la grossesse suivie par une exposition à du paraquat à l'âge adulte conduit à une diminution marquée de l'activité locomotrice, des changements dans la dopamine et une perte sélective des neurones dans la substance noire. L'exposition uniquement pendant la grossesse, non suivie par une réexposition pendant l'âge adulte, ne mène pas à une diminution de l'activité dopaminergique (Barlow et al., 2004; Cory-Slechta et al., 2005).

De la même manière, l'exposition aux pesticides organochlorés pendant les phases de développement entraîne également des conséquences à long terme. Le traitement de souris avec de la dieldrine, de l'heptachlore, ou de l'endosulfan pendant la gestation ou la lactation affecte non seulement les fonctions des neurones de la substance noire chez la progéniture exposée aux

pesticides, mais augmente considérablement leur sensibilité aux effets neurotoxiques du MPTP administré ultérieurement (Richardson et *al.*, 2006; Wilson et *al.*, 2014).

6.7 Ce risque est-il accru par des expositions simultanées à différents pesticides?

L'exposition simultanée à plusieurs pesticides, comme c'est le cas dans l'environnement quotidien, entraîne une potentialisation des effets toxiques de chacun des produits.

L'exposition humaine aux pesticides implique rarement un agent unique. Les modèles animaux de parkinson qui résultent ou sont augmentés par l'effet combiné de plusieurs agents neurotoxiques sont particulièrement intéressants pour comprendre ces synergies.

La preuve d'interactions de substances toxiques, même après un long intervalle latent entre les expositions, provient d'expériences menées chez des souris traitées au fer et au paraquat. Des données expérimentales supplémentaires viennent étayer ces effets additifs ou synergiques d'une exposition combinée à des pesticides sont fournies par des études *in vivo* utilisant le paraquat en combinaison (Pezzoli et Cereda, 2013; Allen et Levy, 2013).

Un des résultats les plus convaincants des études animales provient de l'administration combinée de paraquat et de manèbe. Ces études ont pu démontrer les effets synergiques de ces deux produits, tant dans la dégradation des neurones de la substance noire (Cicchetti et *al.*, 2005; Cicchetti et *al.*, 2009; Saint-Pierre et *al.*, 2006; Thiruchelvam et *al.*, 2000) que dans la potentialisation de la toxicité de l'alpha-synucléine pathologique ainsi que sa capacité à induire des symptômes parkinsoniens (Tüchsen et Jensen, 2000; Hertzman et *al.*, 1994). Ces résultats semblent être expliqués par la facilitation du passage du paraquat à travers la barrière hémato-encéphalique par le manèbe.

Encore une fois, les analyses de sous-groupes des études de Costello et de Wang permettent de mettre à jour l'effet synergique du paraquat, du manèbe et du zirame. L'exposition à ces trois pesticides triple le risque de MP chez les personnes exposées dans leur environnement professionnel (Costello et *al.*, 2009; Wang et *al.*, 2011).

Les résultats des études toxicologiques conduites sur des modèles animaux avec du manèbe ou du paraquat appuient l'hypothèse d'une pathogénèse liée à une exposition répétée sur plusieurs cibles et répètent les résultats des études épidémiologiques. Ensemble, ces études montrent : 1) une propension reliée à l'âge de subir une dégénération de la substance noire en réponse à une exposition aux pesticides, 2) une exacerbation de la pathologie par une double exposition où le premier contact (pré ou post-natal) avec ces toxines prédispose les animaux aux effets de réexposition sensibilité accrue.

6.8 Limites des études épidémiologiques existantes

Les études épidémiologiques étudiant l'association entre la MP et l'exposition pesticides souffrent souvent de limitations liées à la mesure de l'exposition. Il n'en reste pas moins que la

très grande majorité de ces études démontrent une association positive, qui est confirmée par l'ensemble des méta-analyses.

La revue de données épidémiologiques requiert plusieurs mises en garde, notamment dans l'étude de l'association entre la MP et l'exposition aux pesticides. Les difficultés méthodologiques, comme souvent en épidémiologie, relèvent de la catégorisation des cas (qui est malade et qui ne l'est pas?) et de la mesure de l'exposition (qui a été exposé et à quelle intensité?).

Tout d'abord, l'identification certaine des cas de Parkinson est difficile, car il n'existe pas de test diagnostic. Ainsi, les différences d'expérience entre les cliniciens, l'accès des patients aux soins, ainsi que les changements de critères de diagnostic sont autant de facteurs possibles de biais. Par ailleurs, la MP est une maladie dont l'évolution prodromique (pré diagnostic) est longue. De nombreux cas de p

arkinson non diagnostiqués existent et ne sont pas comptabilisés dans ces études.

D'autre part, l'évaluation de la nature, de la dose et du timing de l'exposition posent des enjeux supplémentaires. La plupart des méthodes d'évaluation (auto-déclarée vs. système de localisation d'épandage; définition binaire de type oui ou non, matrice d'exposition liée aux titres d'emplois, questionnaires détaillés sur les doses, historiques d'exposition), notamment dans les plans d'expérimentation rétrospectifs, sous-estiment souvent l'exposition (Goldman et al., 2017) De la même manière, l'exposition pendant l'enfance ou même pendant la grossesse sont difficiles à caractériser de manière rétrospective.

Les résultats des études épidémiologiques des 30 dernières années sont disparates, et parfois même discordants. Initialement, ces différences étaient expliquées par les difficultés d'identification des cas de malades et des cas témoins (population non atteinte), la diversité des régions géographiques étudiées et les plans d'expérimentation (type d'études) utilisés. On sait maintenant qu'elles sont principalement dues à la diversité des méthodologies d'évaluation de l'exposition et de leur robustesse respectives (van der Mark et al., 2012). Les études utilisant les méthodes les plus solides démontrent toujours des associations positives entre l'exposition aux pesticides et la MP. Cette association est amplement confirmée par l'ensemble des méta-analyses publiées à ce jour.

6.9 L'exposition aux pesticides est-elle associée ou est-elle une des causes de la MP?

L'association entre les pesticides et la MP n'est pas fortuite. Le poids de la preuve des études épidémiologiques et toxicologiques démontre un lien causal entre l'exposition aux pesticides et le développement de la maladie.

Les pesticides sont des éléments déclencheurs de la maladie de Parkinson chez certains individus qui ont des dispositions génétiques particulières.

L'ensemble des données épidémiologiques revues jusqu'à présent confirme de manière indiscutable l'association entre l'exposition aux pesticides et la MP. En revanche, cette association,

à elle seule, ne permet pas de conclure au lien de causalité des pesticides dans le développement de la maladie.

Pour déduire la causalité entre des événements, les critères établis par Bradford Hill sont souvent évalués (Hill, 1965).

1. **La force de l'association** : La très grande majorité des études épidémiologiques revues concluent à un doublement du risque de MP lié à l'exposition aux pesticides.
2. **La cohérence entre les résultats** : Ces résultats épidémiologiques sont constants dans le temps depuis 30 ans, quels que soient les plans d'expérimentation utilisés et les régions du monde où sont conduites les études.
3. **La séquence temporelle** : L'exposition aux pesticides précède toujours le développement de la MP. Dans la section suivante consacrée aux mécanismes d'action des pesticides, la séquence d'évènements de l'exposition aux pesticides au développement des signes cliniques de la maladie en passant par la dégradation des neurones dopaminergiques de la substance noire et la production d'alpha-synucléine pathologique seront abordés.
4. **Le gradient biologique** : Les résultats des études épidémiologiques démontrent une relation dose-réponse. Le risque de MP croît avec l'intensité, la fréquence et la durée cumulée d'exposition.
5. **Plausibilité biologique** : Le mécanisme d'induction de la MP par les pesticides sera illustré dans la section suivante relative au MPTP, un agent neurotoxique de structure et de mécanisme d'action similaire à certains pesticides.
6. **Cohérence biologique** : Le développement et l'évolution de la MP, qu'ils soient naturels ou induits par des neurotoxiques chez des animaux ou des êtres humains, suivent le même schéma décrit par le modèle de Braak.
7. **Analogie** : Depuis plus de 30 ans, le paraquat (herbicide), la roténone (insecticide), le MPP+ (herbicide), le MPTP (neurotoxique précurseur du MPP+) et le manganèse sont utilisés de manière routinière et interchangeable pour induire la mort des neurones dopaminergiques et comme mimétiques chimiques de la MP dans des modèles animaux (Powers et al., 2017).

Des recherches supplémentaires sont effectivement nécessaires pour mieux comprendre la toxicité spécifique des pesticides, leurs interactions, les relations de dose-réponse ainsi que les fenêtres particulières de vulnérabilité dans la vie des humains. Cependant, le poids de la preuve scientifique est désormais suffisant pour conclure à la causalité des pesticides dans le développement de la MP et permettre au gouvernement de poser des actions concrètes pour protéger les citoyens.

Bibliographie

- Agence de la santé publique du. (2018, avril 10). *Le parkinsonisme au Canada, y compris la maladie de Parkinson* [Recherche].
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/parkinsonisme.html>
- Allen, M. T., & Levy, L. S. (2013). Parkinson's disease and pesticide exposure – a new assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 43(6), 515-534.
<https://doi.org/10.3109/10408444.2013.798719>
- Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E., McCullough, M. L., Calle, E. E., Schwarzschild, M. A., & Thun, M. J. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 60(2), 197-203. <https://doi.org/10.1002/ana.20904>
- Baldi, I., Cantagrel, A., Lebailly, P., Tison, F., Dubroca, B., Chrysostome, V., Dartigues, J.-F., & Brochard, P. (2003). Association between Parkinson's Disease and Exposure to Pesticides in Southwestern France. *Neuroepidemiology*, 22(5), 305-310.
<https://doi.org/10.1159/000071194>
- Barbeau, A. (1984). Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias). *Neurotoxicology*, 5(1), 13-35.
- Barbeau, A., Roy, M., Bernier, G., Campanella, G., & Paris, S. (1987). Ecogenetics of Parkinson's Disease : Prevalence and Environmental Aspects in Rural Areas. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 14(1), 36-41.
<https://doi.org/10.1017/S0317167100026147>
- Barlow, B. K., Richfield, E. K., Cory-Slechta, D. A., & Thiruchelvam, M. (2004). A Fetal Risk Factor for Parkinson's Disease. *Developmental Neuroscience*, 26(1), 11-23.
<https://doi.org/10.1159/000080707>
- Buonsante, V. A., Muilerman, H., Santos, T., Robinson, C., & Tweedale, A. C. (2014). Risk assessment's insensitive toxicity testing may cause it to fail. *Environmental Research*, 135, 139-147. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.07.016>
- Cicchetti, F., Drouin-Ouellet, J., & Gross, R. E. (2009). Environmental toxins and Parkinson's disease : What have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(9), 475-483. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.06.005>
- Cicchetti, F., Lapointe, N., Roberge-Tremblay, A., Saint-Pierre, M., Jimenez, L., Ficke, B. W., & Gross, R. E. (2005). Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's

disease in young adult rats. *Neurobiology of Disease*, 20(2), 360-371.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.03.018>

Citizens for Science in pesticide regulation. (2018). *Refonte de l'évaluation des risques liés aux pesticides* (p. 31).

<https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2018/10/working-document-reform-final-october-2018-fr.pdf>

Cory-Slechta, D. A., Thiruchelvam, M., Barlow, B. K., & Richfield, E. K. (2005). Developmental Pesticide Models of the Parkinson Disease Phenotype. *Environmental Health Perspectives*, 113(9), 1263-1270. <https://doi.org/10.1289/ehp.7570>

Costello, S., Cockburn, M., Bronstein, J., Zhang, X., & Ritz, B. (2009). Parkinson's Disease and Residential Exposure to Maneb and Paraquat From Agricultural Applications in the Central Valley of California. *American Journal of Epidemiology*, 169(8), 919-926.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwp006>

Dick, F. D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N. W., Prescott, G. J., Bennett, J., Semple, S., Dick, S., Counsell, C., Mozzoni, P., Haites, N., Wettinger, S. B., Mutti, A., Otelea, M., Seaton, A., Soderkvist, P., Felice, A., & on behalf of the Geoparkinson study group. (2007).

Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism : The Geoparkinson study. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(10), 666-672.

<https://doi.org/10.1136/oem.2006.027003>

Drouin-Ouellet, J., & Cicchetti, F. (2011). *Pesticides and Parkinson's Disease*.

Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, P. J., Moisan, F., Galanaud, J.-P., Delemotte, B., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease :

Professional Pesticide Exposure and PD. *Annals of Neurology*, 66(4), 494-504.

<https://doi.org/10.1002/ana.21717>

Engel, L. S. (2001). Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occupational and Environmental Medicine*, 58(9), 582-589. <https://doi.org/10.1136/oem.58.9.582>

European Environment Agency (Éd.). (2013). *Late lessons from early warnings : Science, precaution, innovation*. Publications Office.

<https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2>

Evans, R. M., Martin, O. V., Faust, M., & Kortenkamp, A. (2016). Should the scope of human mixture risk assessment span legislative/regulatory silos for chemicals? *Science of The Total Environment*, 543, 757-764. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.162>

- Firestone, J. A., Smith-Weller, T., Franklin, G., Swanson, P., Longstreth, W. T., & Checkoway, H. (2005). Pesticides and Risk of Parkinson Disease : A Population-Based Case-Control Study. *Archives of Neurology*, 62(1), 91. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.1.91>
- Foucart, S. (2018, octobre 5). *La commission d'enquête sur les pesticides sous pression*. https://www.lemonde.fr/planete/article/2018/10/05/eric-andrieu-un-eurodepute-sous-pression_5364878_3244.html
- Goldman, S. M., Musgrove, R. E., Jewell, S. A., & Di Monte, D. A. (2017). Pesticides and Parkinson's Disease : Current Experimental and Epidemiological Evidence. Dans *Advances in Neurotoxicology* (Vol. 1, p. 83-117). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2017.07.004>
- Gorell, J. M., Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Peterson, E. L., & Richardson, R. J. (1998). The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*, 50(5), 1346-1350. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1346>
- Gouvernement du Canada, B. du vérificateur général du C. (2016, janvier 26). *Rapport 1—La sécurité des pesticides*. https://www.oag-bvg.gc.ca/internet/Francais/parl_cesd_201601_01_f_41015.html
- Gunnarsson, L.-G., & Bodin, L. (2017). Parkinson's disease and occupational exposures : A systematic literature review and meta-analyses. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 43(3), 197-209. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3641>
- Hancock, D. B., Martin, E. R., Mayhew, G. M., Stajich, J. M., Jewett, R., Stacy, M. A., Scott, B. L., Vance, J. M., & Scott, W. K. (2008). Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease : A family-based case-control study. *BMC Neurology*, 8(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-6>
- Hatcher, J. M., Richardson, J. R., Guillot, T. S., McCormack, A. L., Di Monte, D. A., Jones, D. P., Pennell, K. D., & Miller, G. W. (2007). Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Experimental Neurology*, 204(2), 619-630. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.12.020>
- Hertzman, C., Wiens, M., Snow, B., Kelly, S., & Calne, D. (1994). A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia. *Movement Disorders*, 9(1), 69-75. <https://doi.org/10.1002/mds.870090111>
- Hill, A. B. (1965). THE ENVIRONMENT AND DISEASE : ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295-300.

- Horel, S. (2022). *Pesticides : La grande illusion des équipements de protection des agriculteurs*.
https://www.lemonde.fr/planete/article/2022/02/16/pesticides-la-grande-illusion-des-equipements-de-protection-des-agriculteurs_6113855_3244.html
- Hussien, A., Abushouk, A. I., Gabr, M., Negida, A., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Parkinson's disease and pesticides : A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 90, 638-649.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.100>
- Jolly, C., Beaugrand, S., Tuduri, L., Ledoux, É., & Garrigou, A. (2022). *Mise en visibilité des situations d'exposition cutanée aux pesticides et des pratiques de prévention : Développement méthodologique réalisé en collaboration avec des producteurs de pommes québécois (N° 2)*.
- Kamel, F. (2013). Paths from Pesticides to Parkinson's. *Science*, 341(6147), 722-723.
<https://doi.org/10.1126/science.1243619>
- Kamel, F., Tanner, C., Umbach, D., Hoppin, J., Alavanja, M., Blair, A., Comyns, K., Goldman, S., Korell, M., Langston, J., Ross, G., & Sandler, D. (2006). Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 165(4), 364-374. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk024>
- Kortenkamp A. ; Backhaus T.; Faust M. (2009). State of the Art Report on Mixture Toxicity. *Final Report*, 391.
- Kortenkamp, A., & Faust, M. (2018). Regulate to reduce chemical mixture risk. *Science*, 361(6399), 224-226. <https://doi.org/10.1126/science.aat9219>
- Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis. *Science*, 219(4587), 979-980.
<https://doi.org/10.1126/science.6823561>
- Lukowicz, C., Ellero-Simatos, S., Régnier, M., Polizzi, A., Lasserre, F., Montagner, A., Lippi, Y., Jamin, E. L., Martin, J.-F., Naylies, C., Canlet, C., Debrauwer, L., Bertrand-Michel, J., Al Saati, T., Théodorou, V., Loiseau, N., Mselli-Lakhal, L., Guillou, H., & Gamet-Payrastre, L. (2018). Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice : Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor. *Environmental Health Perspectives*, 126(6), 067007. <https://doi.org/10.1289/EHP2877>
- MacFarlane, E., Chapman, A., Benke, G., Meaklim, J., Sim, M., & McNeil, J. (2008). Training and other predictors of personal protective equipment use in Australian grain farmers using pesticides. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(2), 141-146.
<https://doi.org/10.1136/oem.2007.034843>

- MAPAQ. (2014). *Indicatur de la gestion intégrée des ennemis des cultures—Résultats 2012* (p. 166).
- Martin, O. V., Martin, S., & Kortenkamp, A. (2013). Dispelling urban myths about default uncertainty factors in chemical risk assessment – sufficient protection against mixture effects? *Environmental Health*, 12(1), 53. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-53>
- Mesnage, R., Defarge, N., Spirooux de Vendômois, J., & Séralini, G.-E. (2014). *Major Pesticides Are More Toxic to Human Cells Than Their Declared Active Principles* [Research article]. BioMed Research International. https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/179691/?hc_location=ufi
- Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la L. contre les changements climatiques (Éd.). (2015). *Stratégie québécoise sur les pesticides 2015-2018* (Collections de BAnQ). <https://numerique.banq.qc.ca/patrimoine/details/52327/3187561>
- Oliveira Pasiani, J., Torres, P., Roniery Silva, J., Diniz, B. Z., & Caldas, E. (2012). Knowledge, Attitudes, Practices and Biomonitoring of Farmers and Residents Exposed to Pesticides in Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9(9), 3051-3068. <https://doi.org/10.3390/ijerph9093051>
- Onil, S., Thibault, Christiane, Adib, Georges, Institut national de santé publique du Québec, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, & Institut national de santé publique du Québec. (2019). *Les risques sanitaires des pesticides : Des pistes d'action pour en réduire les impacts : mémoire*. <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/4003663>
- Panizzi, S., Suci, N. A., & Trevisan, M. (2017). Combined ecotoxicological risk assessment in the frame of European authorization of pesticides. *Science of The Total Environment*, 580, 136-146. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.154>
- Parlement européen. (2018, février). *Constitution d'une commission spéciale sur la procédure d'autorisation des pesticides dans l'Union—P8_TA(2018)0022*. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P8-TA-2018-0022+0+DOC+XML+V0//FR>
- Pezzoli, G., & Cereda, E. (2013). Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 80(22), 2035-2041. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b3c8>
- Powers, R., Lei, S., Anandhan, A., Marshall, D., Worley, B., Cerny, R., Dodds, E., Huang, Y., Panayiotidis, M., Pappa, A., & Franco, R. (2017). Metabolic Investigations of the Molecular

- Mechanisms Associated with Parkinson's Disease. *Metabolites*, 7(2), 22.
<https://doi.org/10.3390/metabo7020022>
- Priyadarshi, A., Khuder, S. A., Schaub, E. A., & Shrivastava, S. (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*, 21(4), 435-440.
- Radio-Canada. (2019). Les Italiens boudent le blé canadien au glyphosate. *Radio-Canada.ca*.
<https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1152946/glyphosate-ble-herbicide-roundup-ouest-prerecolte-italie-pates-canada-exportations-sante>
- RICCO', M., Gualerzi, G., & Vezzosi, L. (2018). Health and Safety of Pesticide Applicators in a high income agricultural setting : A knowledge, attitude, practice, and toxicity study from North-Eastern Italy. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, Vol 59, E200 Pages.
<https://doi.org/10.15167/2421-4248/JPMH2018.59.3.934>
- Richardson, J. R., Caudle, W. M., Wang, M., Dean, E. D., Pennell, K. D., Miller, G. W., Richardson, J. R., Caudle, W. M., Wang, M., Dean, E. D., Pennell, K. D., & Miller, G. W. (2006). Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *The FASEB Journal*, 20(10), 1695-1697. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5864fje>
- Ritz, B., & Yu, F. (2000). Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *International Journal of Epidemiology*, 29(2), 323-329.
<https://doi.org/10.1093/ije/29.2.323>
- Saint-Pierre, M., Tremblay, M.-E., Sik, A., Gross, R. E., & Cicchetti, F. (2006). Temporal effects of paraquat/maneb on microglial activation and dopamine neuronal loss in older rats. *Journal of Neurochemistry*, 98(3), 760-772.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03923.x>
- Spaan, S., Glass, R., Goede, H., Ruiter, S., & Gerritsen-Ebben, R. (2020). Performance of a Single Layer of Clothing or Gloves to Prevent Dermal Exposure to Pesticides. *Annals of Work Exposures and Health*, 64(3), 311-330. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa002>
- Storck, V., Karpouzas, D. G., & Martin-Laurent, F. (2017). Towards a better pesticide policy for the European Union. *Science of The Total Environment*, 575, 1027-1033.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.167>
- Tanner, C. M., & Goldman, S. M. (1996). EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE. *Neurologic Clinics*, 14(2), 317-335. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(05\)70259-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70259-0)

- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866-872. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Tanner, C. M., Ross, G. W., Jewell, S. A., Hauser, R. A., Jankovic, J., Factor, S. A., Bressman, S., Deligtisch, A., Marras, C., Lyons, K. E., Bhudhikanok, G. S., Roucoux, D. F., Meng, C., Abbott, R. D., & Langston, J. W. (2009). Occupation and Risk of Parkinsonism : A Multicenter Case-Control Study. *Archives of Neurology*, 66(9). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.195>
- Thiruchelvam, M., Richfield, E. K., Goodman, B. M., Baggs, R. B., & Cory-Slechta, D. A. (2002). Developmental Exposure to the Pesticides Paraquat and Maneb and the Parkinson's Disease Phenotype. *NeuroToxicology*, 23(4-5), 621-633. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(02\)00092-X](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(02)00092-X)
- Tuduri, L. (2016). *Prévention des risques liés aux pesticides chez les producteurs de pommes*. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. <http://deslibris.ca/ID/10065641>
- Valcke, M., Institut national de santé publique du Québec, Direction de la toxicologie humaine, Institut national de santé publique du Québec, & Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. (2004). *Caractérisation de l'exposition aux pesticides utilisés en milieu résidentiel chez des enfants québécois âgés de 3 à 7 ans—Étude*. Direction risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique Québec : Direction toxicologie humaine. <http://www.deslibris.ca/ID/201353>
- van der Mark, M., Brouwer, M., Kromhout, H., Nijssen, P., Huss, A., & Vermeulen, R. (2012). Is Pesticide Use Related to Parkinson Disease? Some Clues to Heterogeneity in Study Results. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), 340-347. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103881>
- van Maele-Fabry, G., Hoet, P., Vilain, F., & Lison, D. (2012). Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environment International*, 46, 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.05.004>
- Vandelac, L., & Bacon, M.-H. (2017). *Avis d'objection à la décision de réévaluation RDV2017-01 sur le Glyphosate*.

<https://creppa.uqam.ca/wp-content/uploads/sites/105/Avis-dopposition-ARLA-glyphosate-Vandelac-Bacon-juin-2017.pdf>

- Wang, A., Cockburn, M., Ly, T. T., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2014). The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(4), 275-281. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101394>
- Wang, A., Costello, S., Cockburn, M., Zhang, X., Bronstein, J., & Ritz, B. (2011). Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *European Journal of Epidemiology*, 26(7), 547-555. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9574-5>
- Wilson, W. W., Shapiro, L. P., Bradner, J. M., & Caudle, W. M. (2014). Developmental exposure to the organochlorine insecticide endosulfan damages the nigrostriatal dopamine system in male offspring. *NeuroToxicology*, 44, 279-287. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.07.008>
- Yan, D., Zhang, Y., Liu, L., Shi, N., & Yan, H. (2018). Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease : Dose-response meta-analysis of observational studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 96, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.05.005>