

**Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira
Faculté SNV – Département de biologie – Master 02 Biochimie appliquée**

TD 02 – La toxicité des résidus de pesticides (produits phytosanitaires)

Eléments de toxicocinétique

Toute substance étrangère à l'organisme (xénobiotique), qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un contaminant, suivent le même cheminement dès qu'ils ont pénétré, et ce sont les mêmes phénomènes physico-chimiques, biochimiques ou biologiques qui vont présider à leur devenir. La empruntée à la pharmacologie résume le sort d'une substance dans l'organisme, sort que l'on désigne par le sigle

ADME :

A = Absorption à partir des diverses voies de pénétration.

D = Distribution aux différents organes et tissus par les courants sanguins et lymphatiques.

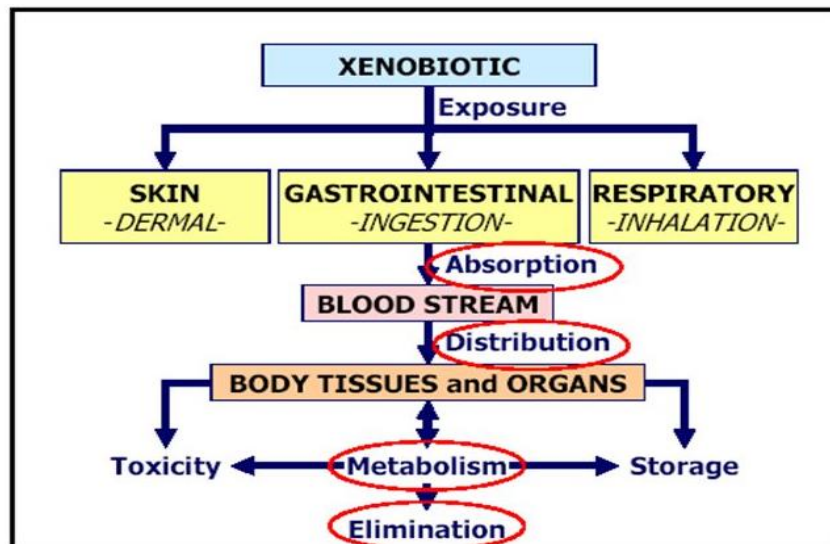
M = Métabolisation par des réactions biochimiques se déroulant dans certains organes (foie) qui transforment la substance initiale en métabolites plus faciles à éliminer mais parfois aussi plus toxiques.

E = Elimination dans les liquides biologiques surtout l'urine mais aussi la sueur, le lait, etc...

La phase galénique (terme réservé aux médicaments) pourrait correspondre à la libération de la substance active à partir de la formulation appliquée sur le végétal, ou à laquelle l'utilisateur est exposé. La phase toxicocinétique intervient après l'absorption par les différentes voies possibles (respiratoire, cutanée, orale), la substance se retrouve alors dans le courant sanguin sous deux formes en équilibre : libre ou liée (aux protéines) et seule la forme libre pourra traverser les membranes biologiques et atteindre directement ou après biotransformation (métabolisation) les organes cibles ou les lieux de stockage (graisses) ou encore être éliminée.

La phase toxicodynamique désigne au niveau de l'organe cible, la réaction entre la substance et le récepteur de laquelle naît l'expression biologique, c'est à dire l'effet toxique. Ce diagramme indique bien que depuis son absorption jusqu'à son élimination la progression de la substance consiste essentiellement à franchir des membranes cellulaires : peau, intestin, vaisseaux sanguins, etc... et qu'un certain nombre de propriétés liées d'une part à la substance (caractéristiques physico-chimiques) et d'autre part à l'organisme lui-même, vont conditionner ce cheminement. Dans une optique finaliste, on peut considérer que ce schéma est favorable à l'organisme puisque toutes les étapes concourent à favoriser l'élimination de la substance étrangère de l'organisme (d'où les termes de détoxification ou détoxification) avec cependant une réserve concernant l'étape de métabolisation au cours de laquelle il peut apparaître des entités chimiques plus réactives et plus agressives que le produit initial (notion de toxification).

La figure ci-après montre les différentes manières d'exposition et de toxicocinétique des substances étrangères à l'organisme (Xénobiotiques) dont les pesticides.



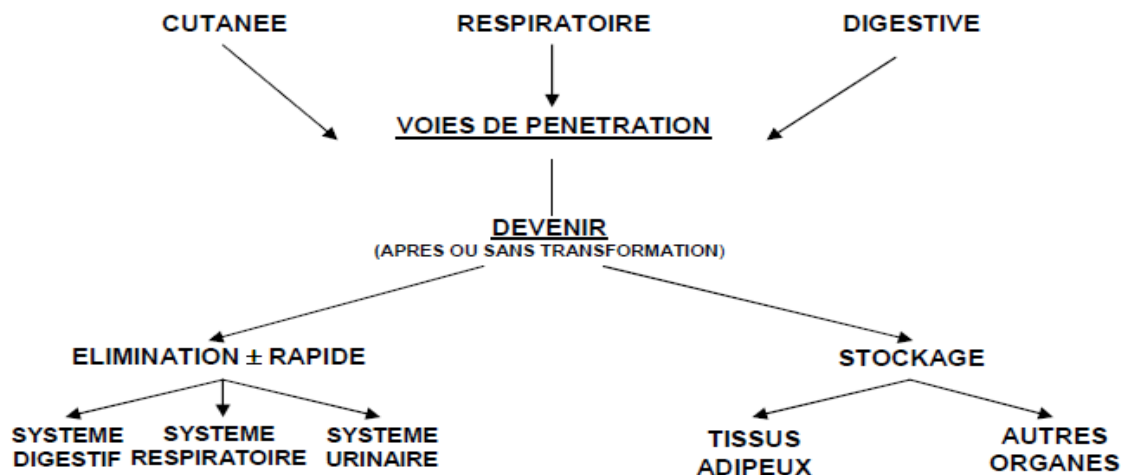
Les modes de pénétration sont conditionnés par l'utilisation habituelle des produits (hormis les tentatives de suicide ou les méprises), par leur présentation, leurs modes et leurs moyens d'application. Parmi les modes de pénétration, la pénétration respiratoire est la plus redoutable en raison de la proximité du courant sanguin, du débit sanguin très élevé, de la minceur de l'épithélium pulmonaire et de la grande surface d'échanges. Le mode de pénétration cutané est également très important bien que la peau soit classiquement considérée comme une barrière protectrice en raison notamment de la présence de la couche cornée, plusieurs facteurs entrent en jeu : affinité de la substance pour la peau, liposolubilité du produit, état sanitaire de la peau (blessure, eczéma, surface exposée, etc...). Il convient de rattacher à ce mode de pénétration, la pénétration à travers les muqueuses, facilitée par l'absence de couche cornée et par une vascularisation plus dense (œil, nez, bouche).

Le mode de pénétration par voie orale est à la fois exceptionnel dans le contexte des produits phytosanitaires (accidents, suicide) mais aussi très banal (manque d'hygiène : mains non lavées/alimentation sur le lieu de travail) voire courant (consommateur) ; l'absorption digestive peut s'effectuer à tous les niveaux du tube digestif (bouche, œsophage, estomac) mais surtout au niveau de l'intestin qui constitue un lieu d'absorption privilégié (grande surface d'échange, gradient de concentration favorable à l'absorption) mais la présence d'aliments dans le tube digestif, d'acide chlorhydrique et d'enzymes peut aussi moduler le processus.

Certains produits (même introduits à fortes concentrations) peuvent être éliminés rapidement par voie respiratoire, urinaire ou digestive (féces) après avoir été ou non métabolisés notamment au niveau hépatique (organophosphorés) ; d'autres produits au contraire, même pénétrant en faible quantité, peuvent s'accumuler et être stockés en différents endroits et en particulier dans le tissu adipeux (organochlorés).

Il faut également noter que de nombreux facteurs comme l'âge, le sexe, l'état sanitaire, l'état nutritionnel, etc..., sont susceptibles de modifier chacune des étapes du diagramme ADME.

La figure ci-après montre le devenir des pesticides dans l'organisme.



Données expérimentales sur la toxicité des pesticides

Les effets observés sur les animaux d'expérience peuvent avoir une double origine. Ils sont décrits dans le dossier d'homologation et sont alors extrêmement complets et détaillés, ils concernent tous les organes et tissus et toutes les fonctions physiologiques dans leurs diverses composantes (cellulaires, génétiques, biochimiques), mais ces données sont la propriété du pétitionnaire qui tient à protéger son secret industriel et commercial et elles ne sont connues que des experts tenus à la confidentialité. La seconde source émane de la recherche fondamentale. En effet, certains chercheurs s'intéressant à une fonction biologique particulière, peuvent avoir recours à l'utilisation de molécules pesticides comme « modèles moléculaires » leur permettant d'explorer plus avant chez l'animal, la fonction étudiée (exemple le passage transplacentaire) ; d'autres peuvent s'intéresser directement aux effets biologiques d'un pesticide (exemple l'imidaclopride).

Les résultats obtenus, éventuellement assortis d'observations diverses sur le comportement des animaux traités, sont intéressants mais forcément limités sur le plan toxicologique car ce n'est pas la finalité de ce type de recherche. D'autres données peuvent être utilisables mais elles ne sont pas du domaine de l'expérimentation, elles sont issues d'observations effectuées à la suite d'intoxications accidentelles ou malveillantes d'animaux domestiques, d'élevage ou de compagnie ou d'animaux sauvages des faunes terrestres et aquatiques intoxiqués lors de divers épandages. Ces dernières données pour très intéressantes qu'elles soient ne renseignent que partiellement et surtout ne concernent que les effets toxiques aigus et rarement les toxicités chroniques et relèvent plus du domaine de l'écotoxicologie.

Eléments de toxicités expérimentales

Bien évidemment, en France, l'expérimentation sur l'homme n'est pas autorisée, elle est seulement permise dans le cas des médicaments par des experts autorisés, et dans certaines conditions. Il faut cependant signaler qu'à l'encontre de cette règle, la circulaire du 8 août 1980 (J.O. 25/09/80) relative aux demandes d'autorisation de substances destinées à être introduites volontairement dans les aliments mentionne que si « l'innocuité du ou des produits à essayer a été démontrée chez l'animal, une étude clinique portant sur des volontaires en bonne santé et clairement informés pourra être entreprise. Cette étude devra mettre en œuvre des quantités aussi peu élevées que possible du ou des produits à essayer et se limiter à des études de bilan permettant de vérifier que chez l'homme le

métabolisme du ou des produits à essayer ne diffère pas de celui qui a été mis en évidence chez l'animal. ».

Bien entendu, en matière de pesticides, seule l'expérimentation animale est habituellement effectuée avec tous les problèmes d'extrapolation à l'homme des résultats observés que cela pose. Il serait donc nécessaire pour valoriser cette extrapolation de multiplier le nombre d'espèces animales mais pour des raisons de faisabilité seul un nombre restreint d'espèces est testé et le bon sens conseille de prendre en compte un certain nombre de facteurs : but recherché (traitement des cultures, des animaux, des locaux, de l'air, de l'eau, usages domestiques), formulations utilisées (gaz, liquides, solides), préparations techniques et adjuvants, procédés d'application (pulvérisation, fumigation, trempage, badigeonnage, ULVH, aéronefs), comportements dans divers milieux (air, eau, sol) et vis à vis de divers paramètres (pH, température, humidité, lumière), métabolisme chez diverses espèces animales, possibilité de certains risques spéciaux (comportement à l'incinération).

La partie « toxicologie expérimentale » constitue une part très importante du dossier d'homologation, elle est extrêmement complète et indique, en l'état actuel des connaissances scientifiques, le comportement toxicologique complet de la molécule et de ses principaux métabolites.

Les types d'expérimentations demandées ne diffèrent pas fondamentalement de ceux des autres produits chimiques ; on distingue les toxicités par de fortes doses (toxicités aiguës ou subaiguës), les toxicités par administration répétée (toxicités chroniques ou à long terme) et les toxicités spéciales.

Profil toxicologique d'une substance chimique en général :

Il est à préciser qu'à chaque fois qu'une nouvelle molécule est découverte ou caractérisée, qu'elle soit d'intérêt alimentaire (additifs dont les conservateurs, et les vitamines), pharmaceutique, médical (médecine humaine ou vétérinaire), phytosanitaire (pesticides), avant son application, elle doit passer sur un ensemble de tests parmi lesquels, l'analyse toxicologique. Cette dernière a pour but de fixer le profil toxicologique de chaque substance, correspondant à ces effets sur des cellules, des organes et des individus ; des effets à court et à long terme et des actions toxiques sur les fonctions physiologiques.

Le schéma suivant, illustre un exemplaire, le plus suivi, d'un profil toxicologique.

<p><u>Métabolisme mammifère (rat) : absorption, distribution, métabolisme, excrétion</u></p> <p>1-Toxicité aiguë : orale, cutanée, inhalation, irritation, sensibilisation (idem / formulation)</p> <p>2-Toxicité subchronique orale : -3 mois (chien – rat) -éventuellement 12 mois (chien)</p> <p>3-GénotoxicitéH : mutagenèseH <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> : 5 tests</p> <p>4-Toxicité à long terme / cancérogenèse : -2 ans (rat) -18 mois (souris)</p> <p>5-Toxicité sur la reproduction : -Rat (au moins 2 générations) -TératogénèseH (rat et lapin)</p> <p>6-Eventuellement : ® Subchronique cutanée, inhalation, neurotoxicité différée ® Etudes mécanistiques</p>
--

Là il est demandé à l'étudiant de se pencher sur d'autres spécimens de profils toxicologiques d'autres types de substances chimiques, afin d'avoir différentes idées sur l'ensemble des essais expérimentaux exploités afin de décortiquer les conséquences toxicologiques, qui découlent de l'emploi de molécules non connues.