Résidus de pétrole dans les pesticides : un problème de santé publique ?

Revue de littérature

Secrets Toxiques – Janvier 2023

Table des matières

Points principaux 3

Recommandations 4

Propos liminaire 5

Exigences réglementaires sur les composés présents dans de faibles concentrations dans les pesticides 7

Points principaux 7

Présence de métaux lourds et d'hydrocarbures dans les pesticides 9

Points principaux 9

Les sources de la pollution aux métaux lourds et HAP, et les pesticides comme une source à suspecter 13

Points principaux 13

Toxicologie humaine des métaux lourds, des HAP, et de leur combinaison avec d'autres substances 16

Points principaux 16

Effets individuels métaux et HAP 16

Effets combinés métaux et HAP 20

Effets connus de ces composés sur l'environnement 22

Points principaux 22

Effets isolés métaux et HAP 22

Effets combinés métaux et HAP 23

Le pétrole comme « substance active » historique, une affaire de communication 24

Points principaux 24

Références 28

Annexe 1 : Liste non exhaustive de publications faisant état d'une toxicité plus importante pour le pesticide en formulation, par rapport à sa seule substance active déclarée 35

Points principaux

- Les composés chimiques présents dans des concentrations faibles dans les pesticides sont considérés par le règlement 1107/2009 comme étant des « impuretés ».
- **Le demandeur d'une AMM doit déclarer l'ensemble des molécules présentes dans son produit** et il est à la discrétion des autorités de sécurité alimentaire **d'évaluer si lesdites « impuretés » présentent un danger d'ordre toxicologique ou écotoxicologique.**
- **Les méthodes pour effectuer cette évaluation ne sont, à notre connaissance, pas définies.**
- **La composition d'un produit, dont sa teneur en « impuretés », doit être constante** dans les exemplaires du produit effectivement commercialisés.
- Si la présence de métaux lourds dans les produits chimiques à usage agricole est un phénomène connu, **trois études récentes ont quantifié la présence de métaux lourds et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques dans plusieurs dizaines de pesticides,** commercialisés actuellement ou anciennement commercialisés.
- Ces études **avancent que les quantités retrouvées posent un problème toxicologique et écotoxicologique.**
- Dans ces études, **les compositions retrouvées varient d'un échantillon à l'autre.**
- L'épandage de pesticides n'est pas identifié dans la littérature scientifique comme une source majeure de la pollution aux métaux lourds et aux HAP.
- Toutefois, **l'alimentation est identifiée comme une source majeure d'absorption humaine de ces composés.**
- Considérant la présence de métaux lourds et de HAP détectée par les trois études citées, **l'épandage de pesticides pourrait être une source non encore identifiée de pollution à ces composés,** puisque la présence de ces composés dans les pesticides est à ce stade inconnue des autorités de sécurité alimentaire.
- **Ces composés sont connus pour provoquer de nombreux effets toxiques et écotoxiques,** bien que les connaissances scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir l'inventaire complet de ces effets et de leurs modalités.
- **La présence systématique de métaux lourds et de HAP, si confirmée, peut s'expliquer par l'origine pétrolifère des produits,** les pesticides de synthèse modernes ayant été à l'origine du pétrole pur, qui a été peu à peu dilué et modifié jusqu'à aujourd'hui.
- Les HAP ont été identifiés très tôt (fin 19ème/début 20ème siècle) comme responsables d'effets toxiques sur les végétaux. **Dans cette optique, il est impossible de les considérer comme des composés inertes sans preuve explicite.**

Recommandations

- Les trois études ayant quantifié la présence de métaux lourds et de HAP dans des produits pesticides portent sur des produits très diversifiés. La probabilité pour que les échantillons aient tous été contaminés par accident est très faible.
- **Il est nécessaire de mesurer quelle est l'ampleur de la contamination aux métaux lourds et HAP dans les produits commercialisés dans l'UE.**
- **Pour cela, nous recommandons la réplication des analyses de composition effectuées par ces trois études sur une plus large échelle qui permettrait d'accéder à un niveau de généralisation statistique plus important.**
- Le droit actuel autorise la divulgation d'informations d'importance toxicologique ou écotoxicologique.
- L'étude devra être indépendante de toute influence d'intérêts particuliers, transparente sur sa méthode, et s'effectuer dans le respect du droit actuel.
- Cette étude permettra également d'évaluer le niveau de conformité entre les déclarations des fabricants sur la composition des produits et leur composition réelle.
- Nous recommandons également de demander des clarifications aux agences de sécurité alimentaire sur les méthodes employées pour s'assurer de l'innocuité des produits autorisés, en particulier dans la définition des seuils de concentration en dessous desquels un composé d'importance toxicologique ou écotoxicologique est considéré comme sans effet.
- Les mêmes clarifications sont nécessaires pour la manière dont les effets des mélanges des molécules présentes dans de faibles concentrations sont évalués.

Propos liminaire

Cette revue de littérature a pour objet de donner une vision globale d'un problème mis en évidence dans le cadre de la campagne Secrets Toxiques : la présence potentiellement systématique de composés toxiques non déclarés dans des pesticides présents sur le marché européen au moment des analyses.

Ces composés **sont plusieurs métaux lourds dont le plomb et l'arsenic, ainsi que seize hydrocarbures aromatiques polycycliques,** composés issus du pétrole connu pour leur toxicité sur le vivant.

Depuis la sortie de l'étude qui a initié la démarche Secrets Toxiques (Seralini & Jungers, 2020), et détecté des concentrations faibles mais significatives de ces composés, **de nombreuses questions ont été posées, mais peu de réponses ont été apportées.**

Au cours d'échanges entre eurodéputés, ONG, **et l'EFSA, cette dernière a admis en 2021 que la présence de ces composés n'avait pas été déclarée par les fabricants des pesticides analysés.** Néanmoins, ses représentants se sont montrés peu inquiets, qualifiant les niveaux de concentration retrouvés qu'ils qualifient de « traces » ou « d'impuretés ».

Par ailleurs, **l'Agence Nationale de Sécurité Alimentaire (ANSES) française a également admis l'absence de ces composés dans les déclarations des fabricants,** et a indiqué au printemps 2021 avoir demandé à ces derniers des explications**. Elle a par ailleurs indiqué en novembre 2021 avoir procédé à une contre-expertise** répliquant les analyses de l'étude Seralini-Jungers (2020) qui avait alors conclu à l'absence de composés dangereux.

Malgré des demandes répétées, il aura fallu que le parlementaire français Loïc Prud'homme saisisse la Commission d'Accès aux Documents Administratifs (CADA) pour obtenir une copie caviardée de cette contre-expertise en juin 2022. Il y aura alors été détecté de graves erreurs scientifiques. Les noms des produits étaient caviardés, rendant impossible toute comparaison tierce avec l'étude Seralini-Jungers (2020). Les méthodologies de détection des HAP n'étaient pas précisés, et les métaux analysés n'étaient pas les mêmes. Enfin, et surtout, les seuils de détection des HAP étaient jusque 25 fois supérieurs à ceux de l'étude initiale, aboutissant à des seuils de détection au-dessus des résultats initiaux. **Dans ces conditions, la « contre-expertise » ne pouvait que conclure à l'absence des composés détectés.**

La grossièreté de ces erreurs a particulièrement choqué notre équipe, qui a immédiatement publié un communiqué de presse[1]. Mais au final, deux ans après la publication de l'étude initiale, **aucune action significative n'a été engagée pour expliquer, approfondir ou résoudre le problème posé par l'étude initiale.**

Les auteurs de cette dernière affirment pourtant que la présence des composés toxiques dans les produits analysés est très problématique, du fait de leur non-déclaration d'un point de vue légal, et du fait du rôle de catalyseur de toxicité que ces composés ont même à de faibles concentrations, d'un point de vue scientifique. A défaut de meilleur indicateur, ils comparent les valeurs de concentration retrouvées aux niveaux tolérés dans l'eau potable, et constatent qu'elles peuvent être jusqu'à plusieurs milliers de fois supérieures à ces dernières. Si un pesticide n'a pas vocation à être bu, **cette présence à des concentrations aussi importantes interroge, d'autant plus si les composés en question n'ont pas été déclarés.**

[1] https://secretstoxiques.fr/2022/07/11/un-rapport-bidon-de-lanses-et-de-la-dgccrf-sur-letude-seralini-jungers/

Cette revue de littérature a pour objectif de répondre à plusieurs questions soulevées par la situation présente :

1. **Quelles sont les exigences règlementaires en matière de déclaration de composition et d'évaluation de toxicité pour les composés chimiques présents dans de faibles concentrations dans les pesticides autorisés ?**
2. **Quelles sont les études ayant quantifié la présence de métaux lourds et de HAP dans des pesticides autorisés**
3. **Les pesticides sont-ils une source identifiée de pollution par les éléments analysés (métaux lourds et hydrocarbures aromatiques polycycliques) ?**
4. **Quels effets sur la santé humaine ont ces polluants et par quels mécanismes agissent-ils ?**
5. **Quels effets sur l'environnement ont ces polluants et par quels mécanismes agissent-ils ?**
6. **Comment expliquer la présence de ces composés dans des pesticides autorisés ?**

Dans le document à venir, il y sera répondu point par point, chaque section apportant une réponse argumentée et documentée à la question soulevée. A l'exception des textes juridiques, les sources mentionnées sont issues de la littérature scientifique, sur la base de recherches Google Scholar et EBSCOhost jusque 2018 – cela afin de disposer de la littérature la plus à jour –, puis par approfondissement des bibliographies des articles trouvés par ce moyen. Les articles rendus indisponibles par la présence d'un *paywall* ont été analysés à l'aide de leur *abstract* public, les articles en accessibles ont été intégralement consultés, et certains auteurs ont accepté de transmettre leurs articles par mail. Nous les en remercions ici.

Cette revue a été revue et corrigée par Gérald Jungers. Elle a été faite avec la plus grande rigueur possible dans des délais réduits. Néanmoins, elle amène des éléments clairs et documentés, résumés dans des synthèses point par point en début de chaque partie. Ces éléments nous amènent à formuler les recommandations émises dans la partie précédente. Libre maintenant aux décideurs politiques du Parlement de tirer les conclusions qui s'imposent sur la conduite à adopter, en combinaison avec les outils fournis par notre précédent travail pour le cluster des Verts.

Exigences réglementaires sur les composés présents dans de faibles concentrations dans les pesticides

Points principaux

- **La qualification d'un composé chimique en tant qu'« impureté » au sein d'un produit est défini par le caractère non intentionnel de sa présence.**
- **La définition du caractère acceptable de la toxicité induite par la présence de ces « impuretés » dans le produit est à la discrétion des autorités de sécurité alimentaire, qui n'ont pas spécifié les méthodes utilisées pour cette définition.**
- **La composition en « impuretés » doit être déclarée par le demandeur d'approbation de substance active ou d'autorisation de mise sur le marché. En cas d'autorisation ou d'approbation délivrée sur la base d'une équivalence de produit ou de composés, la teneur en « impuretés » du produit faisant l'objet de cette autorisation ou approbation doit être fournie par le demandeur.**
- **L'effet toxicologique ou écotoxicologique du aux « impuretés » doit être constant sur toutes les entités commercialisées du pesticide autorisé, et doit correspondre à celui défini dans le dossier d'approbation ou d'autorisation.**
- **La divulgation d'informations sur les « impuretés » préoccupantes sur les plans toxicologique, écotoxicologique et environnemental n'est pas considérée par principe comme étant de nature à porter atteinte aux intérêts commerciaux ou à la vie privée.**

Commençons cette revue par un point réglementaire sur les composés concernés, aux concentrations qui nous intéressent. Dans les trois grandes catégories de composants de pesticides reconnues par la règlementation (« substance active », « co-formulants », « impuretés »), les composés contenus dans de faibles concentrations et doivent *a priori* être considérés comme des « impuretés ».

Dans le règlement 1107/2009, qui régit les conditions de mise sur le marché des pesticides dans l'Union Européenne, le terme d'« impureté » est défini comme : « tout composant autre que la substance active pure et/ou variante pure se trouvant dans le matériel technique (y compris les composants provenant du processus de fabrication ou d'une dégradation intervenue en cours de stockage) ». Il s'agit donc d'éléments présents sous forme de traces, dont la présence est accidentelle et inévitable, soit du fait de la manière dont le pesticide est produit, soit du fait de dégradations oxydatives durant le stockage.

L'article 6b du règlement 1107/2009 prévoit que l'approbation d'une substance active peut « être subordonnée à des conditions et restrictions telles que la teneur maximale en certaines impuretés et la nature de celles-ci ». Néanmoins, aucune indication chiffrée sur la teneur maximale en impureté n'est mentionnée dans le règlement. Il faut donc en déduire que cette teneur maximale est à l'appréciation des autorités de sécurité alimentaire.

Si aucune indication chiffrée n'est donnée dans le règlement, l'article 29 établit néanmoins certains principes relatifs au potentiel de toxicité des impuretés :

- L'article 29-b-ii établit qu'en cas de modification du lieu ou du procédé de fabrication des composés chimiques du produit, lesdits composés ne doivent pas avoir « davantage d'effets nocifs […] dus à [leurs] impuretés que s'il[s] avai[en]t été produit[s] selon le procédé de fabrication indiqué dans le dossier étayant l'approbation.
- L'article 29-f établit que que « la nature et la quantité [des] substances actives [du produit], phytoprotecteurs et synergistes et, le cas échéant, les impuretés et coformulants importants sur le plan toxicologique, écotoxicologique ou environnemental [doivent pouvoir] être déterminés à l'aide de méthodes appropriées

Pour qu'un produit soit autorisé, il faut donc que le niveau de toxicité induit par les « impuretés » ne soit pas supérieur à celui démontré dans le dossier étayant l'approbation. Par ailleurs, les « impuretés » doivent pouvoir être identifiées la concentration en « impuretés » doit pouvoir être mesurée à l'aide de méthodes appropriés.

L'article 61-1 établit une obligation de déclaration des « impuretés » par tout demandeur d'approbation lorsqu'il cherche à commercialiser un produit contenant des composés déjà approuvés : « le demandeur potentiel soumet toutes les données nécessaires concernant l'identité et les impuretés de la substance active qu'il propose d'utiliser ».

L'article 63-2 établit que la divulgation de certaines informations contenues dans les dossiers d'approbation et concernant les « impuretés » est par principe considérée comme portant atteinte à la protection des intérêts commerciaux ou de la vie privée et de l'intégrité des personnes concernées. Ces informations sont listées aux points b, c et d dudit article :

- *b) la spécification d'impureté de la substance active, à l'exception des impuretés qui sont considérées comme importantes sur le plan toxicologique, écotoxicologique ou environnemental ;*
- *c) les résultats des lots de fabrication de la substance active comprenant les impuretés ;*
- *d) les méthodes d'analyse des impuretés présentes dans la substance active fabriquée, sauf les méthodes d'analyse des impuretés considérées comme importantes sur le plan toxicologique, écotoxicologique et environnemental ;*

En somme, seule la divulgation d'informations concernant les « impuretés » importantes sur les plans toxicologique, écotoxicologique ou environnemental n'est pas considérée par principe comme une atteinte aux intérêts commerciaux ou à la vie privée.

Enfin, l'annexe II prévoit que le degré minimum de pureté, l'identité et la teneur maximale en « impuretés », ainsi que la teneur en « impuretés » préoccupantes sur les plans toxicologique, écotoxicologique ou environnemental doivent être spécifiées (II-3.4.1). Elle prévoir également que les méthodes de détermination de ces « impuretés » doivent être approuvées (II-3.5.1).

En pratique, les autorités sanitaires n'ont pas spécifié, dans nos échanges, les bases scientifiques permettant de définir les « impuretés » préoccupantes, ainsi que les seuils acceptables de ces composés. La suite de ce document présentera l'état actuel des connaissances sur les effets toxicologiques, écotoxicologiques et environnementaux de ces composés.

Présence de métaux lourds et d'hydrocarbures dans les pesticides

Points principaux

- **A ce jour et à notre connaissance, seules trois études ont quantifié la présence de métaux lourds et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les pesticides commercialisés.**
- **Elles ont retrouvé des quantités faibles mais non négligeables de ces composés toxiques dans la plupart des produits analysés.**
- **Deux agences de sécurité alimentaire (EFSA) ont indiqué que ces composés étaient absents des déclarations des détenteurs des autorisations de mise sur le marché pour 14 de ces produits. Elles ne se sont pas prononcées sur la conformité du reste des produits analysés.**
- **La nature et teneur en métaux et HAP varie entre deux échantillons d'un même produit, ce qui est normalement proscrit par le règlement**
- **Une analyse représentative et indépendante des produits commercialisés en Europe permettrait d'établir définitivement le caractère systématique ou non de cette contamination**
- **Le reste du document compile les connaissances scientifiques sur les composés analysés, en particulier lorsqu'ils sont présents dans ces concentrations dans des produits dispersés dans l'environnement**

Si plusieurs études consultées semblent induire ou constater que des métaux lourds ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques sont présents dans les pesticides commercialisés (Alengebawy et al., 2021; Ambrus et al., 2003; Gimeno-García et al., 1996; Singh et al., 2017), nous n'avons en revanche pu recenser que trois études ayant quantifié la concentration en métaux lourds et hydrocarbures aromatiques polycycliques dans des pesticides commercialisés.

La première d'entre elle date de (Defarge et al., 2018). Elle se focalise sur les métaux lourds et quantifie la présence d'arsenic, de cobalt, de chrome, de nickel et de plomb dans 15 herbicides à base de glyphosate, 5 co-formulants de pesticides à base de glyphosate, 3 herbicides à base d'autres substances que le glyphosate, 6 fongicides et 2 insecticides. Les résultats font état de concentrations allant de quelques parties par milliard à 2000 parties par milliard en fonction des produits et des métaux (Figure 1). Ces concentrations correspondent à des teneurs allant de quelques nanogrammes par kilogramme à 2 microgrammes par kilogramme.

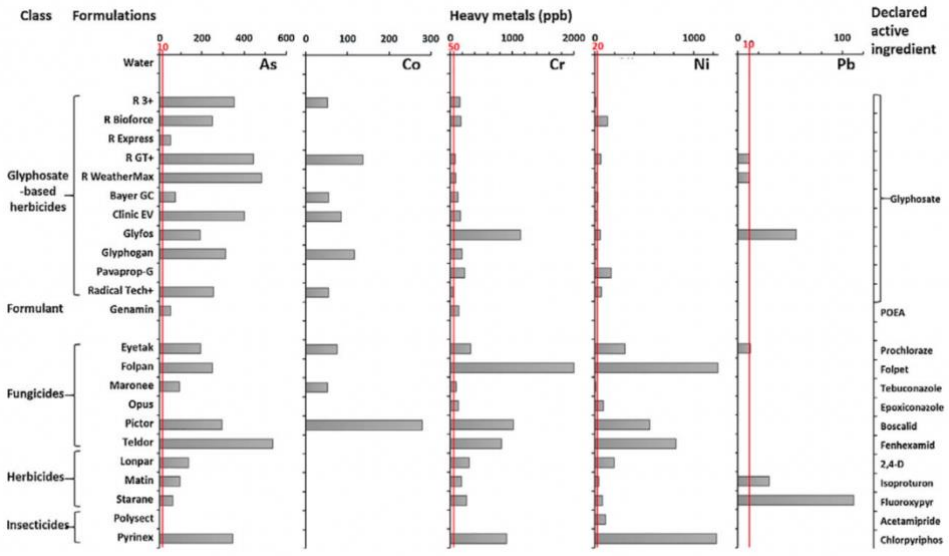


Figure 1 Résultats des analyses de Defarge et al. (2018)

La seconde étude (Seralini & Jungers, 2020) s'est intéressée à la teneur en métaux et en hydrocarbures aromatiques polycycliques de 14 pesticides à base de substances considérées comme suffisamment anodines pour être autorisées à l'usage des jardiniers amateurs : acide acétique, acide pélargonique, acide caprique/caprylique. La concentration a été mesurée pour huit métaux, ainsi que pour l'arsenic, et 16 hydrocarbures aromatiques polycycliques classés prioritaires par *l'Environmental Protection Agency* des Etats-Unis d'Amérique. La concentration en glyphosate et de l'un de ses métabolites a été également mesurée. Les résultats font état de la présence récurrente d'au moins un composé dans la plupart des produits, dans des concentrations allant du microgramme par litre à plusieurs dizaines de miligrammes par litre (Figure 2). La diversité des composés retrouvés est d'autant plus frappante que deux agences de sécurité alimentaire (EFSA et ANSES), ont indiqué que les compositions retrouvées dans cette étude ne correspondaient pas aux déclarations des titulaires de l'autorisation.

Table 4
Minerals, metals, metalloids found in pesticides in mg/L. Arsenic is indicated in Table 6 in µg/L.

Metals mg/L	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	TOTAL A-N
copper	<5	<0.005	6.8	<0.25	<5	<5	<5	<5	<5	<0.25	<0.25	<0.25	<0.5	<0.25	6.8
iron	<5	<5	7.7	<0.5	<5	<5	<5	<5	<5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	7.7
lead	2	<0.01	2	<0,5	1	<0,5	1	<0,5	<10	<0.5	<5	<0.5	<0.5	<0.5	6.00
nickel	<5	<0.005	<5	<5	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<5	13.82	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	13.82
silicon	12.1	11	8.8	<2.5	<2.5	7	6.8	36	6.9	<5	<5	<2.5	<2.5	5.35	93.95
silver	<5	<0.01	1	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	1.00
titanium	<5	<0.005	7.8	<0.25	<5	<5	<5	<5	<5	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	7.8
zinc	<5	<5	4.9	<0.5	<5	<1	<5	<5	<5	<0.5	<0.5	<1	<1	<0.5	4.9
Total	14,1	11	39	<5	1	7	7.8	36	6.9	13.82	<5	<2.5	<2.5	5.35	141.97

Table 5
PAHs found in pesticides in µg/L.

	PAH µg/L	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Total A-N
x	Acenaphthene	<5	<5	88	<2	79.5	<10	<2	<5	nm	nm	nm	<10	<10	3	170.5
x	Acenaphthylene	<5	<5	<15	<2	210	<10	<2	<5	<2	<2	10	<10	<10	<3	220
x	Anthracene	2.9	<5	20	<2	26.5	<10	<2	<5	<2	6	11	<10	<10	<3	66.4
x	benzo(A)anthracene	<5	<5	<15	2.5	37	11	4	<5	<2	11	67	<10	<10	<3	132.5
	dibenzo (A,H)anthracene	<5	<5	<15	<2	33	<10	<2	<5	<2	<2	<10	<10	<10	<3	33
x	benzo(A)pyrene	6.4	<5	<15	2.3	30.5	<10	<2	<5	<2	<2	17	<10	<10	<3	56.2
x	benzo(B)fluoranthene	<5	<5	<15	9.3	24.5	<10	6	<5	<2	16	22	<10	<10	<3	77.8
x	benzo (G,H,I)perylene	<5	<5	<15	<2	29.5	<10	<2	<5	<2	<2	12	<10	<10	<3	41.5
x	benzo(k)fluoranthene	<5	<5	<15	<2	<15	<10	<2	<5	<2	9.1	<10	<10	<10	<3	9.1
x	Chrysene	5.6	<5	<15	9.6	279.5	10	4.7	<5	<2	11	28	<10	<10	<3	348.4
x	Fluoranthene	11	7.1	<15	14	38	20	5.5	<5	8.9	3.8	55	<10	<10	<3	163.3
x	Fluorene	2.2	5	660	3.3	1127	<10	3.3	<5	12	21	2100	<10	<10	<3	3933.8
x	indeno (1,2,3-C,D)pyrene	<5	<5	<15	<2	39.5	<10	<2	<5	<2	<2	11	<10	<10	<3	50.5
	Naphthalene	2.1	<5	24	<2	230.5	<10	<2	25	<2	<2	<10	<10	<10	69	350.6
x	Phenanthrene	16	10	76	30	62	26	5.3	8.4	16	49	71	<10	<10	6	375.7
	Pyrene	8.7	6	<15	4	33	17	2.9	<5	6.1	<2	26	<10	<10	<3	103.7
	Total PAH	54.9	28.1	868	75	2280	84	31.7	33.4	43	126.9	2430	<10	<10	78	6133

Table 6
Summary of main compounds and comparisons in pesticides. nm: not measured. For As, the norm M0-309 was also applied.

Table:Main compounds						
Samples	Declared actives principles	Metals mg/L	Arsenic µg/L	PAH µg/L	Glyphosate + AMPA µg/l	Salts mg/L
A	Acetic	14.1	6.33	54.9	<50	265.8
B	Acid	11	<5	28.1	nm	190
C		39	16.69	868	<500	482.15
D		<5	<5	75	<50	497
E		1	7.21	2280	<500	176.35
F	Pelargonic	7	<5	84	nm	125.25
G	Acid	7.8	20.9	31.7	nm	464.6
H		36	16.3	33.4	nm	19
I		6.9	6.68	43	nm	361.25
J		13.82	<5	126.9	<50	91.95
K		<5	<5	2430	<500	163.75
L	capric and	<2.5	5.13	<10	86	<5
M	caprylic acids	<2.5	<5	<10	1850	<5
N	benzalkonium chloride	5.35	<5	78	<500	161

Figure 2 Résultats des analyses de Seralini et Jungers (2020)

Enfin, la dernière étude (Jungers et al., 2022) compile les résultats de la seconde en y adjoignant l'analyse de la teneur en hydrocarbures aromatiques polycycliques pour 9 pesticides produits avant 2015. Les résultats établissent des teneurs allant du microgramme au milligramme par litre (Figure 3).

SAMPLE	HERBICIDE NAME	MADE DATE
O	Domodev	<2008
P	Burren	1985
Q	Roundup 6H	<2000
R	KB desherbant liquide	<2010
S	Cora desherbant gazon	<2000
T	Round up express	<2010
U	Burren	<2010
V	STARANE 200	<2010
W	Likid allees	<2015

COMPOUNDS/ ABBREVIATIONS	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
Naphthalene NAPH	<22	42.3	<4.4	<22	<2.2	<2.2	<2.2	<2.2	<22
Acenaphtylene ACY	653.4	88.8	131.1	<36.5	15.3	<3.7	<3.7	54.9	30.8
Acenaphthene ACE	<31	<6.2	<6.2	<31	<3.1	<3.1	7.5	<3.1	<31
Fluorene FLUO	197	25.2	<6.8	<34	11.7	<3.4	50.6	2.2	179.4
Anthracene ANT	91.1	16.5	4.9	<35.5	7.2	8.8	10.5	883.3	34.2
Phenanthrene PHEN	1046.7	238.9	109.6	265.8	71.1	31.9	240	8.5	216.7
Fluoranthene FLT	828.8	46.1	157	<23.5	50.7	53.9	95.6	18.9	442.4
Pyrene PYR	111.6	18.1	17.8	<34	411.5	<3.4	6.2	0.6	<34
Chrysene CHRYS	<81	<16.2	<16.2	<81	<8.1	<8.1	<8.1	<8.1	<81
Benz[a] Anthracene B[a]ANT	<88	<17.6	<17.6	<88	<8.8	<8.8	<8.8	<8.8	<88
Benzo[b] Fluoranthene B(b)FLT	97.9	5.5	4.3	<133	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	97.6
Benzo[k] Fluoranthene B(k)FLT	<1540	6.6	<30.8	<154	<15.4	<15.4	<15.4	<15.4	91.4
Benzo[a]pyrene B(a)PYR	<409	<81.8	<81.8	<409	<40.9	<40.9	<40.9	<40.9	<409
Benzo[g,h,i] Perylene B(ghi)PER	<1500	<300	<300	<1500	<150	<150	<150	<150	<1500
Indeno[1,2,3-cd] Pyrene InPYR	<1800	<360	<360	<1800	<1800	<180	<180	<180	<1800
Dibenz[a,h] Anthracene DB[ah]ANT	<1800	<360	<360	<1800	<180	<180	<180	<180	<1800
TOTAL PAHS	**3026.5**	**488.0**	**424.7**	**265.8**	**567.5**	**94.6**	**410.4**	**968.4**	**1092.5**

Figure 3 Résultats des analyses de Jungers et al. (2022), en µg/L

Certes, ces trois études portent sur une quantité limitée d'échantillons. Néanmoins, l'aspect systématique de la présence de métaux lourds et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques dans ces analyses doit alerter, et la probabilité que les auteurs de ces études aient joué de malchance en tombant par hasard sur les seuls lots problématiques est très faible. Par ailleurs, les déclarations des agences de sécurité alimentaire sur l'absence de déclaration de la présence de ces composés est un élément d'alerte supplémentaire, révélant un manquement des détenteurs d'autorisation ou d'approbation à leurs obligations réglementaires. Il y a donc une probabilité significative pour que la présence de ces composés soit systématique dans les pesticides actuellement commercialisés, à destination des particuliers comme des professionnels.

Ajoutons par ailleurs que pour ces trois études, dès lors que plusieurs échantillons d'un même produit étaient analysés, les résultats sur la nature et la teneur en métaux lourds et hydrocarbures varie significativement, ce qui va potentiellement à l'encontre de l'exigence exprimée à l'article 29-b-ii du règlement 1107-2009.

Ces trois études soulèvent deux interrogations cruciales de santé publique et de protection de l'environnement :

- La présence de ces composés non déclarés est-elle systématique dans les pesticides actuellement autorisés ?
- Leur présence a-t-elle des effets néfastes inacceptables sur la santé humaine ou les organismes vivants en général ?

Il n'est possible de répondre à la première question qu'en effectuant l'analyse indépendante d'un échantillon représentatif des produits commercialisés en Europe. Concernant les effets néfastes inacceptables, il est largement démontré – notamment via les travaux d'expertises collectives rendus en 2013, 2021 et 2022 par l'Inserm et l'Inrae-Ifremer (INRAE-Ifremer, 2022; INSERM, 2013, 2021) – que des effets de ce type existent et que par conséquent le règlement 1107/2009 souffre de défauts d'application – un constat notamment fait par la Cour de Justice de l'Union Européenne[2]. En revanche, les éléments responsables, au sein des produits, de ces effets néfastes, restent encore à identifier.

Les parties suivantes auront donc pour objet d'identifier dans la littérature scientifique existante les connaissances portant sur les effets des métaux lourds et hydrocarbures identifiés sur la santé humaine et sur l'environnement, afin de pouvoir évaluer de la pertinence d'effectuer la vérification de la conformité de la composition d'un échantillon représentatif des produits commercialisés sur le sol européen.

2 *https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf;jsessionid=9329A18F09ADC0F03265C92CF86ADBCB?text=&docid=218463&pageIndex=0&doclang=fr&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=1553096*

Les sources de la pollution aux métaux lourds et HAP, et les pesticides comme une source à suspecter

Points principaux

- **HAP et métaux lourds sont des polluants omniprésents dans l'environnement. Ils s'accumulent dans les organismes et les écosystèmes.**
- **La majorité des émissions résulte des activités humaines, en particulier de combustions variées.**
- **Leurs sources sont très nombreuses, la principale responsable identifiée à ce jour provenant de la pollution atmosphérique.**
- **Néanmoins, l'ingestion via l'alimentation constitue la première source de contamination à ces composés pour la plupart des êtres humains**
- **L'origine des HAP et des métaux lourds présents dans l'alimentation est floue.**
- **Le rôle des pesticides dans cette pollution est peu connu, notamment parce que l'on ne connait pas la composition des produits.**
- **La découverte de métaux lourds et de HAP dans de nombreux pesticides pose fortement la question de la mesure de la contribution des pesticides à cette pollution environnementale.**

En étant épandus sur les espaces de culture agricole, les produits contenant métaux lourds et hydrocarbures aromatiques polycycliques peuvent se retrouver dans les plantes aspergées, dans les sols et par migration dans les nappes phréatiques. Par ruissellement, elles peuvent aussi contaminer les cours d'eau, et entrer dans le cycle de l'eau, ce qui permet à ces polluants de se retrouver à ce jour jusqu'au régions polaires. Par exemple, la présence de HAP est reportée dans les organismes d'oiseaux et de mammifères dans les régions polaires, ce qui pose un problème pour les populations inuites locales qui intègrent ces animaux dans leur régime alimentaire (WHO, 2021). Quelles sont les principales sources identifiées de pollution aux métaux lourds et aux HAP ?

Les HAP se forment lors de combustions incomplètes de charbon, de pétrole ou de bois (Pardo et al., 2020). Les sources connues d'émissions de HAP peuvent être d'origine humaine ou le fruit de phénomènes naturels. Les feux de forêt ou les éruptions volcaniques, par exemple, émettent des HAP. Les émissions humaines dans l'environnement sont très diverses : activités industrielles, combustion de carburants, activités industrielles et agricoles, accidents… (Abdel-Shafy & Mansour, 2016; Manzetti, 2013). Les HAP sont omniprésents dans l'environnement (Phillips, 1999), et les émissions humaines représentent la très large majorité des émissions mondiales (WHO, 2021), les émissions naturelles ne représentant qu'une part marginale (Mallah et al., 2022).

Les deux sources majeures d'exposition des êtres humains aux HAP sont l'inhalation et le régime alimentaire. Pour ce qui est des concentrations dans l'air, celles-ci tendent à être plus importantes près des zones les plus peuplées (WHO, 2021; Zhao et al., 2017) où s'accumulent les émissions de particules fines (Lioy et al., 1988; Pardo et al., 2020). Les niveaux d'exposition peuvent dépendre de critères sociaux : aux Etats-Unis, les populations les plus pauvres tendent à être exposées (Perera et al., 2005). La fumée de cigarette est également, pour les fumeurs, une source majeure d'exposition (Kim et al., 2013). Certaines professions impliquent une forte exposition aux HAP par des voies aériennes (Kuang et al., 2022; WHO, 2021). Pour les non-fumeurs ou les personnes n'occupant pas une profession fortement exposée, la voie majoritaire d'exposition est le régime alimentaire (Butler et al., 1993; Kim et al., 2013; Qin et al., 2020; Sampaio et al., 2021; WHO, 2021) bien que certains auteurs précisent que

dans certains cas la voie aérienne peut être la principale source d'exposition, en particulier dans des environnements à forte pollution atmosphérique (WHO, 2021; Yu et al., 2015).

Cette contamination par ingestion s'explique par la présence de HAP dans la nourriture, qui a une origine environnementale et s'explique également par certaines méthodes de cuisson ou de préparation des aliments (WHO, 2021), lorsqu'on les grille, les fume, les toaste ou les frit (Phillips, 1999; Sampaio et al., 2021). Les légumes et les céréales restent toutefois la principale source de contamination aux HAP (Phillips, 1999). La contamination environnementale est celle qui va le plus nous intéresser dans le cadre de l'analyse des métaux lourds et hydrocarbures contenus dans les pesticides.

Pour l'heure, puisque la nature et la quantité de ces composés dans les pesticides est inconnue, la source majeure identifiée de contamination environnementale de nourriture aux HAP est peu claire. On sait en revanche comment les êtres humains se contaminent par l'alimentation : il peut y avoir absorption via un dépôt direct sur certains végétaux, un transfert aux plantes suite à une contamination du sol, ou un transfert aux espèces marines suite à une contamination de l'eau (Abdel-Shafy & Mansour, 2016; Ali et al., 2019; Carrasco Navarro et al., 2013; Kim et al., 2013; Maliszewska-Kordybach et al., 2010; Sampaio et al., 2021; WHO, 2021). Il en résulte des concentrations dans les aliments qui outrepassent souvent des seuils considérés comme acceptables (Ali et al., 2019; Sampaio et al., 2021; WHO, 2021). La concentration de HAP dans les sols est plusieurs fois supérieure à celle contenue dans l'air (WHO, 2021), notamment du fait de leur capacité à s'accumuler dans les sols et les organismes, car ils ont une demi-vie importante et tendent à former des métabolites toxiques au fur et à mesure de leur dégradation (Manzetti, 2013).

Les travaux ayant détecté des HAP dans des pesticides commercialisés posent la question de leur contribution à la contamination humaine et environnementale. Dans une étude récente (Seralini et al., 2022), 35 échantillons de nourriture (biologique ou non) ont été analysés pour la présence – entre autres – de HAP. Si peu de produits contenaient des substances déclarées comme substances actives dans les pesticides au-delà d'un seuil réglementaire de 10 µg/kg, les chercheurs ont retrouvé 6,5 fois plus de HAP dans les produits non issus de l'agriculture biologique, ceux-ci pouvant provenir d'une exposition atmosphérique plus forte mais également des pesticides utilisés dans l'agriculture agrochimique, d'autant que les plus fortes concentrations de HAP ont été relevés sur des échantillons contenant également les traces de plusieurs pesticides sous le seuil règlementaire.

Cette étude contrôle également pour le rôle des processus de cuisson, et notamment du fumage. Bien que les techniques soient les mêmes pour les aliments bio que pour les non-bio, le niveau moyen de HAP était 4,2 fois supérieurs dans les aliments non-bio. L'ensemble des HAP détectés ne peut donc pas uniquement venir du fumage.

Cette étude a également détecté des métaux lourds dans les aliments étudiés. Ces métaux peuvent être issus de pollutions accidentelles ou industrielles (Ali et al., 2019), ou issus du transport – comme pour les HAP – (Al-Asadi et al., 2019; Q. Y. Chen et al., 2019) et à la marge, de phénomènes naturels (Ali et al., 2019). Ils créent des problèmes de pollution un peu partout dans le monde (Fu & Xi, 2020; Pratush et al., 2018). Dans le cas des métaux, le rôle des épandages agricoles est identifié et bien documenté, le rôle des fertilisants étant toutefois mieux connu que celui des pesticides (Alengebawy et al., 2021; Ali et al., 2019; Ambrus et al., 2003; Gimeno-García et al., 1996; Sanghi & Sasi, 2001; Semu & Singh, 1995). Les métaux lourds s'accumulent dans le sol de la même manière que les HAP (Ali et al., 2019; Sanghi & Sasi, 2001), ainsi que dans les espaces marins, amenant à l'intoxication des êtres humain via la consommation d'espèces contaminées (Behera et al., 2018; El Morsy et al., 2013). Ils résistent à la dégradation environnementale (Singh et al., 2017) et migrent entre le sol et différentes espèces (Ali et al., 2019). On estime à environ 200 millions le nombre de personnes exposées à des niveaux problématiques d'arsenic (Q. Y. Chen et al., 2019).

On peut donc constater que si la principale source de pollution aux métaux lourds et aux HAP identifiée est la pollution atmosphérique, la mesure de la contribution des produits de l'agrochimie (fertilisants et pesticides) est une question en suspens. Cela se comprend bien puisque la composition réelle des produits est inconnue de la communauté scientifique qui réalise ces travaux. Il lui est donc impossible de réaliser en pratique cette mesure, et en l'absence d'information sur la présence de ces polluants dans les produits de l'agrochimie, la question n'est même pas soulevée. Les travaux décrits dans la partie précédente, ayant quantifié la présence de HAP et de métaux lourds dans de nombreux pesticides,

soulèvent cette question. Elles la soulèvent d'autant plus que des travaux montrent que l'alimentation est connue pour être l'une des deux principales sources de contamination aux HAP, et que certains travaux montrent que les aliments non biologiques contiennent plus de HAP que les aliments biologiques. La question de la contribution des épandages de pesticides et de fertilisants à la pollution environnementale aux métaux lourds et HAP mérite donc d'être approfondie.

Toxicologie humaine des métaux lourds, des HAP, et de leur combinaison avec d'autres substances

Points principaux

- **Certains métaux sont essentiels et nécessaires au fonctionnement des organismes vivants. Certains métaux sont non-essentiels et toxiques y compris à faible dose. Les métaux essentiels deviennent toxiques à trop forte dose**
- **Les HAP sont néfastes au fonctionnement des organismes vivants, certains d'entre eux sont cancérigènes. 16 HAP sont définis comme « prioritaires » par l'agence américaine de protection de l'environnement.**
- **Les HAP agissent sur la perméabilité des cellules et permettent à des substances toxiques de pénétrer plus facilement. Les métaux toxiques produisent du stress oxydatif.**
- **La toxicité de plusieurs métaux dans un mélange peut être supérieure, égale ou inférieure à la toxicité individuelle de chaque métal. La toxicité de plusieurs HAP dans un mélange peut être égale ou supérieure à la toxicité individuelle de chaque HAP**
- **Plusieurs études simulant une exposition réaliste à divers polluants montrent que des effets néfastes se manifestent même si les polluants sont présents à des concentrations sous les doses considérées comme sans effet néfaste observable, lorsque l'on considère le polluant seul.**

Une fois les sources de cette pollution identifiées et la question de la contribution des pesticides et autres produits agrochimiques posée, il reste à déterminer la mesure du risque toxicologique, écotoxicologique et environnemental posé par cette contribution. Cette partie et la suivante ont pour objet de traiter cette question, en effectuant une revue des connaissances sur les effets individuels de chacune de ces deux familles de polluants que constituent les métaux lourds et les HAP, et sur les effets qu'ils présentent en combinaison entre eux ou avec d'autres molécules. Cette partie présente les effets sur la santé humaine, la suivante se focalisera sur les effets écotoxiques.

Effets individuels métaux et HAP

Sur le principe, les métaux se distinguent en deux familles : essentiels et non essentiels. Les métaux essentiels, comme le fer, le magnésium, le cuivre et le zinc, sont nécessaires au bon fonctionnement des organismes vivants. Ils doivent néanmoins être absorbés dans des quantités précises, leurs excès ayant des effets toxiques. Les métaux non essentiels, comme le cadmium, le plomb, le mercure et l'arsenic, sont toxiques y compris à de faibles concentrations pour les plantes, les animaux et les humains. Ils perturbent le fonctionnement des organes et peuvent mener l'organisme à la mort (Ali et al., 2019; Das et al., 2019).

La toxicité et/ou les effets de perturbation endocrinienne de l'arsenic, du chrome, du plomb, du nickel et du cobalt sont largement documentés (Banu et al., 2017; Behl et al., 2015; Ferrario et al., 2016; Forgacs et al., 2012; Hemminki et al., 1980, 1983; Kapaj et al., 2006; Kong et al., 2014; Quansah & Jaakkola, 2009; Roychoudhury et al., 2014; Sivakumar et al., 2014; Wani et al., 2015; Yang et al., 2013). L'exposition humaine par contamination de la chaîne alimentaire est un sérieux problème de santé publique. Certains exemples d'empoisonnement collectif sont restés tristement célèbres, comme la maladie de Minamata et la maladie *Itai-Itai* au Japon, respectivement causés par la consommation de poisson contaminé au mercure et de riz contaminé au cadmium (Ali et al., 2019). Ces deux exemples

illustrent le danger posé par le transfert trophique des métaux lourds, ceux-ci migrant d'organisme en organismes via la chaîne alimentaire (Mishra et al., 2019).

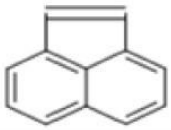
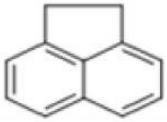
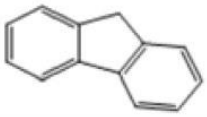
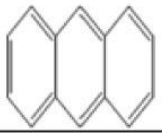
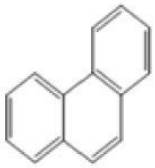
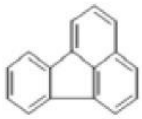
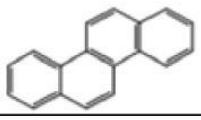
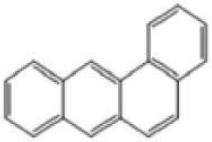
Des centaines de millions d'êtres humains sont affectés par une exposition chronique aux métaux (Q. Y. Chen et al., 2019; Fu & Xi, 2020). De très nombreuses études réalisées aux niveaux moléculaire, systémique et épidémiologique démontrent que cette exposition est associée à des risques de nombreuses maladies, incluant des cancers. L'exposition chronique à l'arsenic, par exemple, est corrélée aux risques de cancer du poumon, du foie, de la vessie, des reins, de la peau, des maladies cardiovasculaires, des atteintes au système nerveux, et de diabète (Q. Y. Chen et al., 2019; Chowdhury et al., 2018).

Les métaux non-essentiels, du fait de leur similarité avec les métaux essentiels, peuvent prendre la place des métaux essentiels et ainsi être absorbés par le corps dans les bronches ou le système gastro-intestinal. Ce faisant, ils perturbent des procédés biologiques impliquant des métaux essentiels à l'intérieur comme à l'extérieur des cellules. Ils peuvent ainsi perturber le métabolisme du corps et produire des dérivés réactifs de l'oxygène ayant la capacité d'attaquer les cellules ou de perturber la reproduction de l'ADN, ce qui a pour conséquence de créer du stress oxydatif et d'augmenter le risque de cancers (Ali et al., 2019; Q. Y. Chen et al., 2019; Das et al., 2019; Fu & Xi, 2020; Gauthier et al., 2014). Les processus cellulaires perturbés par les métaux lourds sont la croissance, la prolifération, la différentiation, la réparation, et l'apoptose (mort cellulaire programmée) (Balali-Mood et al., 2021). Les nanoparticules de métaux, c'est-à-dire les particules dont la taille varie de 1 à 100 nanomètres, ont également la capacité de provoquer la production de ces dérivés réactifs de l'oxygène (Sengul & Asmatulu, 2020). Les métaux ont également un rôle dans le déclenchement et la progression de la maladie d'Alzheimer (Huat et al., 2019).

L'action oxydative des métaux peut donc avoir des effets aigus ou chroniques, provoquant des empoisonnements brutaux pouvant mener à la mort dans le cas de l'ingestion de fortes doses, ou des maladies plus longues à développer comme des cancers, des problèmes cardiovasculaires, ou des maladies nerveuses. Si les doses d'empoisonnement aigus sont facilement déterminables et connues, les seuils de déclenchement des mécanismes d'action sur le long terme sont encore mal connus dans le détail. On sait néanmoins que les métaux forment des liaisons stables avec les composés du corps et tendent par conséquent à s'accumuler dans les organismes. Une exposition récurrente à des doses faibles peut donc induire l'accumulation de quantités de métaux qui finissent par atteindre des seuils problématiques pour le fonctionnement du corps, provoquant ainsi des maladies.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) constituent une famille de molécules rassemblant plusieurs milliers de membres. Ce qui les définit est d'être composés de cycles de six atomes de carbone, appelés cycles benzéniques, qui sont liés dans une chaine continue d'atomes de carbones. La structure de ces molécules les rend très réactives avec d'autres éléments.

Cette réactivité est à l'origine de leurs effets toxiques. L'Agence de Protection Environnementale des Etats-Unis d'Amérique a défini une liste de seize HAP « prioritaires », qui sont ceux qui présentent les plus grands risques pour la santé (Figure 4). Ces seize HAP sont ceux dont la présence dans les pesticides a été mesurée par Seralini et Jungers (2020) et (Jungers et al., 2022). Le benzo(a)pyrène est par ailleurs historiquement connu pour avoir été la première substance chimique à avoir été déclarée cancérigène (Abdel-Shafy & Mansour, 2016).

Compounds/ *Abbreviations*	Chemical Structure
Naphthalene *NAPH*	
Acenaphtylene *ACY*	
Acenaphthene *ACE*	
Fluorene *FLUO*	
Anthracene *ANT*	
Phenanthrene *PHEN*	
Fluoranthene *FLT*	
Pyrene *PYR*	
Chrysene *CHRYS*	
Benz[*a*] Anthracene *B[a]ANT*	

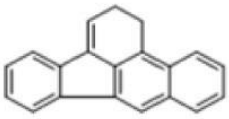
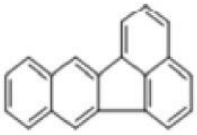
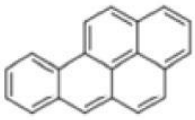
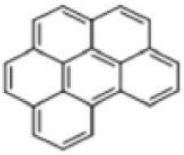
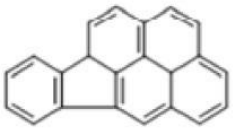
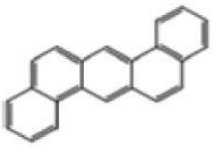
Compounds/ *Abbreviations*	Chemical Structure
Benzo[*b*] Fluoranthene *B[b]FLT*	
Benzo[*k*] Fluoranthene *B(k)FLT*	
Benzo[*a*]pyrene *B[a]PYR*	
Benzo[*g,h,i*] Perylene *B(ghi)PER*	
Indeno[1,2,3-*cd*] Pyrene *InPYR*	
Dibenz[*a,h*] Anthracene *DB[ah]ANT*	

Figure 4 Nom et structure moléculaire des 16 HAP désignés comme prioritaires par l'Environmental Protection Agency (USA)

L'Organisation Mondiale de la Santé a établi dans un rapport (WHO, 2021) la liste des pathologies pouvant être provoquées par ces molécules. Cette longue liste peut se regrouper en quatre types d'affections : cancers, maladies respiratoires, maladies cardiovasculaires, problèmes du développement neuronal chez les enfants. Le rapport indique qu'une exposition chronique, y compris à de faibles doses, cause des dommages importants et durables aux organismes, provoquant cancers, infertilité, neurotoxicité pour l'humain et la vie sauvage.

Lee (2017) a par exemple montré que l'exposition de long terme aux HAP est un facteur de risque pour le cancer du sein. Cette exposition de long terme peut également provoquer des cancers de la peau, des poumons, du pancréas, de l'œsophage, de la vessie et du colon (Mallah et al., 2022), notamment par l'intermédiaire de la production de dérivés réactifs de l'oxygène (Pardo et al., 2020). Outre les cancers, l'exposition chronique aux HAP peut provoquer une moindre performance du système immunitaire, des cataractes, des dommages aux reins et au foie (comme la jaunisse), des problèmes respiratoires, des symptomes asthmatiques. Un contact répété avec la peau implique des rougeurs et une inflammation (Abdel-Shafy & Mansour, 2016; Kim et al., 2013). La revue de Mardani (2022) confirme le lien entre exposition orale aux HAP et cancers, troubles du développement, nerveux, du système immunitaire, du système endocrinien, de la reproduction, hépatiques et cardiaques.

Les effets néfastes au développement de l'enfant d'une exposition chronique aux seize HAP sont clairement démontrés. Perera et al. (1998) ont montré que les nouveaux-nés présentant les taux les plus élevés de contamination étaient significativement plus petits, moins lourds, et avaient une circonférence crânienne inférieure aux nouveaux-nés présentant des taux de contamination plus bas. Ces effets s'expliquent par le fait que les HAP se transmettent de la mère au fœtus lorsque cette dernière est exposée, les nourrissons étant par ailleurs plus sensibles aux effets d'une exposition (Perera et al., 1999). L'exposition pendant la grossesse peut provoquer un faible poids à la naissance, des naissances prématurées, et des malformations cardiaques. Une forte exposition prénatale aux HAP est également associée avec un moindre quotient intellectuel à trois ans, des problèmes de comportement plus important à six et huit ans, et l'asthme infantile (Abdel-Shafy & Mansour, 2016). Zhang et al. (2016) a par ailleurs montré les HAP présents dans l'environnement ont la capacité de perturber le fonctionnement des systèmes endocriniens humains et animaux, en particulier via les œstrogènes, même s'il ajoute que les effets exacts sont encore mal compris.

Les effets neurotoxiques d'une exposition environnementale aux HAP sont encore en cours d'étude. Si Kuang et al. (2022) ont abouti à la conclusion que l'exposition de mères souris en gestation puis de leur progéniture à des doses de 0.5, 18.75, 50, 1875 µg/kg/jour jusqu'au soixantième jour de leur vie n'ont pas d'effet sur le développement comportemental, cérébral et cognitif des souris, les études épidémiologiques de Perera et al. (2005, 2006) avaient suggéré que les enfants de certaines populations particulièrement exposées aux HAP avaient un risque plus grand de problèmes à la naissance et de problèmes de développement cognitif à 3 ans, avec des implications sur les performances scolaires.

La pollution des milieux marins par les HAP est également un sujet majeur de santé publique. Qin (2020) montre que bien que les transferts de HAP entre espèces au long de la chaîne alimentaire diluent la concentration en ces derniers, l'exposition aux HAP via la consommation de produits marins augmente significativement le risque de cancer. Mardani (2022) estime, après avoir effectué une revue des relevés de contamination dans le monde, que les fruits de mer récoltés dans 40% des zones étudiées font porter un risque sanitaire aux consommateurs.

Les HAP sont très solubles dans les graisses, et sont donc facilement absorbés par les intestins des mammifères. Ils sont ensuite distribués dans le corps avec une tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux (Abdel-Shafy & Mansour, 2016). Ils influencent la porosité des membranes cellulaires, perturbant le transfert d'éléments entre l'intérieur et l'extérieur des cellules (Abdel-Shafy & Mansour, 2016; Gauthier et al., 2014). Ils sont oxydés à l'intérieur du corps en métabolites produisant du stress oxydatif (Burchiel & Luster, 2001), et ils saturent d'informations les systèmes endocriniens et nerveux (Pardo et al., 2020; Seralini & Jungers, 2021).

Effets combinés métaux et HAP

Les métaux et les HAP ont donc chacun leur manière spécifique d'interagir avec les organismes vivants. Mais dans l'environnement, les êtres vivants sont exposés simultanément à plusieurs composés à la fois, différents métaux essentiels ou non essentiels et différents hydrocarbures aromatiques polycycliques. Dès lors qu'ils sont présents en même temps au sein d'un organisme, ils peuvent avoir des effets cumulés ou synergiques. Leurs effets peuvent soit simplement s'additionner, les effets de l'un peuvent démultiplier les effets de l'autres, ou au contraire les inhiber. Dans cette partie, nous passons en revue les travaux concernant spécifiquement les effets de la combinaison de métaux lourds, de HAP, et d'autres substances.

Dans un éditorial de 2018, la revue *Toxicology Reports* affirme qu'« il n'y a aucune raison de croire aujourd'hui que les limites d'exposition sur les stimuli potentiellement toxiques qui ont été fixés par les agences règlementaires sont complètement protectrices contre des effets néfastes pour la santé dans tous les scénarios d'exposition réelle » (Kostoff et al., 2018). L'article donne neuf exemples d'études expérimentales ayant montré une toxicité plus importante de mélanges de composés par rapport à la toxicité des composés individuels, cela également lorsque ces composés sont présents dans de très petites quantités. Il mentionne par exemple une étude ayant conclu que les mélanges de nanoparticules d'or et de surfactants largement utilisés étaient toxiques là où la toxicité des composants individuels était bénigne (Ginzburg et al., 2018). Un autre exemple s'est intéressé à la toxicité combinée, sur des vers de terre, de cinq insecticides, deux herbicides, et de cadmium. Ce dernier montre que plus le mélange est complexe – plus il contient de composés différents – plus les effets synergiques sont importants. Les auteurs avertissent sur les implications en termes de toxicité environnementale (C. Chen et al., 2015)

Abdel-Shafy and Mansour (2016) expliquent que les mélanges de HAP sont cancérigènes pour l'humain, tout comme les produits contenant des HAP. Ils ajoutent que le type de pathologie est lié au type d'exposition, puisque des animaux exposés à plusieurs HAP pendant de longues périodes ont développé des cancers du poumon s'ils étaient exposés par inhalation, des cancers de l'estomac s'ils étaient exposés par ingestion, et des cancers de la peau s'ils étaient exposés par contact dermal.

Gauthier et al. (2014) expliquent que les effets synergiques des mélanges de HAP et de métaux sont expliqués par plusieurs mécanismes. Les HAP ont des effets délétères sur l'intégrité des membranes cellulaires et les rendent perméables aux métaux. Ces métaux peuvent se combiner avec les HAP pour former de nouvelles substances aux effets potentiellement néfastes. Les HAP tendent à inhiber la détoxification des métaux, et vice-versa. Enfin, certaines combinaisons de métaux et de HAP produisent leurs dérivés réactifs de l'oxygène spécifiques (Zeng et al., 2022).

Les métaux lourds et les HAP interagissent également avec les molécules déclarées comme substances actives dans les pesticides, comme cela est montré pour le glyphosate(Madsen et al., 1978; Papaioannou et al., 2021; Subramaniam & Hoggard, 1988). Simasotchi et al. (2021) ont montré par ailleurs montrant que l'intégrité du placenta humain est altérée par les formulations de pesticides à base de glyphosate, mais pas par le glyphosate seul. Les auteurs de cette dernière étude avancent que les métaux lourds et les HAP pourraient être un facteur explicatif de l'effet spécifique des formaulations. Les substances actives déclarées de pesticides ne sont par ailleurs pas les seules molécules avec lesquelles les métaux lourds interagissent, Papaioannou (2021) montrant par exemple que c'est le cas des phtalates, ou Balali-Mood (2021) montrant que c'est le cas de certaines cellules du sang et de certaines protéines. Singh et al. (2017) ont réalisé une synthèse des interactions connues entre métaux lourds et pesticides (Figure 5), en insistant sur la nécessité de mieux comprendre comment les métaux lourds et les substances actives déclarées influencent leur toxicité mutuelle.

TABLE 1 | Synergistic effects of heavy metals and pesticides.

S. No.	Synergistic exposure	References	Effect
1	Cadmium and Ethanol	Flora and Tandon, 1987	Elevation of nrepinephirine in hypothalamus and mid brain
2	Cadmium and Dimethoate	Institóris et al., 1999, 2001b	Affects relative body weight gain and relative liver weight
3	Lead and Dimethoate	Institóris et al., 1999, 2001b	Affects relative body weight gain, relative liver weight, relative thymus weight and the MCV (mean carpuscular volume) value
4	Cadmium and Propoxur	Institóris et al., 2002	Alter immuno and neurotoxicological function.
5	Cadmium and Diazi on	Creasy, 2001; Adamkovicova et al., 2014	Notable loss of spermatogenic element, disorganization and seminiferous epithelium and lacking maturation of germs cells
6	Mercury and Dimethoate	Institóris et al., 2001b	Alteration in body weight gain, relative liver and kidney weights and in PFC (Igm-plaqueforming cell)
7	Arsenic and Dimethoate	Institóris et al., 2001b	Change in relative liver weight MCV and PFC content of spleen
8	Nickel and Chlorpyrifos	Staal et al., 2007, 2008	Change in molecular fingerprints
9	Arsenic and Lead	Mejia et al., 1997	Alreration in central monoaminogenic system Neurotoxicity and cytotoxicity
10	Mercury and Lead	Mejia et al., 1997	

Figure 5 Synthèse des synergies entre substances actives déclarées de pesticides et métaux lourds, Singh et al. (2017)

Dans cette optique, Fontoucidou et al. (2019) ont cherché à comprendre l'effet du mélange de polluants divers auxquels un être humain peut être exposé dans sa vie quotidienne. Ils ont exposé des groupes de rats à une mixture de treize pesticides et d'additifs divers pendant respectivement 12 et 18 mois, à trois niveaux de dosages différents correspondant à 0,0025, 0,01, et 0,05 fois la dose définie comme la « *Non Observed Adverse Effect Level* » (NOAEL), c'est-à-dire la dose sans effet toxique observable, le seuil d'exposition considéré comme sans danger pour la santé pour les substances individuelles. Leurs résultats montrent que si l'exposition à 12 mois ne provoque qu'une adaptation physiologique, l'exposition à 0,05 fois la NOAEL pendant 18 mois provoque des perturbations significatives dans les mécanismes du stress oxydatif. Les auteurs estiment que leurs résultats peuvent supporter, du moins en partie, la nécessité d'introduire des tests d'exposition à long et terme et simultanée à plusieurs polluants à des doses de référence pour renforcer l'évaluation des risques.

Tsatsakis et al. (2017; 2016) proposent une méthodologie à cette fin, qui consiste à exposer des groupes de cobayes à des doses faibles, réalistes et correspondant aux exigences règlementaires de polluants connus et à évaluer les effets génotoxiques, de perturbation endocrinienne, de dégradation de certains organes et de stress oxydatifs que le cocktail produit. Les auteurs ont mis en application cette méthodologie pour évaluer les changements comportementaux chez des rats après une exposition de 12 mois à des doses de 0,25, 1 et 5 fois la dose journalière admissible (DJA) de treize composés chimiques différents. Ils ont observé une augmentation de l'agitation de certains rats, traduisant une stimulation du système nerveux. De façon surprenante, cette agitation a été observée dans le groupe de rats exposé à 0,25 fois la DJA, mais pas dans les groupes exposés à 1 et 5 fois la DJA. La même logique de simulation de l'exposition réelle procède à la méthode que Docea et al. (2018) ont retenu pour leur expérience visant à comprendre les effets de mélanges de molécules.

On notera que les méthodologies mentionnées à la fin de cette partie n'ont pas été appliquées aux mélanges que les analyses de Defarge et al. (2018), Seralini et Jungers (2020) et Jungers et al. (2022) ont permis de mettre en évidence – Singh et al. (2017) nommant « pesticide » ce qui en est la substance active déclarée. Il apparaît donc judicieux de chercher à mieux connaître les types de réactions provoquées par la co-présence dans les pesticides autorisés de composés variés décrits comme substances actives, co-formulants, ou impuretés, en se basant sur une analyse des produits effectivement vendus et non pas seulement sur la composition déclarée des produits.

Effets connus de ces composés sur l'environnement

Points principaux

- **Peu d'études écotoxicologiques sur les effets combinés des HAP, des métaux lourds, et des substances actives déclarées de pesticides existent**
- **Les études existantes montrent néanmoins des effets néfastes résultant de la combinaison de plusieurs polluants, en particulier sur les milieux marins et les microbiomes du sol**
- **L'accumulation de polluants à travers le temps peut faire dépasser les seuils considérés comme acceptables dans certains milieux. Les métaux sont des polluants persistants, les HAP sont des polluants semi-persistants, entrant dans les cycles du vivant et produisant des métabolites ayant eux aussi des effets délétères sur les organismes vivants**

Effets isolés métaux et HAP

La partie précédente s'est focalisée sur des études mentionnant des risques pour la santé humaine. Cette partie a pour objet de s'intéresser à des études se situant plutôt sur le plan de l'écotoxicité. Néanmoins, il est essentiel de garder en tête que les deux parties sont complémentaires. En effet, les mécanismes décrits dans la partie précédente sont souvent des mécanismes observés sur des groupes de cobayes dans le cadre d'expériences dont les résultats sont extrapolés de manière à envisager la validité de leurs conclusions sur les êtres humains. Des similitudes existent entre les mécanismes du vivant, ce qui permet de réaliser ces extrapolations dans un cadre contrôlé par des spécialistes. Ainsi, les différents potentiels toxicologiques décrits dans la partie précédente ne sont donc pas à réserver entièrement aux humains, même s'il serait complètement erroné de réaliser une extrapolation directe à tous les mécanismes du vivant. Une fois cette réserve exprimée, nous reproduisons dans cette partie la structure du chapitre précédent en nous intéressant ici aux effets spécifiquement écotoxiocologiques observés des métaux lourds et des HAP, ainsi qu'à leurs effets combinés.

Les métaux lourds sont des polluants persistants, qui s'accumulent dans l'environnement et contaminent les chaînes alimentaires. Les métaux les plus dangereux au plan environnemental sont le crome, le nickel, le cuivre, le zinc, le cadmium, le plomb, le magnésium et l'arsenic., bien que certains de ces métaux soient des métaux essentiels et donc nécessaires à des doses limitées (Ali et al., 2019). L'accumulation de métaux lourds dans un environnement a des effets néfastes sur la faune exposée. Ribeiro et al. (2005) ont par exemple observé une forte concentration de polluants dans des populations d'anguilles en Camargue, des tumeurs du foie et de la rate résultant de l'exposition chronique à ces polluants. Il a été également montré que le cadmium provoque des problèmes métaboliques chez certains mollusques et poissons. Il est considéré comme un des facteurs potentiellement responsable du déclin des populations des coquillages en eaux douces (Ali et al., 2019) et sa combinaison avec certaines molécules déclarées comme substances actives de pesticides provoque des problèmes de développement chez le poisson-zèbre (Di Paola et al., 2022). Les végétaux peuvent également subir les conséquences d'une exposition, Dirillgen (2001) ayant montré que les lentilles d'eau ont la capacité à absorber les combinaisons binaires de métaux, dont les effets peuvent être synergiques (la toxicité résultant de la combinaison est supérieure à la somme des effets individuels cumulés), antagonistes (la toxicité résultant de la combinaison est inférieure à la somme des effets individuels cumulés) ou additifs (la toxicité résultant de la combinaison correspond à la somme des effets individuels cumulés). Sur terre, la combinaison de métaux et de néonicotinoïdes provoque du stress oxydatif chez les vers de terre (Yan et al., 2021).

Les HAP s'accumulent beaucoup dans les sédiments aquatiques, ce qui peut amener à des concentrations importantes, voire alarmantes, de ces derniers avec le temps. Les HAP ont des effets délétères sur la vie aquatique (Behera et al., 2018; Dunier & Siwicki, 1993; Gonçalves et al., 2008; Logan, 2007).

Les cas extrêmes de pollution aux HAP s'observent dans le cas des accidents menant à des marées noires. On observe alors chez la faune exposée des lésions hépatiques, une modification du système immunitaire et du poids des organes, de la génotoxicité, des maladies pulmonaires, des dysfonctionnements des glandes surrénales, du métabolisme, des modifications comportementales, des troubles de la reproduction, de la mortalité et une chute des populations (Ruberg et al., 2021). La toxicité des HAP dans les milieux marins peut être modulée par des facteurs abiotiques (taux d'oxygène dissous, salinité, température, lumière) (Abdel-Shafy & Mansour, 2016; Allmon et al., 2021).

Sur terre, l'effet des HAP est plus modéré. A de fortes concentrations ils provoquent des tumeurs ainsi que troubles de la reproduction, du développement et de l'immunité chez les invertébrés terrestres. Les HAP sont modérément persistants dans l'environnement et peuvent être bioaccumulés. Ils perturbent grandement la vie microbienne (Alengebawy et al., 2021; Domsch, 1984).

Effets combinés métaux et HAP

Dans l'environnement, les métaux lourds et les HAP sont présents en même temps dans les sols. Gauthier et al. (2014) soulignent que les effets synergiques – impliquant que le mélange a une toxicité supérieure aux composés seuls – des combinaisons de ces polluants sont les plus préoccupants du point de vue écotoxicologique. La co-présence de métaux lourds et de HAP peut entraîner une dégradation environnementale importante, notamment en ayant un effet néfaste sur la mortalité des vers de terre (Alengebawy et al., 2021). Shen (2006) a étudié les effets de mélanges de métaux lourds et de HAP dans un sol, dans des conditions controllées, sur l'uréase de celui-ci – processus essentiel permettant l'apport d'azote aux plantes. Des effets synergiques provoqués par la combinaison de métaux et de HAP, et entre HAP, ont été observés après 21 jours.

La toxicité aïgue de la combinaison de métaux lourds et de HAP dans les sédiments sur deux espèces de copépodes benthiques – surnommées « insectes de la mer » – a été étudiée par Fleeger et al. (2007). Ils ont montré que l'existence de nombreux synergismes (cadmium-phénanthrène, mercure-phénanthrène, cadmium-mercure-plomb-phénanthrène). Leurs conclusions indiquent que les seuils de pollution tolérés dans les sédiments au moment de l'étude peuvent être insuffisamment protecteurs lorsque les organismes sont exposés à des mélanges de métaux et de HAP. Meynar et al. (2021) ont étudié la toxicité individuelle et combinée de cuivre, de cadmium et de HAP sur des algues. Ils ont observé que les mixtures de ces éléments avaient des effets inhibitoires sur la dissémination des spores de ces algues, qui étaient supérieurs aux effets des composés seuls. Enfin, Saeedi et al. (2018) ont observé que la présence de métaux lourds facilitait fortement l'absorption des HAP dans le sol, et Pratush et al. (2018) ont montré que la pollution aux métaux lourds pouvait inhiber la biodégradation d'un autre polluant, les composés organochlorés.

Des méthodologies pour une évaluation des effets résultant des combinaisons de métaux lourds et de HAP sont proposées par plusieurs auteurs (Gonçalves et al., 2008; Irha et al., 2003; Norwood et al., 2003; Sarigiannis & Hansen, 2012).

Le pétrole comme « substance active » historique, une affaire de communication

Points principaux

- **La présence de métaux lourds et HAP dans les pesticides peut s'expliquer par l'origine pétrolifère des produits**
- **A l'origine de l'agrochimie, il y a l'idée d'épandre du kérosène dans des vergers d'orangers pour lutter contre la cochenille**
- **D'expériences en expériences, le produit épandu est passé de pétrole pur, à pétrole dilué stabilisé à l'aide de co-formulants. Les HAP ont été très tôt identifiés comme responsables de toxicité sur les végétaux**
- **Peu à peu, de nouvelles molécules ont été synthétisées qui ont fini par être désignés par les fabricants et la règlementation comme « substances actives », mais la base de la production reste aujourd'hui le pétrole, qui contient des métaux lourds et des HAP.**
- **Cette histoire rend difficile de considérer *a priori* les HAP et les métaux lourds comme étant des « impuretés inertes », dont la présence dans les produits est inévitable mais inoffensive.**
- **La règlementation a toujours eu un temps de retard et peine à agir efficacement, car les innovations apportent d'importants bénéfices à court terme, et les effets néfastes ne se font sentir qu'à long terme, une fois que trop d'acteurs – y compris institutionnels – bénéficient des gains de productivité permis par les produits et ont les moyens de combattre efficacement la régulation de leurs activités**

Pour terminer ce tour d'horizon, cette dernière partie vise à explorer plus avant la bibliographie de Jungers et al. (2022), afin de mettre en avant certains aspects de la construction historique de l'usage des pesticides, qui tendent à être méconnus et oubliés, et peuvent contribuer à expliquer pourquoi des métaux lourds et des HAP peuvent être retrouvés dans les produits analysés par les études décrites en deuxième partie. Ces éléments viennent s'ajouter aux études scientifiques décrites en parties 4 et 5 pour contester le caractère « d'impureté inerte » qui a été avancé pour qualifier la présence de métaux lourds et HAP dans les concentrations considérées.

Il est courant de retrouver, parmi les fabricants de pesticides et certains agriculteurs, une analogie présentant les pesticides comme une sorte de médicament. Les pesticides agiraient de façon comparable à un antibiotique débarrassant le corps malade d'un organisme pathologique, en ciblant ce dernier sans créer d'effets secondaires qui soient inacceptables. Cette analogie se ressent dans la sémantique, notamment lorsque l'on parle de « produit phytosanitaire » ou de « produit de protection des plantes » au lieu d'utiliser le terme de pesticides, « tueur d'indésirables ». Les sites internet de fabricants de pesticides sont marqués par cette analogie, affichant régulièrement des images de scientifiques en blouse blanche, dosant soigneusement des produits dans des éprouvettes ou échangeant des avis avec un air concentré. Le vocabulaire règlementaire est imprégné de cette analogie, notamment dans la mesure où il admet l'existence d'une « substance active » responsable de « l'effet souhaité » - i.e. la toxicité sur l'espèce visée – et donc de composés non actifs, cela quand bien même nombre d'études ont montré que ladite substance n'est nécessairement pas la seule molécule à porter la toxicité d'un produit (Annexe 1)

Une plongée dans l'histoire des pesticides donne à voir une interprétation toute différente, bien moins chirurgicale. Agnello (2002) explique que 6 ans après l'ouverture du premier puits de pétrole de l'histoire moderne, se développe notamment en Californie l'idée de lutter contre la cochenille en aspergeant les vergers d'oranger de kérosène. La méthode comporte des risques pour les arbres, mais elle montre une efficacité réelle et permet d'augmenter très fortement les rendements. Elle est ensuite affinée par différents moyens. Par exemple, on s'aperçoit que l'efficacité du produit sur les insectes est liée à la

viscosité du pétrole utilisé : lorsqu'il est de la bonne épaisseur, le produit tue par étouffement. On s'aperçoit par ailleurs que l'application directe de pétrole abime les arbres. On va donc le diluer, puis s'apercevoir que les molécules responsables de ces dégâts sont les hydrocarbures insaturés, au premier rang desquels les hydrocarbures aromatiques polycycliques. On cherchera donc à diminuer au maximum la concentration en ces derniers dans les produits visant les insectes, mais on cherchera à la contrôler dans les produits à visée herbicide. Autre problème : le pétrole n'est pas miscible dans l'eau. Pour pouvoir le diluer, il faut donc utiliser des techniques d'émulsion, et trouver des moyens de stabiliser l'homogénéité du mélange. Autant de procédés qui se perfectionneront au fil du temps, notamment par l'ajout de produits supplémentaires au mélange, qui deviendront des « co-formulants ».

Au fil des années, des expériences, des découvertes, des affinages, se développe une expertise agrochimique incontestable capable de jouer sur ces différents paramètres et sur d'autres pour inventer toujours plus de produits, avec un panel d'effets et de cibles de plus en plus variés, et l'ajout progressif de molécules sélectionnées et synthétisées pour leurs propriétés spécifiques, qui deviendront nos « substances actives » contemporaines. Colwill (1957) donne un bon exemple d'étape intermédiaire entre l'épandage de kérosène et aujourd'hui, décrivant avec précisions comment utiliser le pétrole pour différents usages pesticides, quelles propriétés physico-chimiques correspondent à tel ou tel usage. C'est cette expertise issue de plus d'un siècle d'expériences qui est mise en avant dans la communication des fabricants. La parcimonie et le sens de la mesure représentés contrastent néanmoins significativement avec l'image d'un verger d'orangers aspergé de kérosène, là où tout a pourtant commencé.

Le pétrole, en tant que mixture d'hydrocarbures, est un composé historique essentiel des produits pesticides, soit en tant que matériau de base, soit en tant produit directement utilisé. Jungers et al. (2022) ont retrouvé des usages insecticides datant de 1787. Ils ont également mis en évidence des publications issues de l'industrie pétrolière commentant les usages pesticides du pétrole, cela dans les mêmes années où ses propriétés carcinogènes commençaient à être démontrées. De nombreuses publications ont montré l'effet actif du pétrole dans les pesticides ou sa présence, la dernière publication citée par l'article étant une publication de l'EFSA elle-même (Figure 6)

Year	Group	Comment on Petroleum Oil Products:	References
1787	Colonial pesticides information, UK	Used as an insecticide as long ago as 1787	Goeze [7], cited in Colwill [5], 1957
1950	Shell Research, UK	Insecticidal from 0.1–3% at least	Eaton and Davis [8]
1953	National Cancer Institute USA	**Crude and processed oils possess carcinogenic properties**	Hueper [9]
1954	Esso Standard Oil USA	Excellent solvent for pesticide formulations	Nelson and Fiero [1]
1957	Colonial Pesticides Information Service UK	Frequently employed with insecticidal and fungicidal agents–herbicidal activity increases with the aromaticity of the oil–solvent carriers of pesticides	Colwill [10]
1965	**USA Public Health Service**	**Carcinogenic potential of pesticides**	Falk et al. [11]
1967	Shell Research Ltd. UK	Petroleum blended with pesticides	Eaton [12]
1971	University of Moscow, USSR	The successful use of pesticides depends to a large degree on the formulation, mainly with petroleum products	Melnikov [6]
1980	University of London, UK	The addition of oil gives greater efficiency of active ingredient	Wodagenesh [13]
1990	American Society for Testing and Materials, Philadelphia, USA	Petroleum solvents are used as inerts in pesticide formulations	Curcio [14]
1990	Ohio State University USA	Horticultural (petroleum) oils in combination with insecticides have been used for decades	Nielsen [15]
2002	Forest Research Australia	Enhancement of pesticide activity by oil adjuvants **Necessity of global evaluation**	Zabkiewicz [16]
2002	Agricultural Experiment Station, New York USA	Petroleum distilled oils used for pest control over a century	Agnello [17]
2005	University of Caen Normandy, France	Toxicity and endocrine disruption of glyphosate amplified at least 100 times by formulations	Richard et al. [18]
2006	Texas AgriLife Extension, USA	Oils used as pesticides for centuries, include distillation products from petroleum	Bogran et al. [19]
2011	Toxicology Argentina	Mode of action of petroleum oils as pesticides	Buteler and Stadler [20]
2013	University of Caen Normandy, France	Polyethoxylated-petroleum derived products toxic in pesticides	Mesnage et al. [21]
2016	University of Caen Normandy, France	Endocrine disruption and human cell toxicity by pesticide co-formulants	Defarge et al. [22]
2020	University of Caen Normandy, France	Oil residues in herbicides without glyphosate	Seralini and Jungers [23]
2022	European Union	Petroleum is a co-formulant of pesticides	EFSA [24]

Figure 6 Synthèse des publication recensées par Jungers et al. (2022) faisant état de l'usage de pétrole comme pesticide

Une fois cette histoire considérée, il apparaît difficile de considérer que les métaux lourds, et en particulier les HAP, sont des « impuretés inertes » dans les produits, à moins de prouver que leur faible concentration est un facteur neutralisant. Or, nous avons pu voir jusqu'ici que la littérature scientifique tend à montrer le contraire : même dans de faibles concentrations, de nombreuses études ont constaté un effet lié à la présence d'un ou plusieurs de ces éléments. En outre, leur mélange tend à renforcer cet effet. Évacuer la problématique de l'évaluation de la toxicité due à ces éléments et de l'assurance que les produits commercialisés sont strictement conformes aux autorisations délivrées est donc au mieux rapide, et au pire fait peser un grave risque sur la santé publique et sur l'environnement. A l'heure où des expertises scientifiques réalisées par des instituts de recherche publique montrent incontestablement que les pesticides ont un effet néfaste considérable sur la santé (INSERM, 2013, 2021) et sur l'environnement (INRAE-Ifremer, 2022), quand bien même le règlement 1107/2009 exclut qu'un pesticide ayant ce genre d'effets puisse être autorisé, cette problématique doit être prise à bras le corps, sans attendre.

L'histoire des pesticides comporte une mécanique toxique qu'il importe aujourd'hui de briser afin de faire face aux problèmes de santé et d'environnement qu'implique l'usage massif de ces produits. Une innovation chimique est apportée qui augmente massivement les rendements, apportant profit économique aux acteurs concernés et sécurité d'approvisionnement voire capacité d'export aux États.

Puis, après quelques années, les effets délétères sur la santé et l'environnement commencent à se faire connaître. Ils peuvent peiner à émerger du fait du caractère durable du développement de ces problèmes, et le fait qu'ils puissent toucher en priorité des populations isolées, plus fragiles. Jean-Noël Jouzel (2019) explique par exemple que dans les vergers de Californie, ce sont des travailleurs migrants souvent sans papiers qui tombaient malades, et que par conséquent soient ils évitaient le recours aux soins par peur d'une dénonciation, soit les médecins avaient tendance à attribuer leurs problèmes à d'autres facteurs, comme une mauvaise hygiène de vie. Ainsi, lorsque les problèmes se révèlent, les enjeux sont devenus trop grands, les bénéfices de l'usage des produits trop importants, pour que tout puisse être abandonné devant les effets délétères. S'enclenche alors une logique structurelle qui vise non pas à placer les intérêts de la santé et de l'écologie comme priorité absolue, mais à évaluer quels sont les dégâts socialement acceptables qui permettront de préserver les bénéfices économiques et politiques de l'innovation aux effets délétères. Faire face aux enjeux écologiques du XXIème siècle impose de briser ce cercle vicieux.

Références

Abdel-Shafy, H. I., & Mansour, M. S. M. (2016). A review on polycyclic aromatic hydrocarbons : Source, environmental impact, effect on human health and remediation. Egyptian Journal of Petroleum, 25(1), 107-123. https://doi.org/10.1016/j.ejpe.2015.03.011

Agnello, A. (2002). Petroleum-derived spray oils : Chemistry, history, refining and formulation. In *Spray oils beyond 2000* (p. 2-18).

Al-Asadi, S. A. R., Al Hawash, A. B., Alkhlifa, N.-H. A. H., & Ghalib, H. B. (2019). Factors Affecting the Levels of Toxic Metals in the Shatt Al-Arab River, Southern Iraq. *Earth Systems and Environment*, *3*(2), 313-325. https://doi.org/10.1007/s41748-019-00096-y

Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., & Wang, M.-Q. (2021). Heavy Metals and Pesticides Toxicity in Agricultural Soil and Plants : Ecological Risks and Human Health Implications. *Toxics*, *9*(3), 42. https://doi.org/10.3390/toxics9030042

Ali, H., Khan, E., & Ilahi, I. (2019). Environmental Chemistry and Ecotoxicology of Hazardous Heavy Metals : Environmental Persistence, Toxicity, and Bioaccumulation. *Journal of Chemistry*, *2019*, 1-14. https://doi.org/10.1155/2019/6730305

Allmon, E., Serafin, J., Chen, S., Rodgers, M. L., Griffitt, R., Bosker, T., de Guise, S., & Sepúlveda, M. S. (2021). Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and abiotic stressors on Fundulus grandis cardiac transcriptomics. *Science of The Total Environment*, *752*, 142156. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142156

Ambrus, Á., Hamilton, D. J., Kuiper, H. A., & Racke, K. D. (2003). Significance of impurities in the safety evaluation of crop protection products (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, *75*(7), 937-973. https://doi.org/10.1351/pac200375070937

Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals : Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 643972. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972

Banu, S. K., Stanley, J. A., Sivakumar, K. K., Arosh, J. A., Taylor, R. J., & Burghardt, R. C. (2017). Chromium VI − Induced developmental toxicity of placenta is mediated through spatiotemporal dysregulation of cell survival and apoptotic proteins. *Reproductive Toxicology*, *68*, 171-190. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.006

Behera, B. K., Das, A., Sarkar, D. J., Weerathunge, P., Parida, P. K., Das, B. K., Thavamani, P., Ramanathan, R., & Bansal, V. (2018). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in inland aquatic ecosystems : Perils and remedies through biosensors and bioremediation. *Environmental Pollution*, *241*, 212-233. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.016

Behl, M., Stout, M. D., Herbert, R. A., Dill, J. A., Baker, G. L., Hayden, B. K., Roycroft, J. H., Bucher, J. R., & Hooth, M. J. (2015). Comparative toxicity and carcinogenicity of soluble and insoluble cobalt compounds. *Toxicology*, *333*, 195-205. https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.04.008

Burchiel, S. W., & Luster, M. I. (2001). Signaling by Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Human Lymphocytes. *Clinical Immunology*, *98*(1), 2-10. https://doi.org/10.1006/clim.2000.4934

Butler, J. P., Post, G. B., Lioy, P. J., Waldman, J. M., & Greenberg, A. (1993). Assessment of Carcinogenic Risk from Personal Exposure to Benzo(a)pyrene in the Total Human Environmental Exposure Study (THEES). *Air & Waste*, *43*(7), 970-977. https://doi.org/10.1080/1073161X.1993.10467179

Carrasco Navarro, V., Leppänen, M. T., Kukkonen, J. V. K., & Godoy Olmos, S. (2013). Trophic transfer of pyrene metabolites between aquatic invertebrates. *Environmental Pollution*, *173*, 61-67. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.09.023

Chen, C., Wang, Y., Qian, Y., Zhao, X., & Wang, Q. (2015). The synergistic toxicity of the multiple chemical mixtures : Implications for risk assessment in the terrestrial environment. *Environment International*, *77*, 95-105. https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.01.014

Chen, Q. Y., DesMarais, T., & Costa, M. (2019). Metals and Mechanisms of Carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *59*(1), 537-554. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031

Chowdhury, R., Ramond, A., O'Keeffe, L. M., Shahzad, S., Kunutsor, S. K., Muka, T., Gregson, J., Willeit, P., Warnakula, S., Khan, H., Chowdhury, S., Gobin, R., Franco, O. H., & Di Angelantonio, E. (2018). Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease : Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, k3310. https://doi.org/10.1136/bmj.k3310

Colwill, D. J. (1957). Oils in Pesticidal Operations. *International Journal of Pest Management: Part A*, *3*(2), 88-98. https://doi.org/10.1080/04345545709414966

Das, K. K., Reddy, R. C., Bagoji, I. B., Das, S., Bagali, S., Mullur, L., Khodnapur, J. P., & Biradar, M. S. (2019). Primary concept of nickel toxicity – an overview. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, *30*(2), 141-152. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0171

Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G. E. (2018). Toxicity of formulants and heavy metals in glyphosate-based herbicides and other pesticides. *Toxicology Reports*, *5*, 156-163. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.025

Di Paola, D., Gugliandolo, E., Capparucci, F., Cordaro, M., Iaria, C., Siracusa, R., D'Amico, R., Fusco, R., Impellizzeri, D., Cuzzocrea, S., Di Paola, R., Crupi, R., & Peritore, A. F. (2022). Early Exposure to Environmental Pollutants : Imidacloprid Potentiates Cadmium Toxicity on Zebrafish Retinal Cells Death. *Animals*, *12*(24), 3484. https://doi.org/10.3390/ani12243484

Dirilgen, N. (2001). Accumulation of Heavy Metals in Freshwater Organisms : Assessment of Toxic Interactions. *Turkish Journal of Chemistry*, *25*(2), 173-179.

Docea, A. O., Gofita, E., Goumenou, M., Calina, D., Rogoveanu, O., Varut, M., Olaru, C., Kerasioti, E., Fountoucidou, P., Taitzoglou, I., Zlatian, O., Rakitskii, V. N., Hernandez, A. F., Kouretas, D., & Tsatsakis, A. (2018). Six months exposure to a real life mixture of 13 chemicals' below individual NOAELs induced non monotonic sex-dependent biochemical and redox status changes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, *115*, 470-481. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.052

Domsch, K. H. (1984). Effects of pesticides and heavy metals on biological processes in soil. *Plant and Soil*, *76*(1-3), 367-378. https://doi.org/10.1007/BF02205594

Dunier, M., & Siwicki, A. K. (1993). Effects of pesticides and other organic pollutants in the aquatic environment on immunity of fish : A review. *Fish & Shellfish Immunology*, *3*(6), 423-438. https://doi.org/10.1006/fsim.1993.1042

El Morsy, F. A. M., El-Sadaawy, M. M., Ahdy, H. H. H., Abdel-Fattah, L. M., El-Sikaily, A. M., Khaled, A., & Tayel, F. M. T. (2013). Potential human health risks from toxic metals, polycyclic aromatic hydrocarbons, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides via canned fish consumption : Estimation of target hazard quotients. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, *48*(12), 1470-1478. https://doi.org/10.1080/10934529.2013.796782

Ferrario, D., Gribaldo, L., & Hartung, T. (2016). Arsenic Exposure and Immunotoxicity : A Review Including the Possible Influence of Age and Sex. *Current Environmental Health Reports*, *3*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1007/s40572-016-0082-3

Fleeger, J. W., Gust, K. A., Marlborough, S. J., & Tita, G. (2007). MIXTURES OF METALS AND POLYNUCLEAR AROMATIC HYDROCARBONS ELICIT COMPLEX, NONADDITIVE TOXICOLOGICAL INTERACTIONS IN MEIOBENTHIC COPEPODS. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *26*(8), 1677. https://doi.org/10.1897/06-397R.1

Forgacs, Z., Massányi, P., Lukac, N., & Somosy, Z. (2012). Reproductive toxicology of nickel – Review. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, *47*(9), Art. 9. https://doi.org/10.1080/10934529.2012.672114

Fountoucidou, P., Veskoukis, A. S., Kerasioti, E., Docea, A. O., Taitzoglou, I. A., Liesivuori, J., Tsatsakis, A., & Kouretas, D. (2019). A mixture of routinely encountered xenobiotics induces both redox adaptations and perturbations in blood and tissues of rats after a long-term low-dose exposure regimen : The time and dose issue. *Toxicology Letters*, *317*, 24-44. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.09.015

Fu, Z., & Xi, S. (2020). The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicology Mechanisms and Methods*, *30*(3), 167-176. https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594

Gauthier, P. T., Norwood, W. P., Prepas, E. E., & Pyle, G. G. (2014). Metal–PAH mixtures in the aquatic environment : A review of co-toxic mechanisms leading to more-than-additive outcomes. *Aquatic Toxicology*, *154*, 253-269. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.05.026

Gimeno-García, E., Andreu, V., & Boluda, R. (1996). Heavy metals incidence in the application of inorganic fertilizers and pesticides to rice farming soils. *Environmental Pollution*, *92*(1), 19-25. https://doi.org/10.1016/0269-7491(95)00090-9

Ginzburg, A. L., Truong, L., Tanguay, R. L., & Hutchison, J. E. (2018). Synergistic Toxicity Produced by Mixtures of Biocompatible Gold Nanoparticles and Widely Used Surfactants. *ACS Nano*, *12*(6), 5312-5322. https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00036

Gonçalves, R., Scholze, M., Ferreira, A. M., Martins, M., & Correia, A. D. (2008). The joint effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on fish behavior. *Environmental Research*, *108*(2), 205-213. https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.07.008

Hemminki, K., Kyyrönen, P., Niemi, M. L., Koskinen, K., Sallmén, M., & Vainio, H. (1983). Spontaneous abortions in an industrialized community in Finland. *American Journal of Public Health*, *73*(1), Art. 1. https://doi.org/10.2105/AJPH.73.1.32

Hemminki, K., Niemi, M.-L., Koskinen, K., & Vainio, H. (1980). Spontaneous abortions among women employed in the metal industry in Finland. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *47*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1007/BF00378328

Huat, T. J., Camats-Perna, J., Newcombe, E. A., Valmas, N., Kitazawa, M., & Medeiros, R. (2019). Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *Journal of Molecular Biology*, *431*(9), 1843-1868. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018

INRAE-Ifremer. (2022). Impacts des produits phytopharmaceutiques sur la biodiversité et les services écosystémiques : Résultats de l'expertise scientifique collective INRAE-Ifremer.

INSERM. (2013). Pesticides : Effets sur la santé.

INSERM. (2021). Pesticides : Effets sur la santé—Nouvelles données.

Irha, N., Slet, J., & Petersell, V. (2003). Effect of heavy metals and PAH on soil assessed via dehydrogenase assay. *Environment International*, *28*(8), 779-782. https://doi.org/10.1016/S0160-4120(02)00124-1

Jouzel, J.-N. (2019). *Pesticides : Comment ignorer ce que l'on sait*. Sciences po, les presses.

Jungers, G., Portet-Koltalo, F., Cosme, J., & Seralini, G.-E. (2022). Petroleum in Pesticides : A Need to Change Regulatory Toxicology. *Toxics*, *10*(11), 670. https://doi.org/10.3390/toxics10110670

Kapaj, S., Peterson, H., Liber, K., & Bhattacharya, P. (2006). Human Health Effects From Chronic Arsenic Poisoning–A Review. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, *41*(10), Art. 10. https://doi.org/10.1080/10934520600873571

Kim, K.-H., Jahan, S. A., Kabir, E., & Brown, R. J. C. (2013). A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environment International*, *60*, 71-80. https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.07.019

Kong, L., Tang, M., Zhang, T., Wang, D., Hu, K., Lu, W., Wei, C., Liang, G., & Pu, Y. (2014). Nickel Nanoparticles Exposure and Reproductive Toxicity in Healthy Adult Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(11), Art. 11. https://doi.org/10.3390/ijms151121253

Kostoff, R. N., Goumenou, M., & Tsatsakis, A. (2018). The role of toxic stimuli combinations in determining safe exposure limits. *Toxicology Reports*, *5*, 1169-1172. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.10.010

Kuang, H., Zhou, W., Zeng, Y., Xu, D., Zhu, W., Lin, S., & Fan, R. (2022). Dose makes poison : Insights into the neurotoxicity of perinatal and juvenile exposure to environmental doses of 16 priority-controlled PAHs. *Chemosphere*, *298*, 134201. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134201

Lee, D. G.-Y. (2017). Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, breast cancer risk, and interactions with genetic variants. https://doi.org/10.14288/1.0340690

Lioy, P. L., Waldman, J. M., Greenberg, A., Harkov, R., & Pietarinen, C. (1988). The Total Human Environmental Exposure Study (THEES) to Benzo(a)pyrene : Comparison of the Inhalation and Food Pathways. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, *43*(4), 304-312. https://doi.org/10.1080/00039896.1988.10545954

Logan, D. T. (2007). Perspective on Ecotoxicology of PAHs to Fish. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, *13*(2), 302-316. https://doi.org/10.1080/10807030701226749

Madsen, H. E. L., Christensen, H. H., Gottlieb-Petersen, C., Andresen, A. F., Smidsrød, O., Pontchour, C.-O., Phavanantha, P., Pramatus, S., Cyvin, B. N., & Cyvin, S. J. (1978). Stability Constants of Copper(II), Zinc, Manganese(II), Calcium, and Magnesium Complexes of N-(Phosphonomethyl)glycine (Glyphosate). *Acta Chemica Scandinavica*, *32a*, 79-83. https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.32a-0079

Maliszewska-Kordybach, B., Klimkowicz-Pawlas, A., Smreczak, B., & Stuczyński, T. (2010). Relationship Between Soil Concentrations of PAHs and Their Regional Emission Indices. *Water, Air, & Soil Pollution*, *213*(1-4), 319-330. https://doi.org/10.1007/s11270-010-0387-z

Mallah, M. A., Changxing, L., Mallah, M. A., Noreen, S., Liu, Y., Saeed, M., Xi, H., Ahmed, B., Feng, F., Mirjat, A. A., Wang, W., Jabar, A., Naveed, M., Li, J.-H., & Zhang, Q. (2022). Polycyclic aromatic hydrocarbon and its effects on human health : An overeview. *Chemosphere*, *296*, 133948. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133948

Manzetti, S. (2013). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Environment : Environmental Fate and Transformation. *Polycyclic Aromatic Compounds*, *33*(4), 311-330. https://doi.org/10.1080/10406638.2013.781042

Mardani, A. (2022). Health impacts of consuming shellfish contaminated with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), harvested from waters polluted by petroleum and industrial activities. https://doi.org/10.14288/1.0401721

Meynard, A., Espinoza-González, C., Núñez, A., Castañeda, F., & Contreras-Porcia, L. (2021). Synergistic, antagonistic, and additive effects of heavy metals (copper and cadmium) and polycyclic

aromatic hydrocarbons (PAHs) under binary and tertiary combinations in key habitat-forming kelp species of Chile. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(14), 18300-18307. https://doi.org/10.1007/s11356-021-13261-6

Mishra, S., Bharagava, R. N., More, N., Yadav, A., Zainith, S., Mani, S., & Chowdhary, P. (2019). Heavy Metal Contamination : An Alarming Threat to Environment and Human Health. In R. C. Sobti, N. K. Arora, & R. Kothari (Éds.), *Environmental Biotechnology : For Sustainable Future* (p. 103-125). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7284-0_5

Norwood, W. P., Borgmann, U., Dixon, D. G., & Wallace, A. (2003). Effects of Metal Mixtures on Aquatic Biota : A Review of Observations and Methods. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, *9*(4), 795-811. https://doi.org/10.1080/713610010

Papaioannou, N., Distel, E., de Oliveira, E., Gabriel, C., Frydas, I. S., Anesti, O., Attignon, E. A., Odena, A., Díaz, R., Aggerbeck, M., Horvat, M., Barouki, R., Karakitsios, S., & Sarigiannis, D. A. (2021). Multi-omics analysis reveals that co-exposure to phthalates and metals disturbs urea cycle and choline metabolism. *Environmental Research*, *192*, 110041. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110041

Pardo, M., Qiu, X., Zimmermann, R., & Rudich, Y. (2020). Particulate Matter Toxicity Is Nrf2 and Mitochondria Dependent : The Roles of Metals and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Chemical Research in Toxicology*, *33*(5), 1110-1120. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00007

Perera, F. P., Jedrychowski, W., Rauh, V., & Whyatt, R. M. (1999). Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environmental Health Perspectives*, *107*(suppl 3), 451-460. https://doi.org/10.1289/ehp.99107s3451

Perera, F. P., Rauh, V., Whyatt, R. M., Tang, D., Tsai, W. Y., Bernert, J. T., Tu, Y. H., Andrews, H., Barr, D. B., Camann, D. E., Diaz, D., Dietrich, J., Reyes, A., & Kinney, P. L. (2005). A Summary of Recent Findings on Birth Outcomes and Developmental Effects of Prenatal ETS, PAH, and Pesticide Exposures. *NeuroToxicology*, *26*(4), 573-587. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.07.007

Perera, F. P., Rauh, V., Whyatt, R. M., Tsai, W.-Y., Tang, D., Diaz, D., Hoepner, L., Barr, D., Tu, Y.-H., Camann, D., & Kinney, P. (2006). Effect of Prenatal Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbonson Neurodevelopment in the First 3 Years of Life among Inner-City Children. *Environmental Health Perspectives*, *114*(8), 1287-1292. https://doi.org/10.1289/ehp.9084

Perera, F. P., Whyatt, R. M., Jedrychowski, W., Rauh, V., Manchester, D., Santella, R. M., & Ottman, R. (1998). Recent Developments in Molecular Epidemiology : A Study of the Effects of Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Birth Outcomes in Poland. *American Journal of Epidemiology*, *147*(3), 309-314. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009451

Phillips, D. H. (1999). Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *443*(1-2), 139-147. https://doi.org/10.1016/S1383-5742(99)00016-2

Pratush, A., Kumar, A., & Hu, Z. (2018). Adverse effect of heavy metals (As, Pb, Hg, and Cr) on health and their bioremediation strategies : A review. *International Microbiology*, *21*(3), 97-106. https://doi.org/10.1007/s10123-018-0012-3

Qin, N., He, W., Liu, W., Kong, X., Xu, F., & Giesy, J. P. (2020). Tissue distribution, bioaccumulation, and carcinogenic risk of polycyclic aromatic hydrocarbons in aquatic organisms from Lake Chaohu, China. *Science of The Total Environment*, *749*, 141577. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141577

Quansah, R., & Jaakkola, J. J. K. (2009). Paternal and maternal exposure to welding fumes and metal dusts or fumes and adverse pregnancy outcomes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *82*(4), Art. 4. https://doi.org/10.1007/s00420-008-0349-6

Ribeiro, C. A. O., Vollaire, Y., Sanchez-Chardi, A., & Roche, H. (2005). Bioaccumulation and the effects of organochlorine pesticides, PAH and heavy metals in the Eel (Anguilla anguilla) at the Camargue Nature Reserve, France. *Aquatic Toxicology*, *74*(1), 53-69. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.04.008

Roychoudhury, S., Sirotkin, A. V., Toman, R., & Kolesarova, A. (2014). Cobalt-induced hormonal and intracellular alterations in rat ovarian fragments *in vitro*. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, *49*(12), Art. 12. https://doi.org/10.1080/03601234.2014.951586

Ruberg, E. J., Elliott, J. E., & Williams, T. D. (2021). Review of petroleum toxicity and identifying common endpoints for future research on diluted bitumen toxicity in marine mammals. *Ecotoxicology*, *30*(4), 537-551. https://doi.org/10.1007/s10646-021-02373-x

Saeedi, M., Li, L. Y., & Grace, J. R. (2018). Effect of organic matter and selected heavy metals on sorption of acenaphthene, fluorene and fluoranthene onto various clays and clay minerals. *Environmental Earth Sciences*, *77*(8), 305. https://doi.org/10.1007/s12665-018-7489-0

Sampaio, G. R., Guizellini, G. M., da Silva, S. A., de Almeida, A. P., Pinaffi-Langley, A. C. C., Rogero, M. M., de Camargo, A. C., & Torres, E. A. F. S. (2021). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Foods : Biological Effects, Legislation, Occurrence, Analytical Methods, and Strategies to Reduce Their Formation. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11), 6010. https://doi.org/10.3390/ijms22116010

Sanghi, R., & Sasi, K. S. (2001). Pesticides and Heavy Metals in Agricultural Soil of Kanpur, India. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, *67*(3), 446-454. https://doi.org/10.1007/s001280144

Sarigiannis, D. A., & Hansen, U. (2012). Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals – A challenge for policy makers. *Environmental Health*, *11*(Suppl 1), S18. https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-S1-S18

Semu, E., & Singh, B. R. (1995). Accumulation of heavy metals in soils and plants after long-term use of fertilizers and fungicides in Tanzania. *Fertilizer Research*, *44*(3), 241-248. https://doi.org/10.1007/BF00750931

Sengul, A. B., & Asmatulu, E. (2020). Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles : A review. *Environmental Chemistry Letters*, *18*(5), 1659-1683. https://doi.org/10.1007/s10311-020-01033-6

Seralini, G.-E., Douzelet, J., & Jungers, G. (2022). Detection of Pollutants in Organic and Non-Organic Food : Are PAHs Coming from Pesticides? *Food & Nutrition Journal*, *7*(1). https://doi.org/10.29011/2575-7091.100238

Seralini, G.-E., & Jungers, G. (2020). Toxic compounds in herbicides without glyphosate. *Food and Chemical Toxicology*, *146*, 111770. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111770

Seralini, G.-E., & Jungers, G. (2021). Endocrine disruptors also function as nervous disruptors and can be renamed endocrine and nervous disruptors (ENDs). *Toxicology Reports*, *8*, 1538-1557. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.07.014

Shen, G., Lu, Y., & Hong, J. (2006). Combined effect of heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons on urease activity in soil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *63*(3), 474-480. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.01.009

Simasotchi, C., Chissey, A., Jungers, G., Fournier, T., Seralini, G.-E., & Gil, S. (2021). A Glyphosate-Based Formulation but Not Glyphosate Alone Alters Human Placental Integrity. *Toxics*, *9*(9), Art. 9. https://doi.org/10.3390/toxics9090220

Singh, N., Gupta, V. K., Kumar, A., & Sharma, B. (2017). Synergistic Effects of Heavy Metals and Pesticides in Living Systems. *Frontiers in Chemistry*, *5*, 70. https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00070

Sivakumar, K. K., Stanley, J. A., Arosh, J. A., Pepling, M. E., Burghardt, R. C., & Banu, S. K. (2014). Prenatal exposure to chromium induces early reproductive senescence by increasing germ cell apoptosis and advancing germ cell cyst breakdown in the F1 offspring. *Developmental Biology*, *388*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.02.003

Subramaniam, V., & Hoggard, P. E. (1988). Metal complexes of glyphosate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *36*(6), Art. 6. https://doi.org/10.1021/jf00084a050

Tsatsakis, A., Kouretas, D., Tzatzarakis, M., Stivaktakis, P., Tsarouhas, K., Golokhvast, K., Rakitskii, V., Tutelyan, V., Hernandez, A., Rezaee, R., Chung, G., Fenga, C., Engin, A., Neagu, M., Arsene, A., Docea, A., Gofita, E., Calina, D., Taitzoglou, I., … Tsitsimpikou, C. (2017). Simulating real-life exposures to uncover possible risks to human health : A proposed consensus for a novel methodological approach. *Human & Experimental Toxicology*, *36*(6), 554-564. https://doi.org/10.1177/0960327116681652

Tsatsakis, A. M., Docea, A. O., & Tsitsimpikou, C. (2016). New challenges in risk assessment of chemicals when simulating real exposure scenarios; simultaneous multi-chemicals' low dose exposure. *Food and Chemical Toxicology*, *96*, 174-176. https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.011

Wani, A. L., Ara, A., & Usmani, J. A. (2015). Lead toxicity : A review. *Interdisciplinary Toxicology*, *8*(2), Art. 2. https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009

WHO. (2021). Human health effects of polycyclic aromatic hydrocarbons as ambient air pollutants—Report of the Working Group on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons of the Joint Task Force on the Health Aspects of Air Pollution. WHO. https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289056533

Yan, X., Wang, J., Zhu, L., Wang, J., Li, S., & Kim, Y. M. (2021). Oxidative stress, growth inhibition, and DNA damage in earthworms induced by the combined pollution of typical neonicotinoid insecticides and heavy metals. *Science of The Total Environment*, *754*, 141873. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141873

Yang, Y., Liu, H., Xiang, X., & Liu, F. (2013). Outline of Occupational Chromium Poisoning in China. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, *90*(6), Art. 6. https://doi.org/10.1007/s00128-013-0998-3

Yu, Y., Li, Q., Wang, H., Wang, B., Wang, X., Ren, A., & Tao, S. (2015). Risk of human exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons : A case study in Beijing, China. *Environmental Pollution*, *205*, 70-77. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.05.022

Zeng, H., Fang, B., Hao, K., Wang, H., Zhang, L., Wang, M., Hao, Y., Wang, X., Wang, Q., Yang, W., & Rong, S. (2022). Combined effects of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and metals on oxidative stress among healthy adults in Caofeidian, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *230*, 113168. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113168

Zhang, Y., Dong, S., Wang, H., Tao, S., & Kiyama, R. (2016). Biological impact of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons (ePAHs) as endocrine disruptors. *Environmental Pollution*, *213*, 809-824. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.050

Zhao, Z., Zeng, H., Wu, J., & Zhang, L. (2017). Concentrations, sources and potential ecological risks of polycyclic aromatic hydrocarbons in soils from Tajikistan. *International Journal of Environment and Pollution*, *61*(1), 13. https://doi.org/10.1504/IJEP.2017.082696

Annexe 1 : Liste non exhaustive de publications faisant état d'une toxicité plus importante pour le pesticide en formulation, par rapport à sa seule substance active déclarée

Adam, A., Marzuki, A., Abdul Rahman, H., & Abdul Aziz, M. (1997). The oral and intratracheal toxicities of ROUNDUP and its components to rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 39(3), 147-151.

Benachour, N., Sipahutar, H., Moslemi, S., Gasnier, C., Travert, C., & Séralini, G. E. (2007). Time- and Dose-Dependent Effects of Roundup on Human Embryonic and Placental Cells. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 53(1), 126-133. https://doi.org/10.1007/s00244-006-0154-8

Clair, É., Mesnage, R., Travert, C., & Séralini, G.-É. (2012). A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels. *Toxicology in Vitro*, 26(2), 269-279. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.12.009

Eddleston, M., Street, J. M., Self, I., Thompson, A., King, T., Williams, N., Naredo, G., Dissanayake, K., Yu, L.-M., Worek, F., John, H., Smith, S., Thiermann, H., Harris, J. B., & Eddie Clutton, R. (2012). A role for solvents in the toxicity of agricultural organophosphorus pesticides. *Toxicology*, 294(2-3), 94-103. https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.02.005

Folmar, L. C., Sanders, H. O., & Julin, A. M. (1979). Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 8(*3), 269-278. https://doi. org/10.1007/BF01056243

Gasnier, C., Dumont, C., Benachour, N., Clair, E., Chagnon, M.-C., & Séralini, G.-E. (2009). Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*, 262(3), 184-191. https://doi.org/10.1016/j. tox.2009.06.006

Mesnage, R., Bernay, B., & Séralini, G.-E. (2013). Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology,* 313(2-3), 122-128. https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.006

Mesnage, R., Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G. E. (2015). Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food and Chemical Toxicology*, 84, 133-153. https://doi. org/10.1016/j.fct.2015.08.012

Mesnage, R., Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G.-E. (2014). Major Pesticides Are More Toxic to Human Cells Than Their Declared Active Principles. *BioMed Research International,* 2014, 1-8. https://doi.org/10.1155/2014/179691

Mesnage, R., Renney, G., Séralini, G.-E., Ward, M., & Antoniou, M. N. (2017). Multiomics reveal non-alcoholic fatty liver disease in rats following chronic exposure to an ultra-low dose of Roundup herbicide. *Scientific Reports,* 7(1), 39328. https://doi.org/10.1038/srep39328

Moore, L. J., Fuentes, L., Rodgers, J. H., Bowerman, W. W., Yarrow, G. K., Chao, W. Y., & Bridges, W. C. (2012). Relative toxicity of the components of the original formulation of Roundup® to five North American anurans. *Ecotoxicology and Environmental Safety,* 78, 128-133. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2011.11.025

Peixoto, F. (2005). Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation. *Chemosphere*, 61(8), 1115-1122. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.03.044

Simasotchi, C., Chissey, A., Jungers, G., Fournier, T., Seralini, G.-E., & Gil, S. (2021). A Glyphosate-Based Formulation but Not Glyphosate Alone Alters Human Placental Integrity. *Toxics,* 9(9), 220. https://doi.org/10.3390/toxics9090220

Tsui, M. T. K., & Chu, L. M. (2003). Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations : Comparison between different organisms and the effects of environmental factors. *Chemosphere,* 52(7), 1189-1197. https://doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00306-0

Vanlaeys, A., Dubuisson, F., Seralini, G.-E., & Travert, C. (2018). Formulants of glyphosate-based herbicides have more deleterious impact than glyphosate on TM4 Sertoli cells. *Toxicology in Vitro*, 52, 14-22. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.01.002