



scaht

Swiss Centre for Applied Human Toxicology
Schweizerisches Zentrum für Angewandte Humantoxikologie
Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée
Centro Svizzero di Tossicologia Umana Applicata

Evaluation des risques sur la santé des produits phytosanitaires

6èmes Journées Nationales Grandes Cultures

Une agriculture sans produits phytosanitaires – réaliste ou utopique ?

Lothar Aicher

SCAHT, Universität Basel, Missionsstrasse 64, 4056 Basel

lothar.aicher@unibas.ch



UNI
BASÉL



Les toxicologues évaluent le risque pour la santé des produits chimiques et élaborent des directives pour une utilisation sûre



Principe de l'évaluation du risque

Le risque pour la santé est constitué par deux composantes indépendantes

Risque potentiel	x	Exposition	=	Risque
Toxicité		Dose tolérable		

↑
spécifique à
la substance

↑
spécifique à
la situation

↑
spécifique à
la substance
et la situation

Le risque pour la santé est constitué par deux composantes

Cas 1: «Produits chimiques» très toxique, mais Exposition très petite

Risque potentiel **x** **Exposition** **=** **Risque**



Pas de risque pour la santé, tant que la radioactivité ne sort pas

Le risque pour la santé est constitué par deux composantes

Cas 2: Produits chimiques moins toxiques, mais Exposition élevée

Risque potentiel x Exposition = Risque

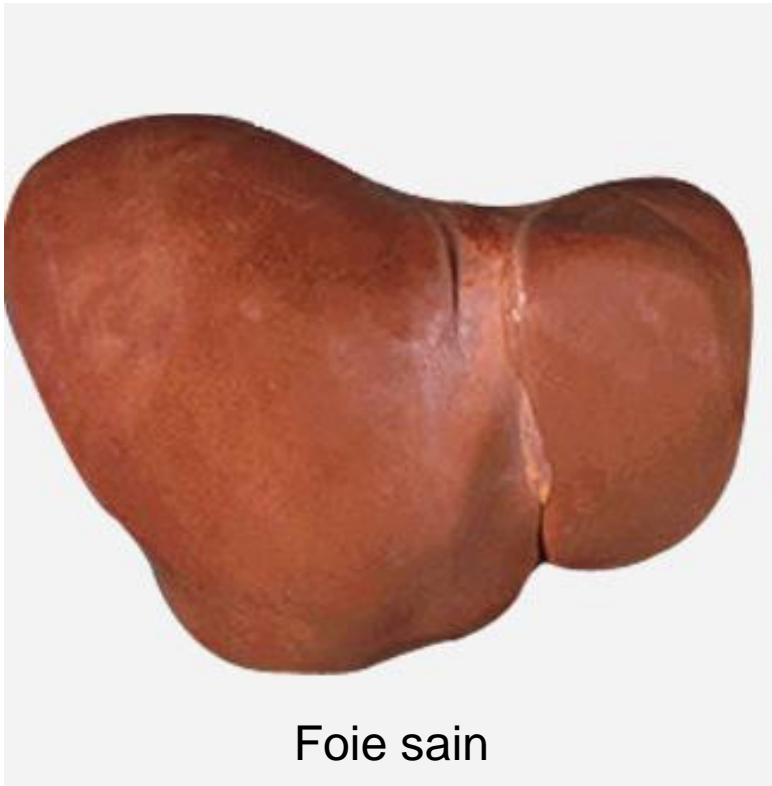


Risque pour la santé par abus chronique d'alcool

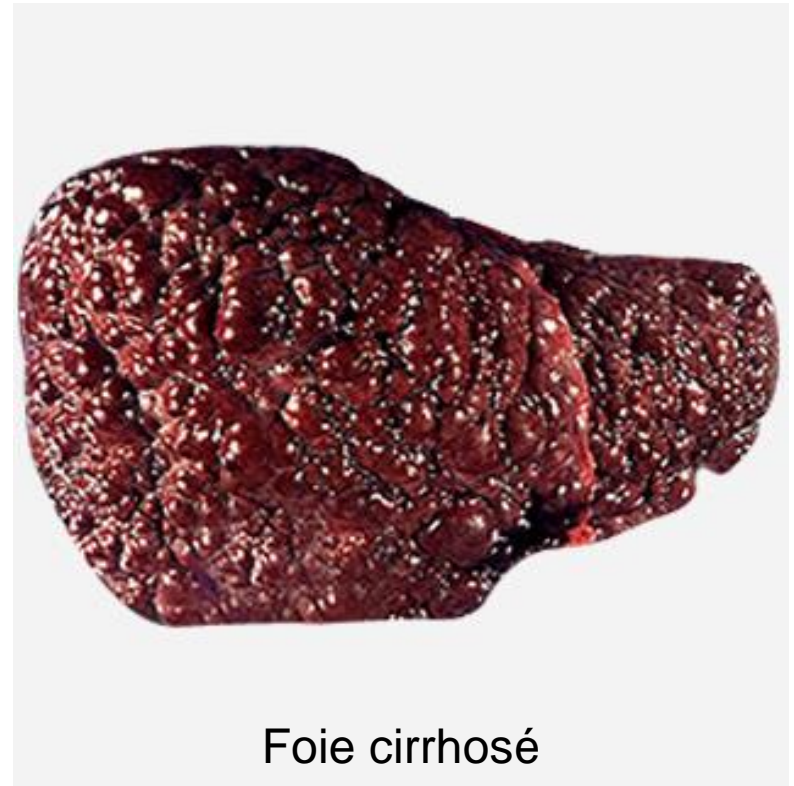
Le risque pour la santé est constitué par deux composantes

Cas 2: Produits chimiques moins toxiques, mais Exposition élevée

$$\text{Risque potentiel} \quad \times \quad \text{Exposition} \quad = \quad \text{Risque}$$



Foie sain

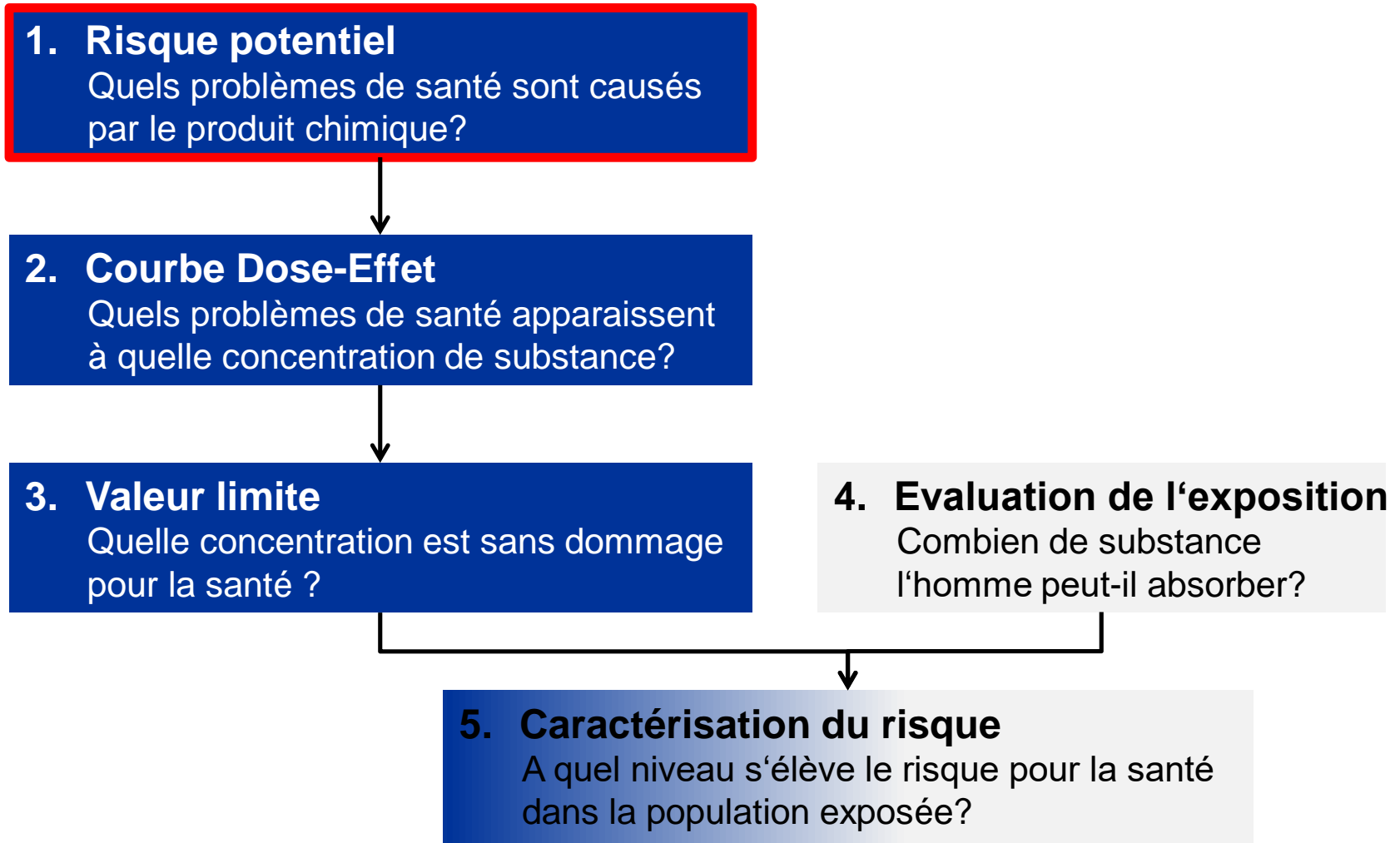


Foie cirrhosé

Risque pour la santé par abus chronique d'alcool

L'évaluation du risque en toxicologie est un processus en plusieurs étapes

Quel est le risque pour la santé et quelle est son importance?



Risque potentiel évalué par des études toxicologique standardisées

Les tests sur les animaux sont préférés aux études sur les humains.



Le risque potentiel est dépendant de la durée de l'exposition

Est-ce qu'une dose élevée est plus dangereuse que plusieurs doses plus faibles?

1x

Toxicité aiguë

**Jour
Semaine
Mois**

Tox. sous-chronique



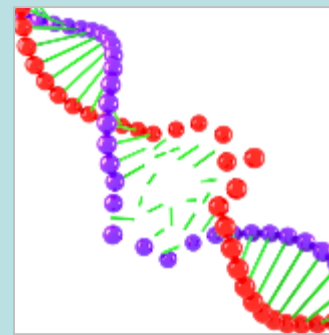
Sur une génération

Tox. chronique



Multi-générationnel

Toxicité sur la
reproduction



Génotoxicité,
Mutagène

Risque potentiel est dépendant de la voie d'absorption / d'exposition

Est-ce que les trois voies d'exposition de produits chimiques sont pareillement dangereuses pour le corps ?



Oral



Inhalation



Dermal

La détoxification peut différer selon la voie d'exposition

P.ex.: Détoxification de Cr^{VI} à Cr^{III} dans le tractus gastro-intestinal mais pas dans les poumons.

Le risque potentiel dépend du moment de l'absorption

Un poison agit-il à tout moment du développement comme un poison?

“Contergan” – Le “Timing” fait le poison



Contergan Opfer



Bassbariton Thomas Quasthoff

Contergan (Thalidomid) inhibe la croissance des vaisseaux sanguins:
Les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes de l'embryon en développement, mais aussi ceux qui alimentent une tumeur.

Des études toxicologiques pour tous les types d'expositions

Essentiellement tests sur animaux, rare „études en éprouvette“

Tox. aiguë <i>in vivo</i>	Tox. sous-chronique <i>in vivo</i>	Tox. chronique <i>in vivo</i>	Tox. reprod. <i>in vivo</i>
Exposition unique	Expositions multiples	Exposition sur une génération	Exposition sur les parents et les enfants
souris, rat, cochon d'Inde	90 jours rat, chien	2 ans rat et souris	1-2 générations rat et lapin
Expo. pertinente & type d'effets	Organe cible & timing	Cancer	Fertilité & développement
oral, dermal, inhalation peau, œil, corps	Effet cumulatif Effet réversible	Taux de cancer, temps de latence, bénin, malin	Fertilité des parents, développement des enfants
Classification & symbole	Courbe Dose-Effet		
GHS EU CLP & US CLP	Seuil NOEL, NOAEL, LOAEL		

Génotoxicité, Mutagénicité: Changements dans le génôme, év. transmissibles
in vitro

Exemple: Etude toxicologique

Données requises conformément à l'ordonnance sur les produits phytosanitaires, annexe 5

	Rat	Souris	Chien	Lapin	Cochon d'Inde	Culture cellules
Toxicité aigue (aussi produit)	✓			✓	✓	
Mutagénicité (Genotox)		✓				✓
Métabolisme et absorption	✓					
Toxicité à court terme: 90 jours	✓	✓	✓			
Cancérogénicité: 1-2 ans	✓	✓				
Troubles du développement	✓			✓		
Reproduction: Etudes multi-générationnelles	✓					
Neurotoxicité aigue et à court terme (soupçonné)	✓					
Total	environ 26 études					

Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

Identification du risque par les symboles de danger

sensibilisent et renforcent une manipulation sécuritaire des produits



Oxidizers



Flammables



Explosives



Corrosives



Gases under pressure



Acute toxicity (severe)



Irritant



Environmental toxicity



Carcinogen

L'OMS a récemment classé le glyphosate comme substance cancérigène

Les experts ont cependant des avis divergents



La classification est une évaluation basée sur les risques / qualitative

Elle ne donne pas d'indication sur la probabilité du risque.

WHO-Behörde stuft rotes Fleisch und Wurst als krebserregend ein

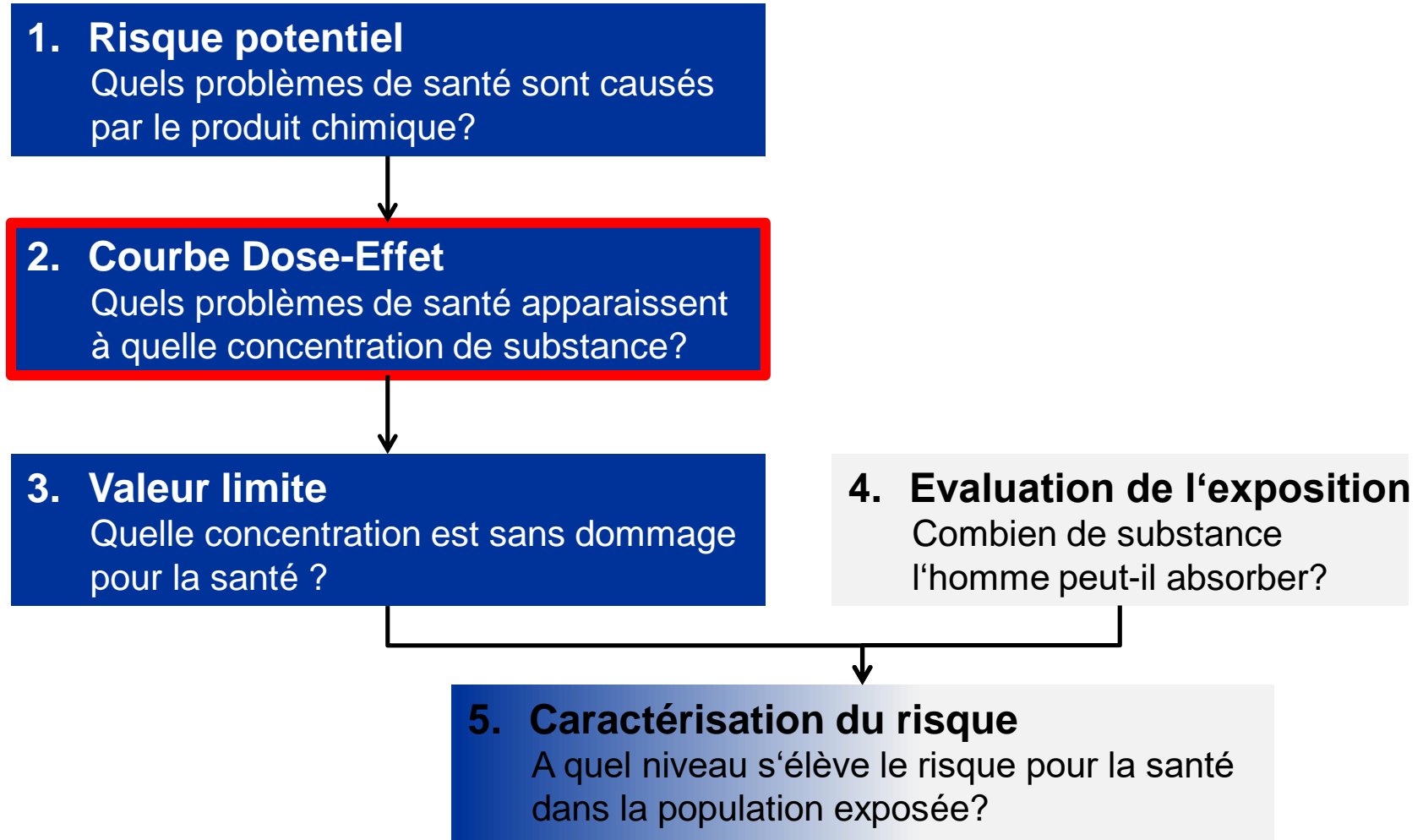
Montag, 26. Oktober 2015



Lyon – Die Internationale Agentur für Krebsforschung ([IARC](#)), eine Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation ([WHO](#)), stuft den Verzehr von rotem Fleisch in einer neuen Monographie als „wahrscheinlich karzinogen für den Menschen“ (Gruppe 2A) ein. Fleischwaren werden sogar als definitives Gruppe 1-Karzinogen (qualitativ, aber nicht quantitativ) in die gleiche Kategorie wie Tabakrauchen eingestuft.

L'évaluation du risque en toxicologie est un processus en plusieurs étapes

Quel est le risque pour la santé et quelle est son importance?



Courbe Dose-Effet

Relation entre la dose administrée et l'effet résultant

Gravité de l'effet

La gravité des dommages augmente-t-elle avec une augmentation de la dose ?

- Suis-je seulement grippé ou gravement malade ?
- Classification des dommages dans les essais sur animaux par gravité

Fréquence de l'effet

La fréquence de la maladie augmente-t-elle avec la dose ?

- Plus de personnes sont-elles malades? (incidence)
- Nombre d'animaux avec la même gravité de dommages

Courbe Dose-Effet

Des groupes d'animaux sont testées avec des doses différentes



**Témoin
non-traité**

Effets non liés au
traitement



**Groupe 1
Dose faible**

Max. sécurité!
„Limite“



**Groupe 2
Dose moyenne**

Dose-Trend?
Critère de
pertinence



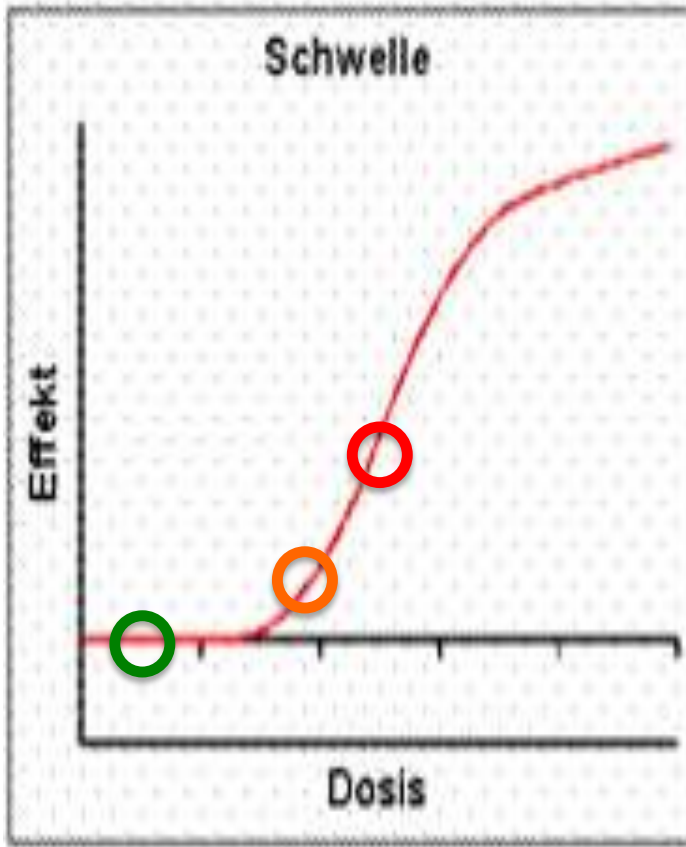
**Groupe 3
Dose élevée**

Max. certitude!
“Proof of hazard”

Plus de dommages avec une augmentation de la dose ?

Courbe Dose-Effet

Il y a généralement un seuil sans dommage pour la santé (NOAEL)



LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level

Dose la plus faible observée
avec des effets pour la santé significatifs.



NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

Dose avec effets, mais pas toxiques pour la santé.
„Dose sécuritaire“

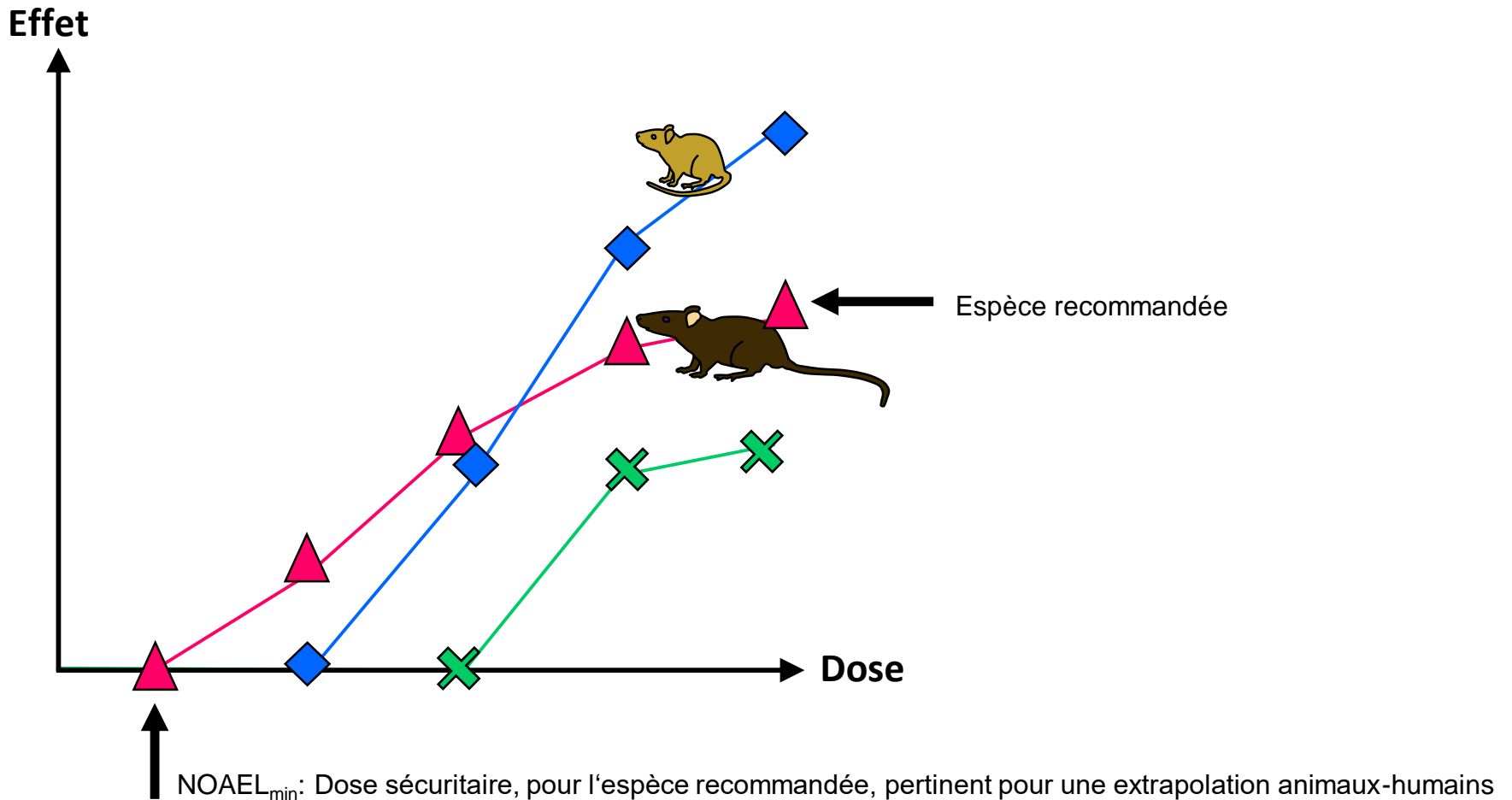


NOEL: No Observed Effect Level

Dose sans effet

Pour chaque étude il y a une courbe dose-effet

La NOAL la plus basse ($NOAEL_{min}$) est cruciale pour l'évaluation des risques



Choix des NOAEL_{min}

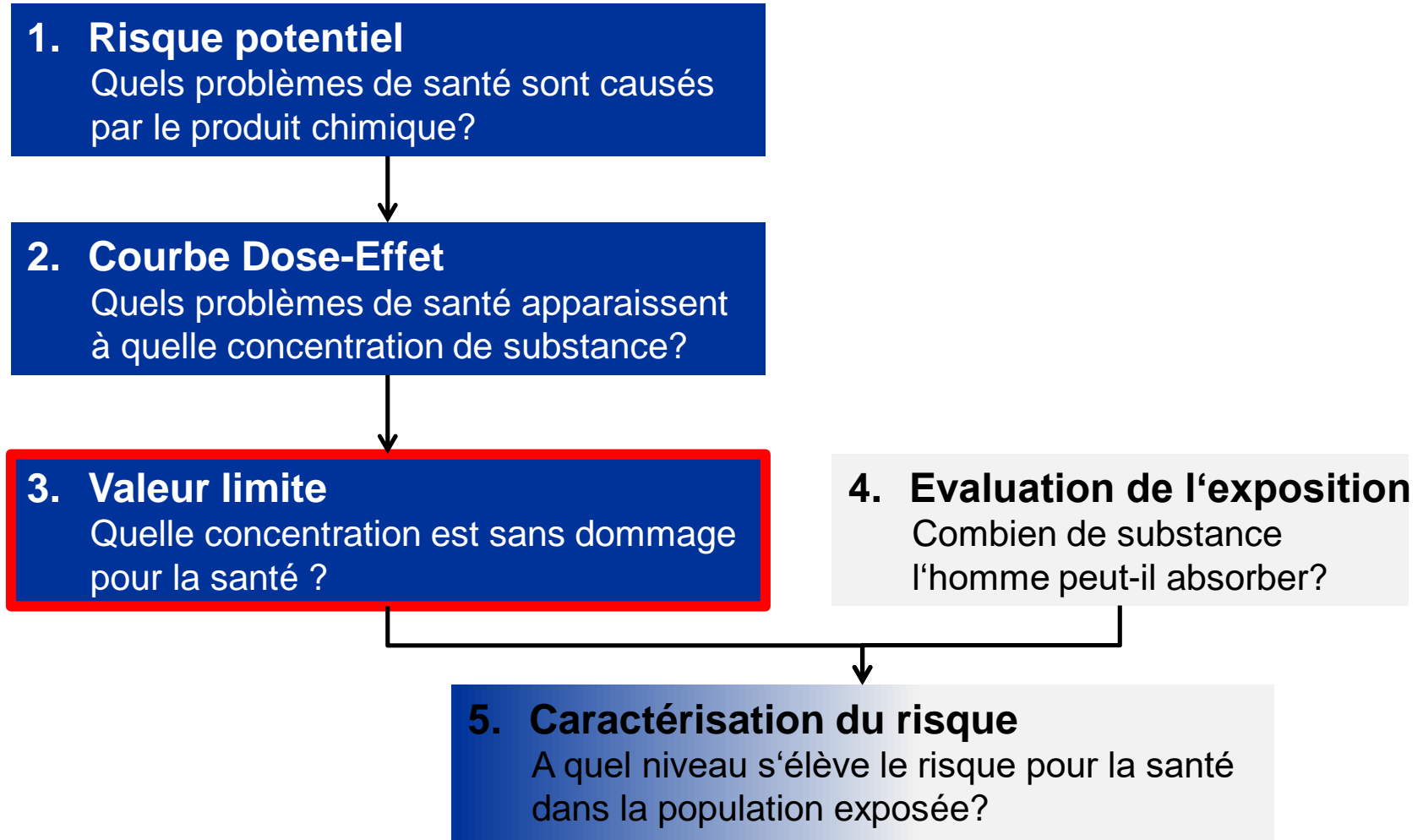
Exemple

Etudes	Dose sécuritaire NOAEL	Effets par la prochaine dose la plus élevée
90 jours, oral, rat	148 mg/kg KG	Foie à 500 mg/kg KG
90 jours, oral, chien	9 mg/kg KG	Reins à 30 mg/kg KG
1 an, oral, chien	5 mg/kg KG	Reins à 30 mg/kg KG
2 ans, Etude cancérogénicité, rat	12.5 mg/kg KG	Reins à 50 mg/kg KG
1.5 an, cancérogénicité, souris	1022 mg/kg KG	Pas d'effets

Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

L'évaluation du risque en toxicologie est un processus en plusieurs étapes

Quel est le risque pour la santé et quelle est son importance?



Valeur limite sur la base des facteurs de sécurité (FS)

Facteur standard de sécurité: $10 * 10 = 100$

Valeur autorisée =

Dose sans effets sur animaux (NOAEL_{min})

$$SF_1 * SF_2 * SF_3$$



Différences critiques
entre humains et animaux

↓

SF₁ = 10



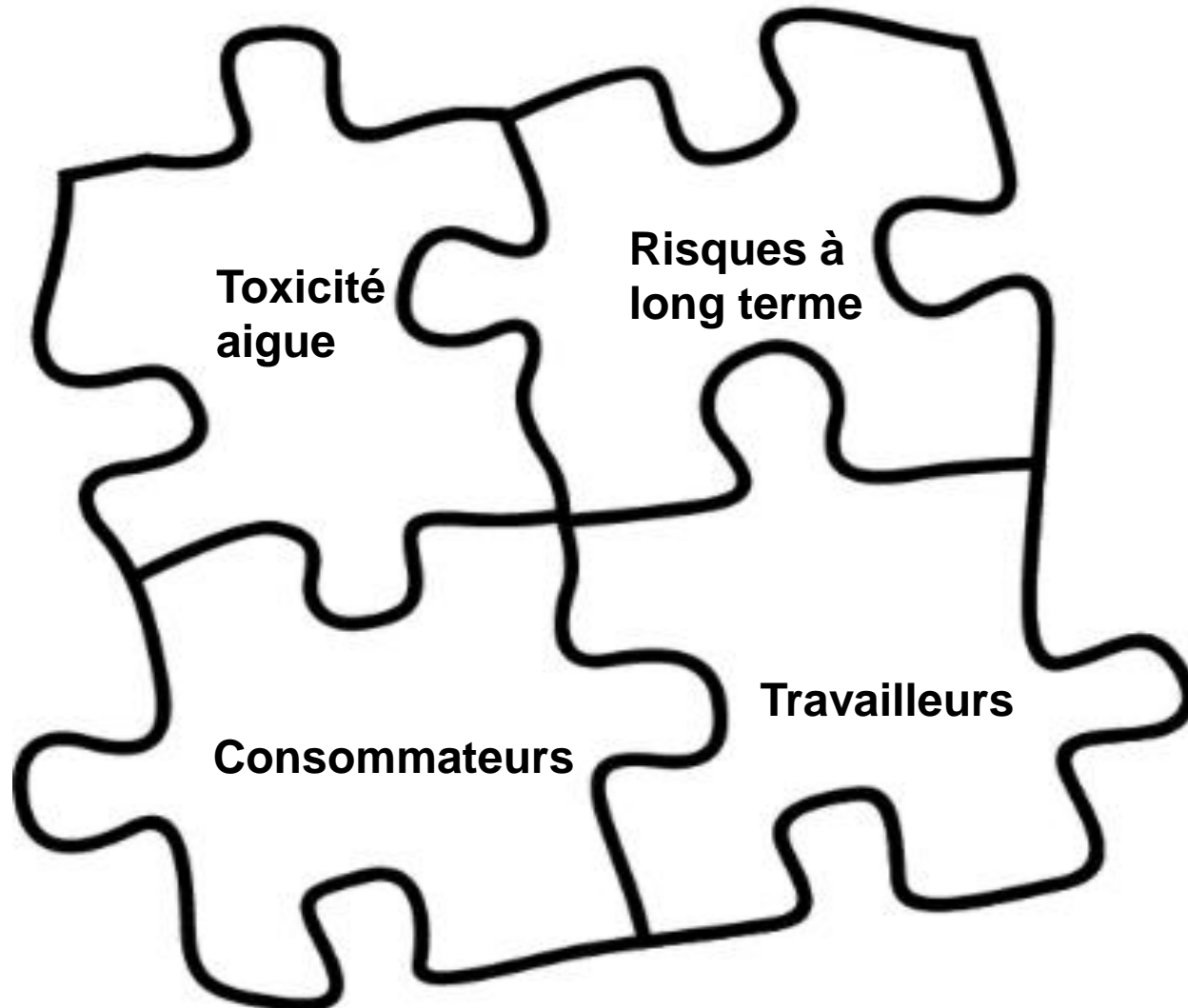
Différences critiques
au sein d'une même espèce

↓

SF₂ = 10

Il existe plusieurs valeurs limites pour une même substance

L'objectif de protection et de son exposition sont cruciaux



Protection de l'utilisateur

Différents scénarios d'exposition, selon le type d'activité

Opérateur avec/sans protection
Exposition pendant l'utilisation



Travailleur avec/sans protection
Exposition après l'utilisation (re-entrée)



By-stander sans protection
Exposition par le nuage de pulvérisation



Résident sans protection
Nuage de pulvé. et activités "main-à-bouche"



Protection du consommateur

vor Pestizidrückständen in Nahrung, Futtermitteln und Wasser

Résidus dans les fruits et légumes



Résidus dans l'eau potable



Résidus dans les aliments fourragers



Résidus dans la viande



Il existe plusieurs valeurs limites pour une même substance

L'objectif de protection et de la durée d'exposition sont cruciaux

Protection du consommateur

ARfD: Acute Reference Dose

ARfD sont issues d'études sur la toxicité aiguë

Dose la plus élevée absorbable sans que des dommages pour la santé soient attendus.

Protection du consommateur

ADI: Acceptable Daily Intake (dose journalière acceptable)

ADI sont issues d'études sur la toxicité chronique

Dose la plus élevée, absorbable quotidiennement durant une vie, sans que des dommages pour la santé soient attendus.

Protection de l'utilisateur

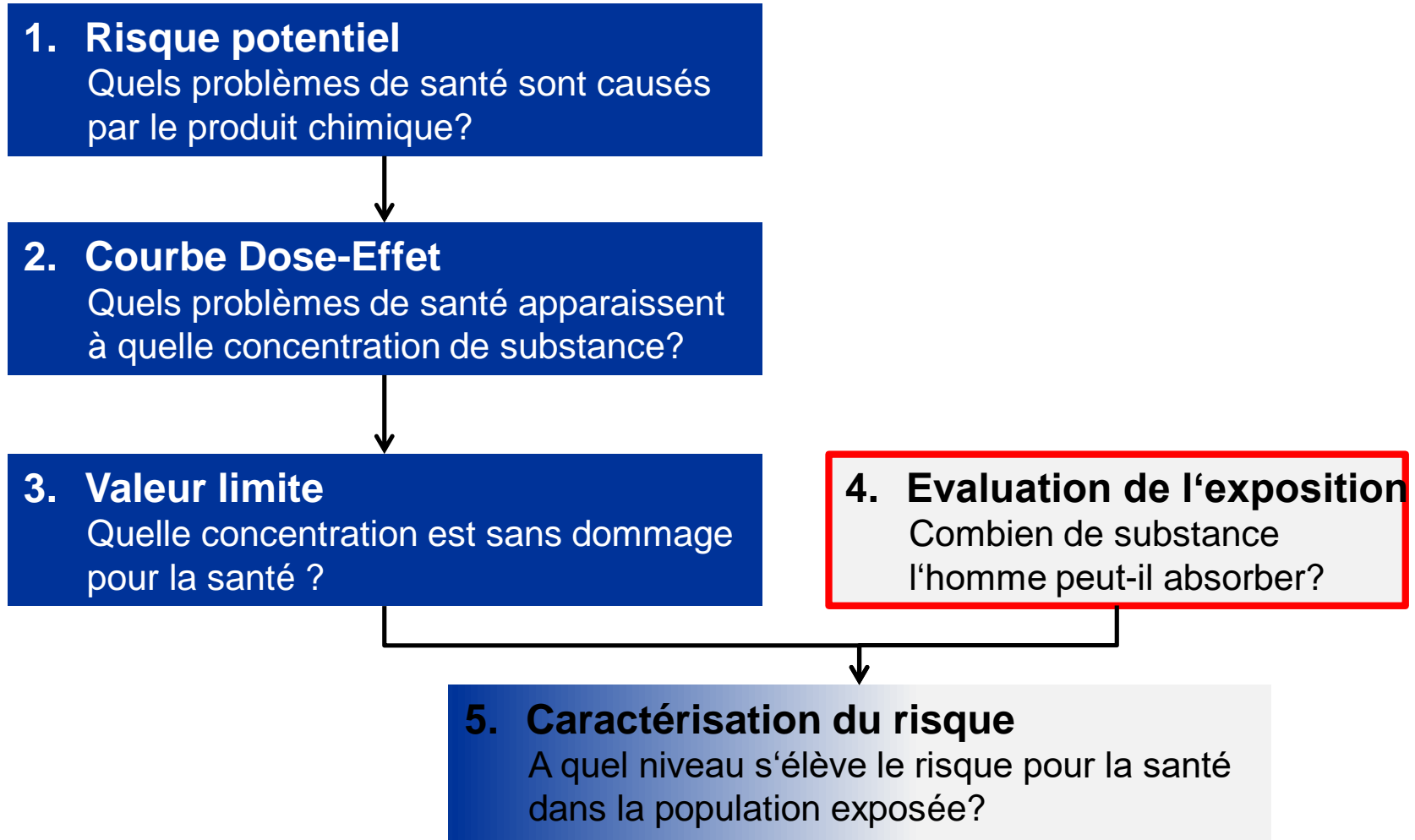
AOEL: Acceptable Operator Exposure Level

AOEL sont issues d'études sur la toxicité sous-chronique

Dose la plus élevée, à laquelle peut-être exposé un travailleur **8h/jour**, sans que des dommages pour la santé soient attendus.

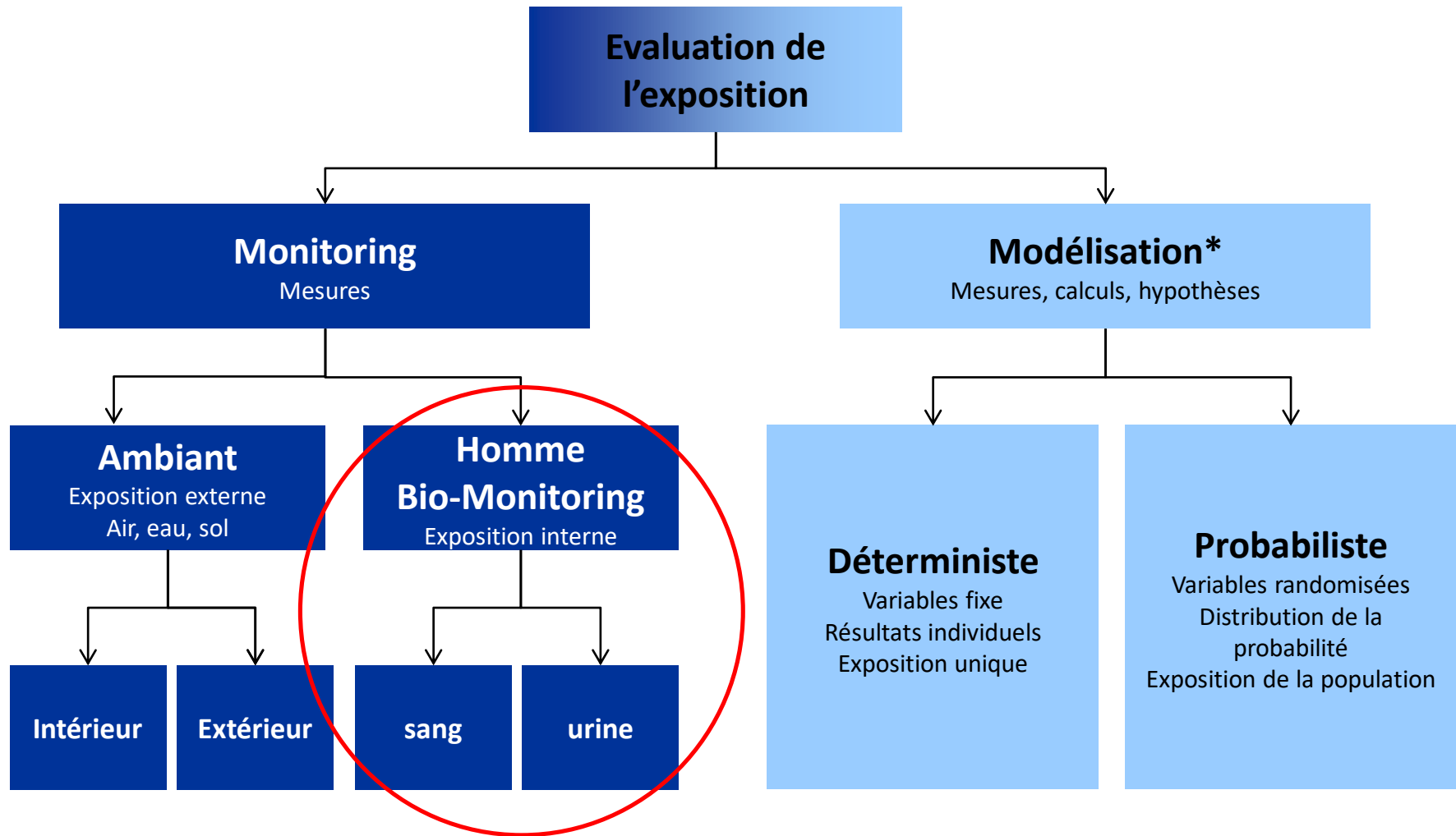
L'évaluation du risque en toxicologie est un processus en plusieurs étapes

Quel est le risque pour la santé et quelle est son importance?



Il existe différentes méthode pour l'évaluation de l'exposition

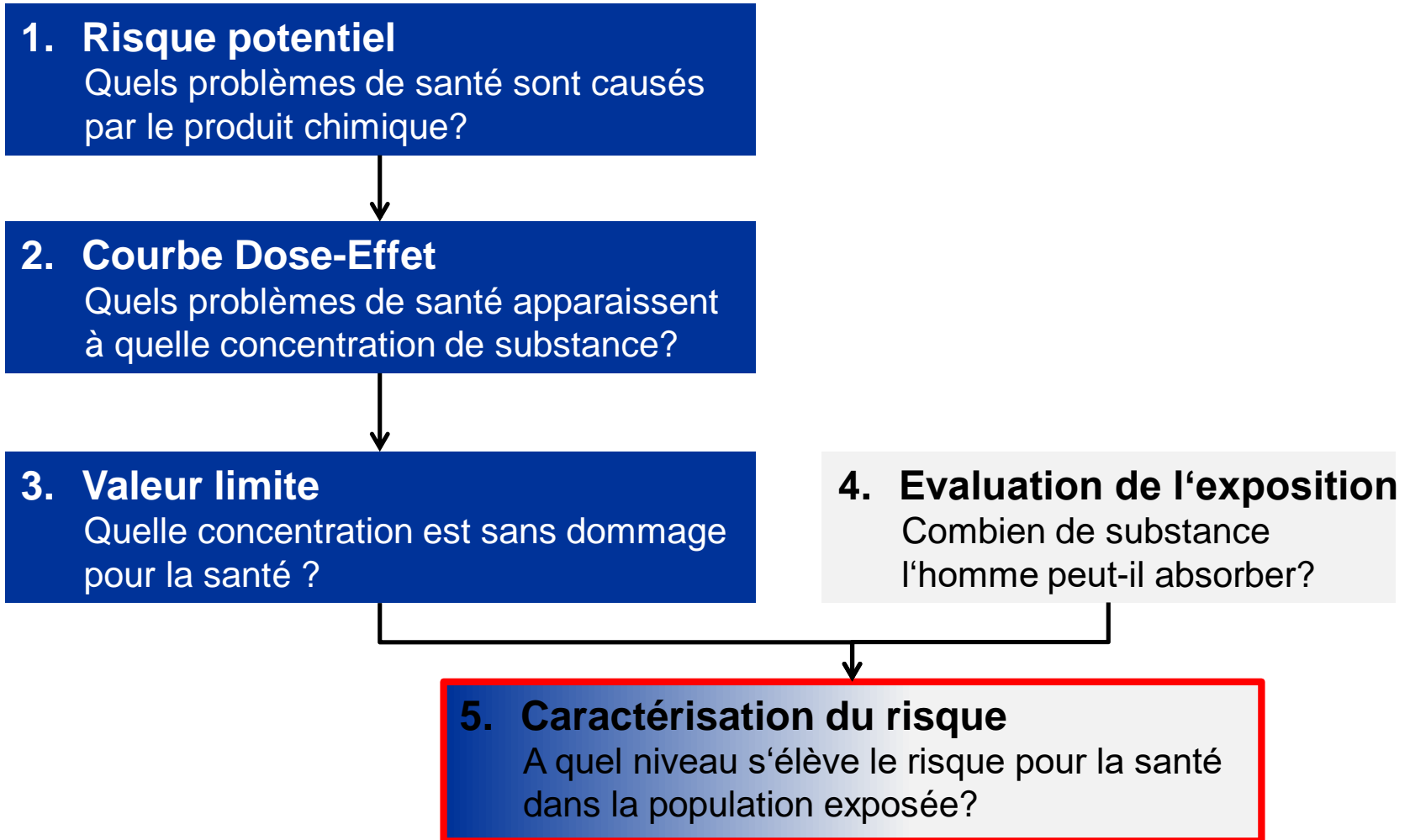
Exposition interne la plus pertinente pour l'évaluation des risques



* Avantages par rapport au monitoring : plus rapide et moins cher, applicable sur des populations nombreuses, le passé, le future et des scénarios alternatifs peuvent être modélisés.

L'évaluation du risque en toxicologie est un processus en plusieurs étapes

Quel est le risque pour la santé et quelle est son importance?



Caractérisation du risque

Comparaison de la limite admissible avec l'exposition estimée



Exposition < valeur limite

Risque improbable



Exposition > valeur limite
Risque possible, dépendant de la dose

Comment sommes nous exposés aux produits phytosanitaires ?

Chez l'homme, l'arsenic provoque le cancer principalement après inhalation.

Trois différentes voies d'exposition sont possibles

Ingurgitation, respiration et absorption à travers la peau



Oral



Inhalation



Dermal

La dangerosité d'une substance est dépendante de la voie d'absorption

Ex.: Chez l'homme, l'arsenic provoque le cancer principalement après l'inhalation.

Désintoxication de l'arsenic dans le tractus gastro-intestinal, mais pas dans les poumons.

Exposition aux pesticides

Ingurgitation



Les intoxications accidentelles par ingestion sont rares

Les tentatives de suicide sont la cause la plus courante d'empoisonnement

Les intoxications aiguës par les pesticides sont rares dans les pays industrialisés, bien qu'il y soit utilisé 80% des pesticides dans le monde.



Paraquat (herbicide) provoque une fibrose pulmonaire irréversible
Mort par suffocation après quelques jours - semaines

Exposition des consommateurs à des aliments contaminés par des pesticides

Exposition = Quantité consommée x concentration de résidus

Scénario 1: Exposition aigue, empoisonnement en dépassant le ARfD

Consommation à court terme de grandes quantités d'un seul aliment fortement chargé

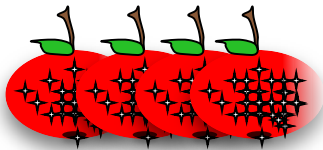
Exposition aigue

=

Consommation élevée
(données EU)

x

Contamination élevée en
pesticides : niveau
maximal de résidus



Scénario 2: Exposition chronique, empoisonnement en dépassant les ADI

Consommation continue de quantités communes d'aliments différents, contaminés différemment

Exposition chronique

=

Consommation moyenne
(données EU; Menu.CH)

x

Résidus moyen selon les
études de terrain

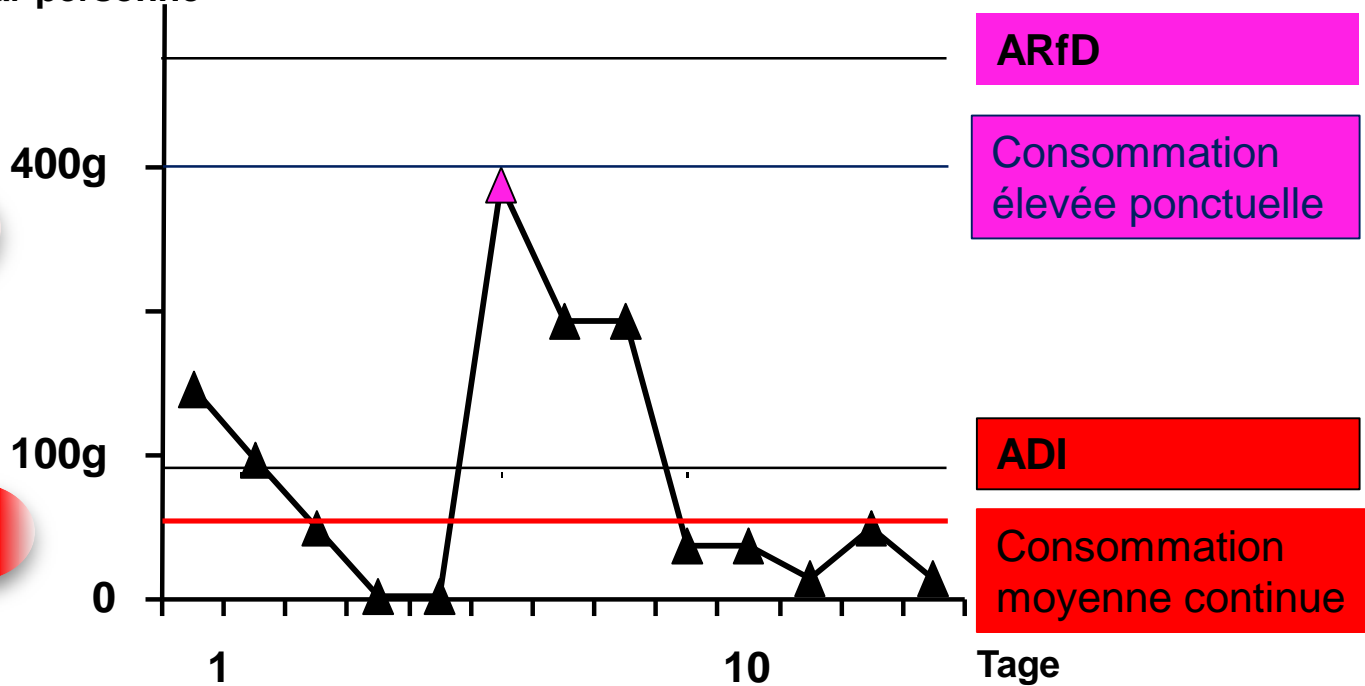
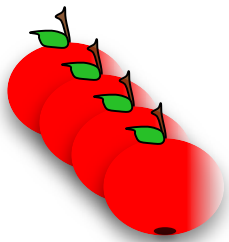


Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

Exposition des consommateurs à des aliments contaminés par des pesticides

Différents comportements alimentaires déterminent l'exposition

Consommation par personne



Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

ARfD: Acute Reference Dose; ADI: Acceptable Daily Intake

Exposition aux pesticides

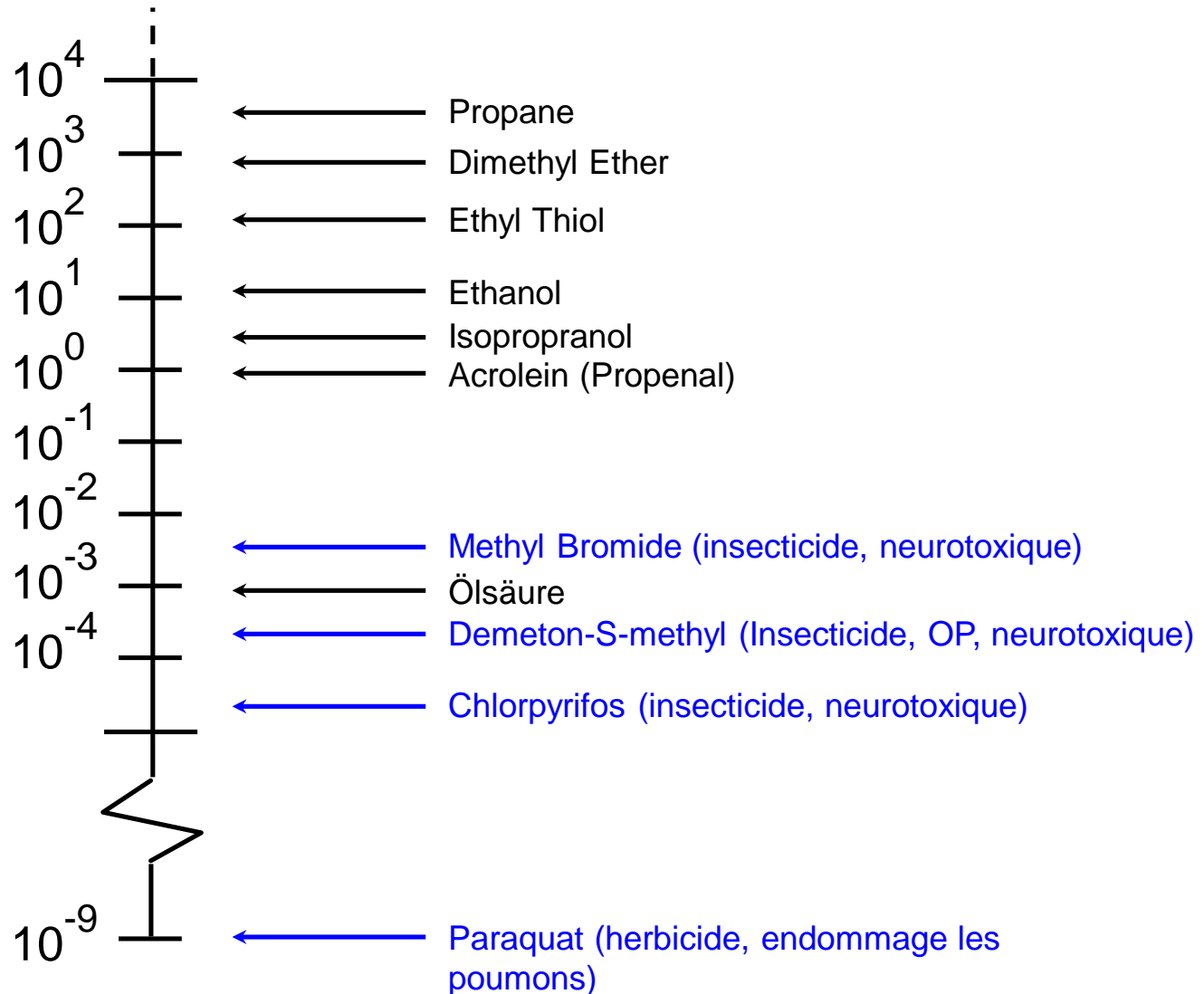
Inhalation



La pression de la vapeur est déterminante pour dans le risque d'inhalation

mais la plupart des pesticides ont une faible pression de vapeur / s'évaporent mal

Pression de vapeur : mm/Hg (20-25°C)



La taille des particules est cruciale pour l'inhalation

mais seules les plus petites particules pénètrent dans les alvéoles

Taille des particules

$> 7 \mu\text{m}^*$
'absorbable'

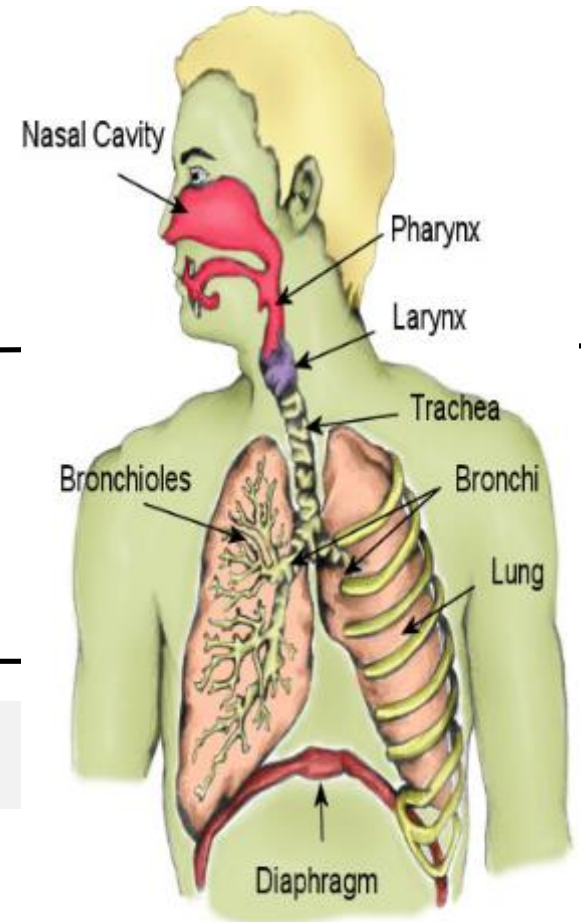
Retenu dans le nez, la bouche et la gorge, peut être avalé

$2 - 7 \mu\text{m}$

Maintenu dans la trachée
Peut être avalé après avoir toussé

$< 2 \mu\text{m}$
'respirable'

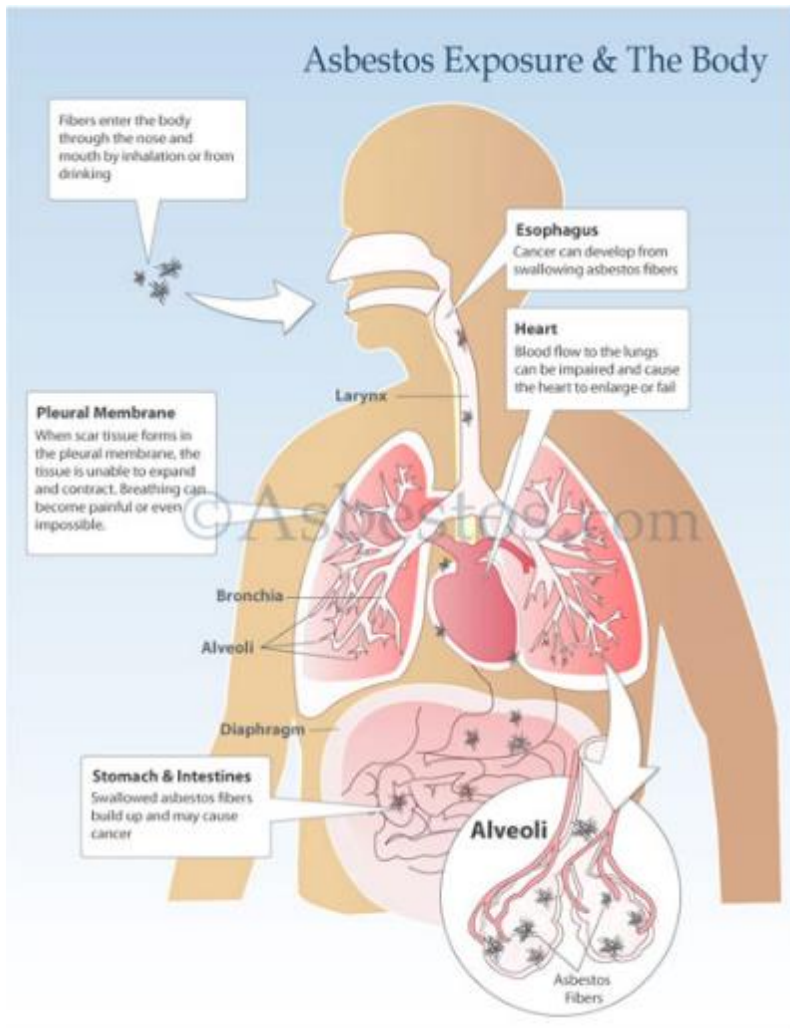
Peut envahir les alvéoles
Peut être exhalé ou entrer dans le sang



* $1 \mu\text{m}$ = 1-millième de millimètre, 1-millionième de mètre

Size matters

Expérience avec des fibres d'amiante et de la poussière fine

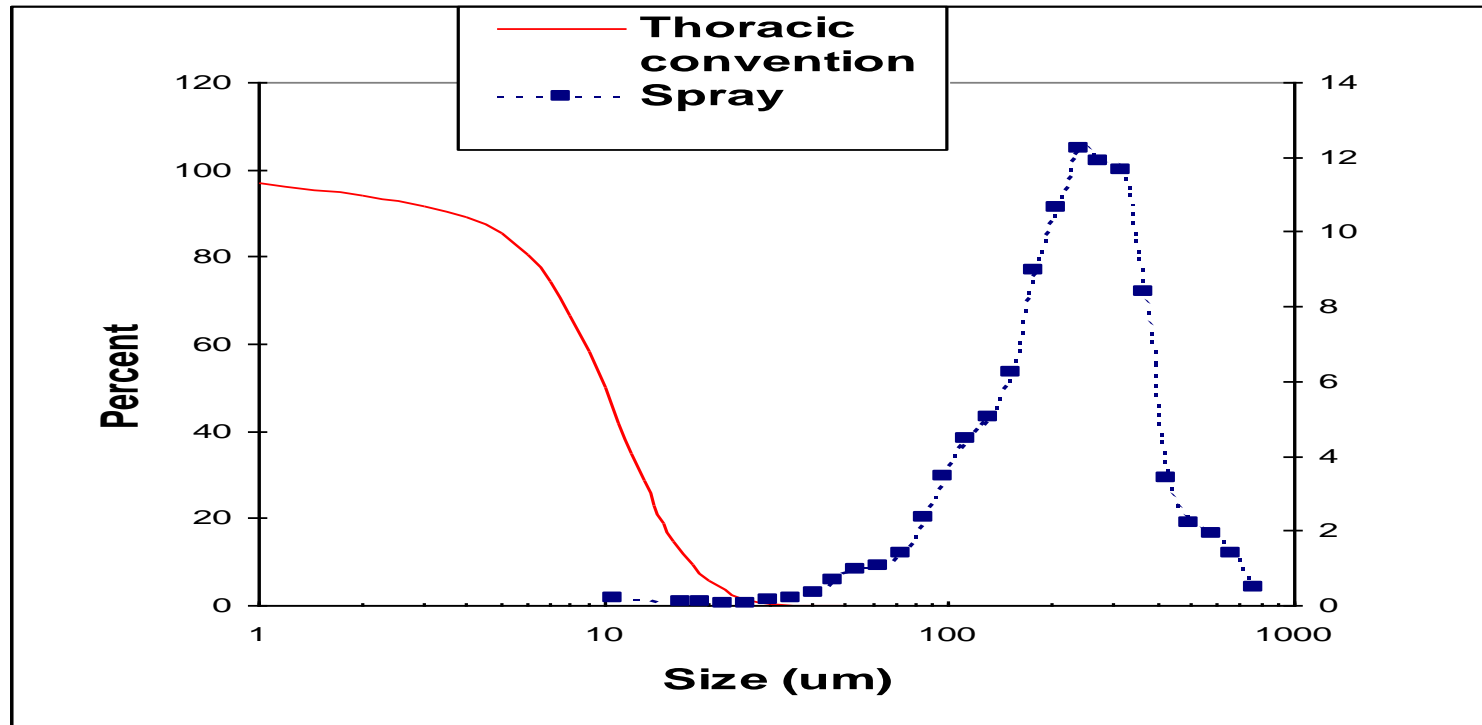


Feinstaub in Chinas Grossstädten
Auswirkungen auf Atemwege und das Herz-Kreislaufsystem

L'inhalation de pesticides est peu probable

les gouttelettes sont trop grosse et donc non respirables

Distribution granulométrique d'une application typique en comparaison avec des grosses particules respirables



Pratiquement pas de recouvrement,
La fraction de toxicologie pertinente < 0,2%

Exposition aux pesticides

A travers la peau



Absorption par la peau en fonction du type de tissu

Les petites substances grasses et solubles dans l'eau pénètrent mieux dans les couches de la peau

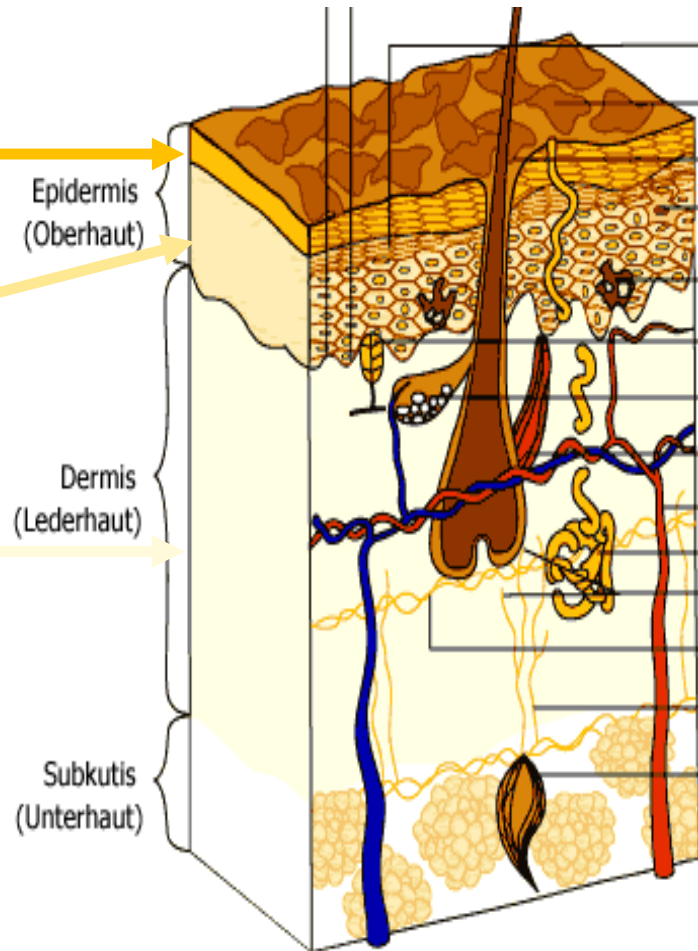
La couche morte de l'épiderme (couche cornée), est bien drainée pour les subst. liposolubles.

La couche vivante de l'épiderme est bien drainée pour les subst. solubles dans l'eau.

Effet réservoir pour les subst. liposolubles.

Dans le derme se trouve une transition entre des endroits bien perfusé et pas perfusé.

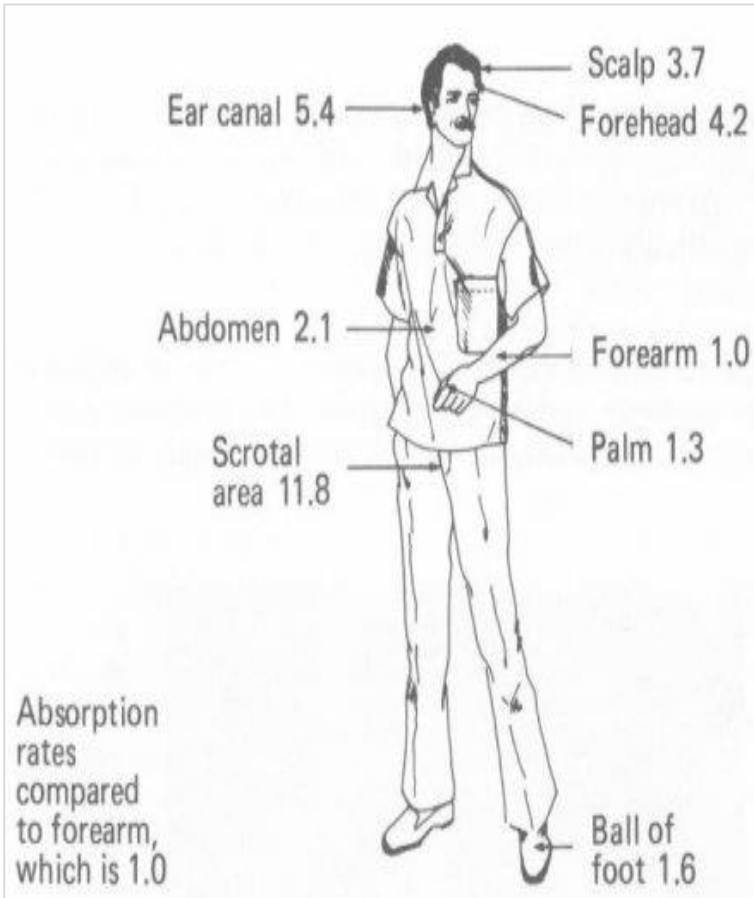
Les substances pénètrent dans le sang et les organes.



Les travailleurs sont en contact avec des pesticides principalement par la peau

Différentes sensibilités suivants les régions de la peau

Anatomie



Autres facteurs

Age:

- Change la structure et fonction de la peau

Lésions cutanées :

- Chimiques : détergent, alcool
- Physiques : crème solaire
- Pathologiques : blessure, maladies

Espèce:

- Le rat n'est pas représentatif pour les hommes

Métabolisme:

- Pertinent pour les grandes surfaces de peau

Teneur en eau:

- Plus la teneur en eau est élevée, plus la perméabilité est grande

Absorption différente à différents endroits du corps
L'épaisseur de la peau et de la couche cornée est cruciale

Conclusion : la toxicité seule ne représente pas le risque pour la santé

L'exposition peut être minimisée par des mesures de protections

Risque potentiel Toxicité	x	Exposition Dose tolérable	=	Risque
-------------------------------------	---	-------------------------------------	---	---------------

Possibilité d'un risque pour la santé	≠	Probabilité d'un risque pour la santé
--	---	--

Conclusion: chaque substance toxique peut être manipulée en sécurité
lorsque l'absorption d'un poison est empêchée / réduite

Paracelus (1493 – 1541):

„C'est la dose qui fait le poison“

- Quand on est pas exposé à une substance
→ Pas de dommages pour la santé
- Lorsqu'on est exposé à une substance,
Mais rien/peu de celui-ci entre dans le corps
Pas de dommages pour la santé

