

Adebiotech



**Maitrise des risques liés à l'utilisation des produits
phytopharmaceutiques: *L'approche scientifique***

Jean François Narbonne

7 Décembre 2021



ASSOCIATION TOXICOLOGIE-CHIMIE PARIS

Les Pesticides :

Quels effets sur la santé &
l'environnement?

Influence sur les cancers, Parkinson, biodiversité, ...

Insecticides

Herbicides

Fongicides



Effets Spécifiques

PESTICIDES

*Effets
Biologiques*

Effets Toxiques
Non cible

Compartiment
Physique

- Eau
- Air
- Sols / Sédiments



Cancérogénèse

Neurotoxicité

Reprotoxicité

Métabolisme

Compartiment
Biologique

- Bactéries / champignons
- Végétaux
- Animaux
- Homme

Pesticides - Effets sur la santé (1)

Expertise collective INSERM 2013

Effets (cancer)	Exposition	Populations concernées	Lien
LNH	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers production	++
Leucémies	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers production	+
Hodgkin	Pesticides (sans distinction)	Secteur professionnel agricole	+/-
Myélome multiple	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++
Prostate	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers production	++
Testicule	Pesticides (sans distinction)	Populations agricoles	+/-
Cerveau (gliomes)	Pesticides (sans distinction)	Populations agricoles	+/-
Mélanomes	Pesticides (sans distinction)	Populations agricoles	+/-

Pesticides - Effets sur la santé (2)

Expertise collective INSERM 2013

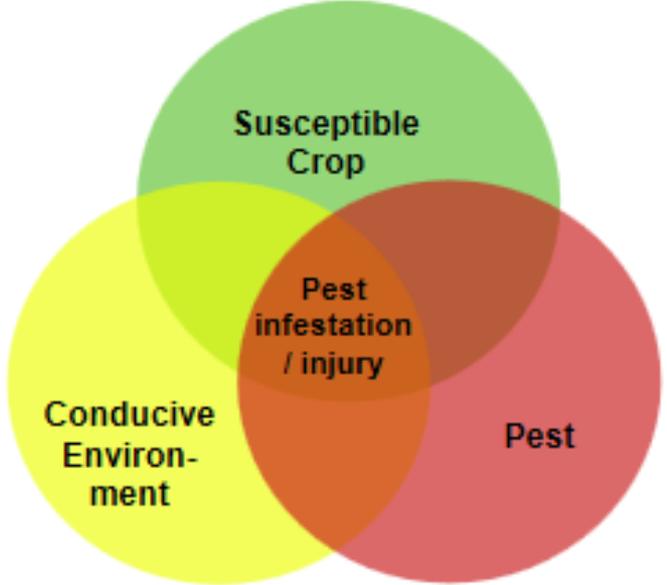
Effets (Neuro. Repro)	Exposition	Populations concernées	Lien
Parkinson	OC, Paraquat, Roténone	Professionnels ou non	++/+
SLA (sclérose latérale amyotrophique)	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs	+/-
Alzheimer	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs	+
Troubles cognitifs	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, antécédents d'intox aigues	+
Troubles anxio-dépressifs	Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, antécédents d'intox aigues	+/-
Développement enfant	Pesticides (sans distinction)	Expositions professionnelles (grossesse), au domicile (proximité, usages domestiques)	++/+
Cancer de l'enfant	Pesticides (sans distinction)		++
Fertilité fécondabilité	Pesticides (sans distinction)	Expositions professionnelles	+

Interaction Homme – Culture – Ravageur – Environnement



Source: Shutterstock.

Humans



Abeilles



Oiseaux



Vers de terre



Biodiversité ?

organismes du sol



...

Les Pesticides :

Comment ça marche ?

Action sur les organismes, l'environnement

MoA des pesticides

Insecticides

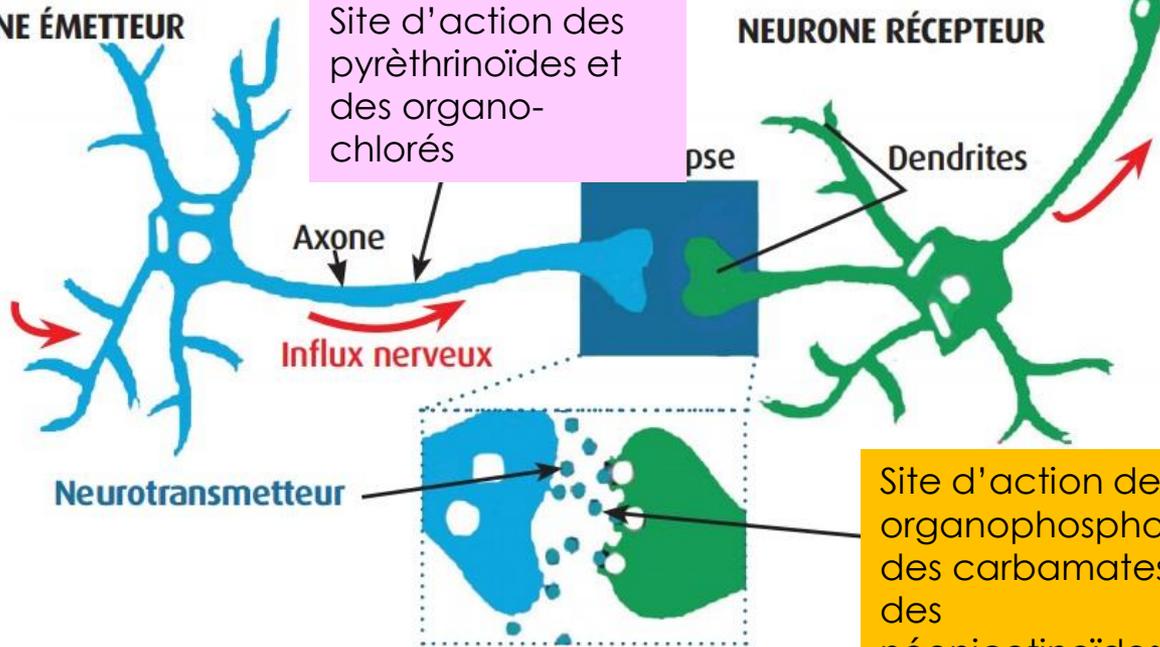
Neurotoxicité

Transmission axonale et synaptique

NEURONE ÉMETTEUR

Site d'action des pyréthrinoïdes et des organo-chlorés

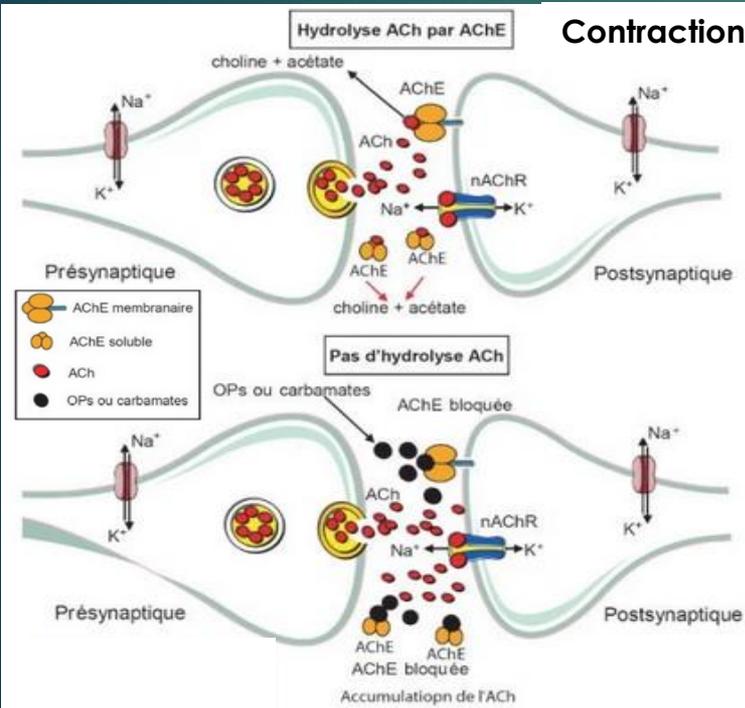
NEURONE RÉCEPTEUR



Neurotransmetteur

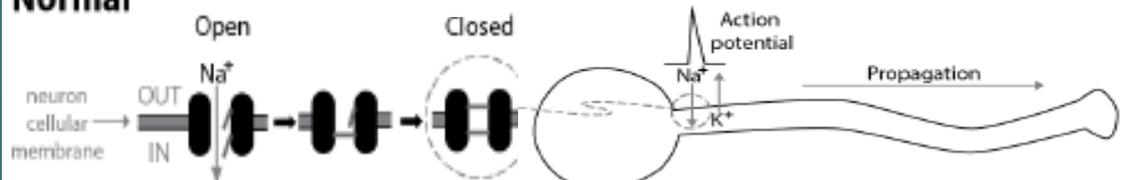
Site d'action des organophosphorés des carbamates et des néonicotinoïdes

Contraction musculaire



Normal

Sodium-channel



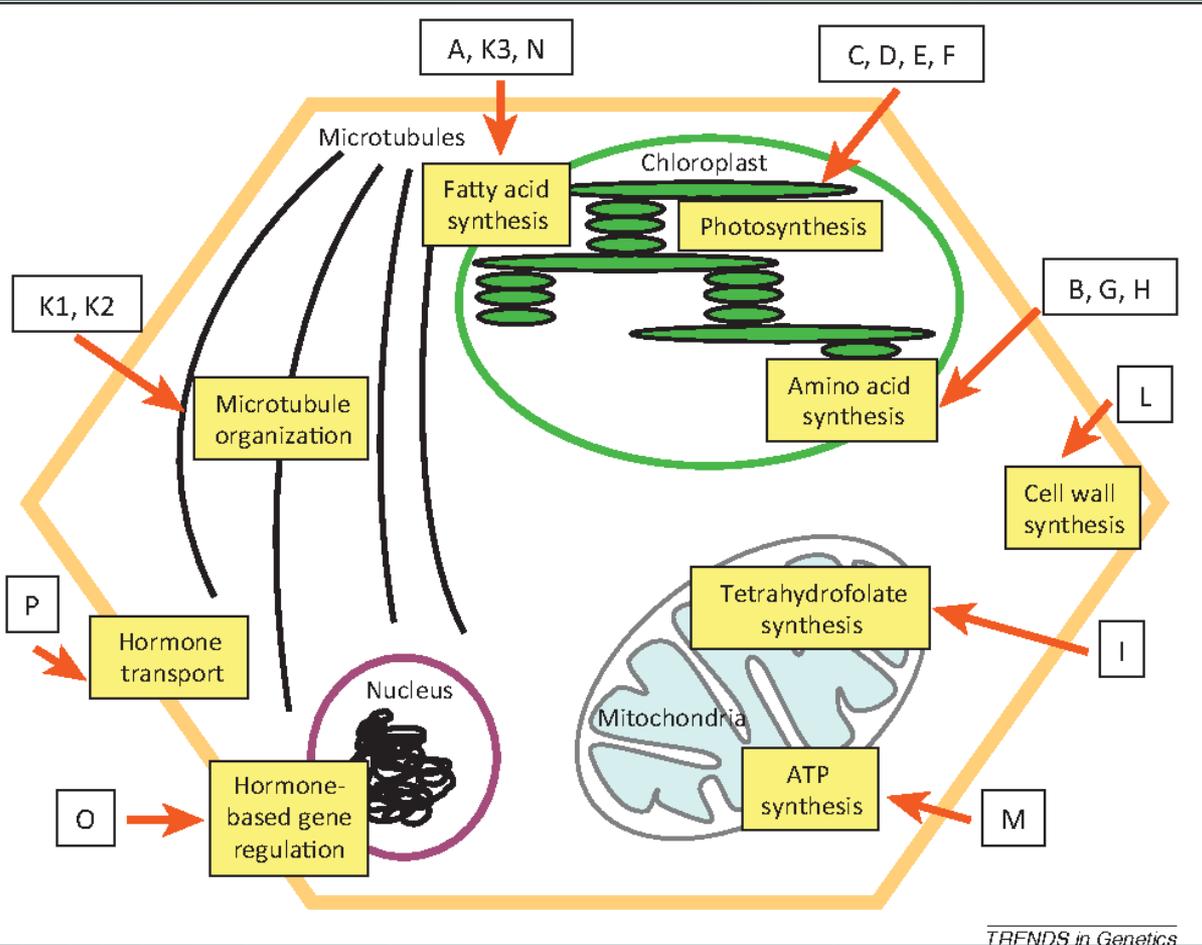
Pyrethroid

Type I



MoA des pesticides

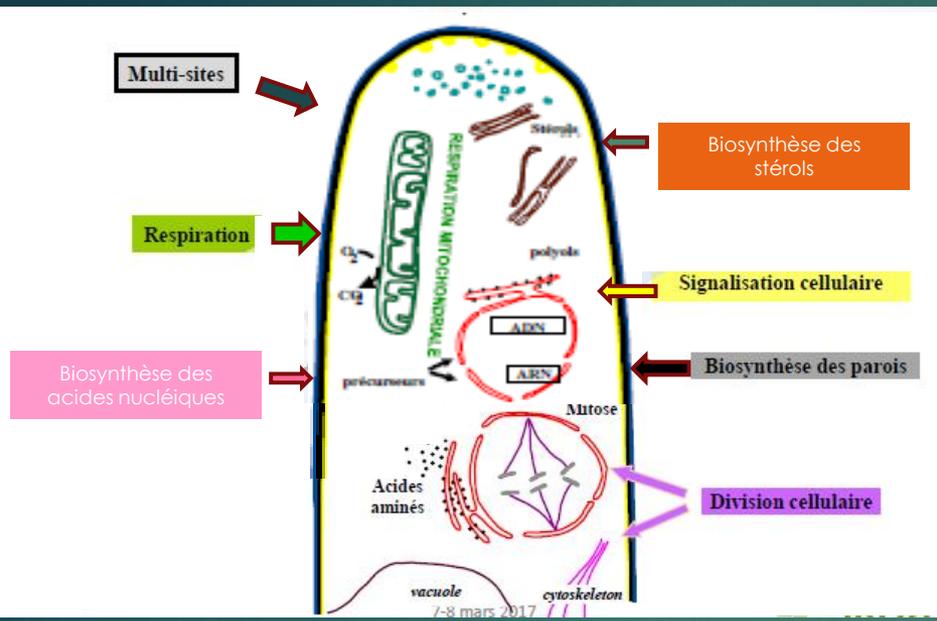
Herbicides



HRAC & WSSA	Legacy HRAC	
1	A	Inhibition of ACCase
2	B	Inhibition of ALS
3	K1	Inhibition of microtubule assembly
4	O	Auxin mimics
5	C1,2	Inhibition of photosynthesis PS II – Serine 264
6	C3	Inhibition of photosynthesis PS II – Histidine 215
9	G	Inhibition of EPSP synthase
10	H	Inhibition of glutamine synthetase
12	F1	Inhibition of PDS
13	F4	Inhibition of DOXP synthase
14	E	Inhibition of PPO
15	K3	Inhibition of VLCFAs
18	I	DHP inhibition
19	P	Auxin transport inhibitors
22	D	PS I electron diversion
23	K2	Inhibition of microtubule organization
24	M	Uncouplers
27	F2	Inhibition of HPPD
29	L	Inhibition of cellulose synthesis
30	Q	Inhibition of fatty acid thioesterase
31	R	Inhibition of serine threonine protein phosphatase
32	S	Inhibition of solanesyl diphosphate synthase
33	T	Inhibition of homogentisate solanesyltransferase
34	F3	Inhibition of lycopene cyclase
0	Z	Unknown mode of action

MoA des pesticides

Fongicides



- Produits minéraux à base de cuivre ou de soufre (1-20 kg/ha)
- Produits organiques de synthèse
- Dithiocarbamates (manèbe, mancozèbe, zirame, Thirame...)
- Chlorométhylmercaptans (dicofluanide, folpel...)
- Guanidines (doguanide, guazatine)
- Quinones (dithianon)
- Hydroxyquinoléines (Oxyquinoléate de Cu)
- Aromatiques (Chlorothalonil)
-
- Utilisés depuis plusieurs décennies
- Cibles: Glycolyse, cycle de Krebs, chaîne respiratoire, b-oxydation des AG

Carboxamides

SDH ou complexe II

SDHI

Roténone

Strobilurine

Oxygène

Cyanure

Chaleur

Respiration

Energie

Carboxine [B]

CC(=O)Nc1ccc(O)cc1

Boscalid [P]

CN1C=NC(C(F)(F)F)C(=O)N1c2ccc(F)c(F)c2

Ketoconazole bound to cytochrome P450 3A4

Cytochrome P450

Reductase

NADPH

NADP+

ROH + H₂O

FMN

FAD

Persistence dans l'environnement

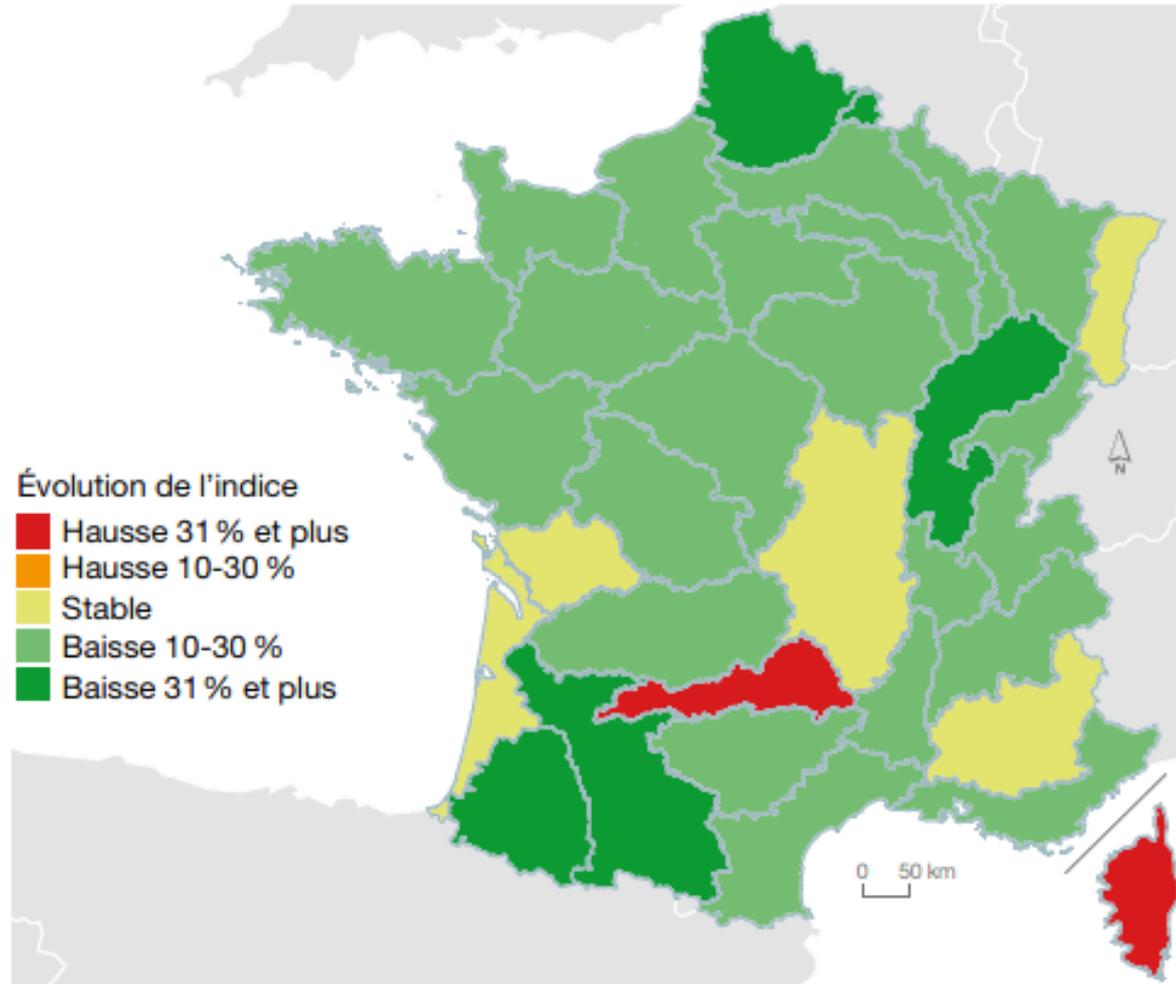
Insecticide Examples

Compound Class	Examples	Persistence in the Environment
Organochlorides (chlorinated hydrocarbons)	DDT, DDD, aldrin, chlordane, toxaphene, lindane	High - 5 to 15 years
Organophosphates	diazinon, malathion, parathion, chloropyrifos	Intermediate - 1 week to several weeks
Carbomates	Carbaryl (sevin), matacil, temik, zectran, aminocarb	Low- 2 weeks or less
Pyrethroids	decamethrin, permethrin, bifenthrin	Low- days

Dernières données sur les eaux de surface en France

L'indice « pesticides » dans les cours d'eau baisse d'environ 20 % depuis 2008.

ÉVOLUTION DE L'INDICE PESTICIDES DANS LES COURS D'EAU, DE 2008 À 2018



Champ : sous-bassins hydrographiques de France métropolitaine.

Source : Eaufrance, Naïades (données sur la qualité des eaux de surface). Traitements : SDES, 2020

- ▶ Amélioration due principalement à la baisse des herbicides
- ▶ Diminution Aminotiazole et amitrole
- ▶ Augmentation Pendiméthaline et Cyperméthrine

Les Pesticides :

Comment sont-ils encadrés ?

Etudes a priori

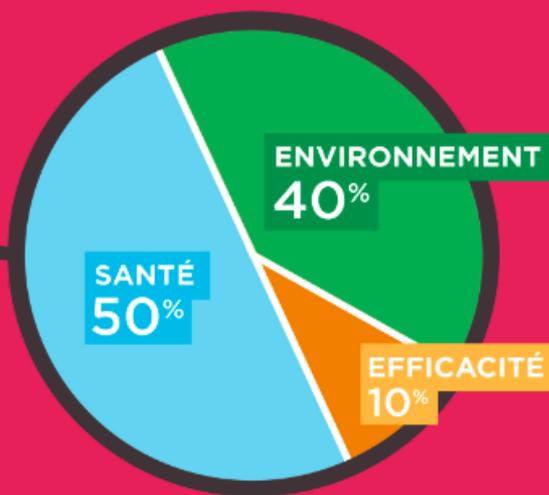
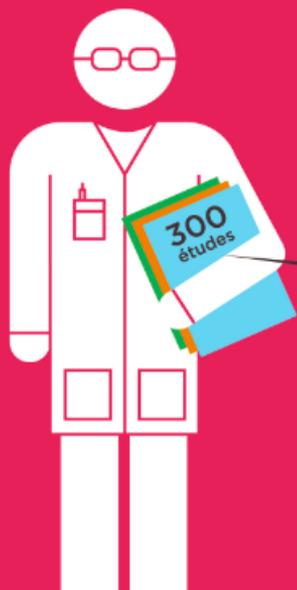
Réglementation, AMM, LMR, Produits fini, Référencement ...

Réglementation

L'HOMOLOGATION : L'AMM

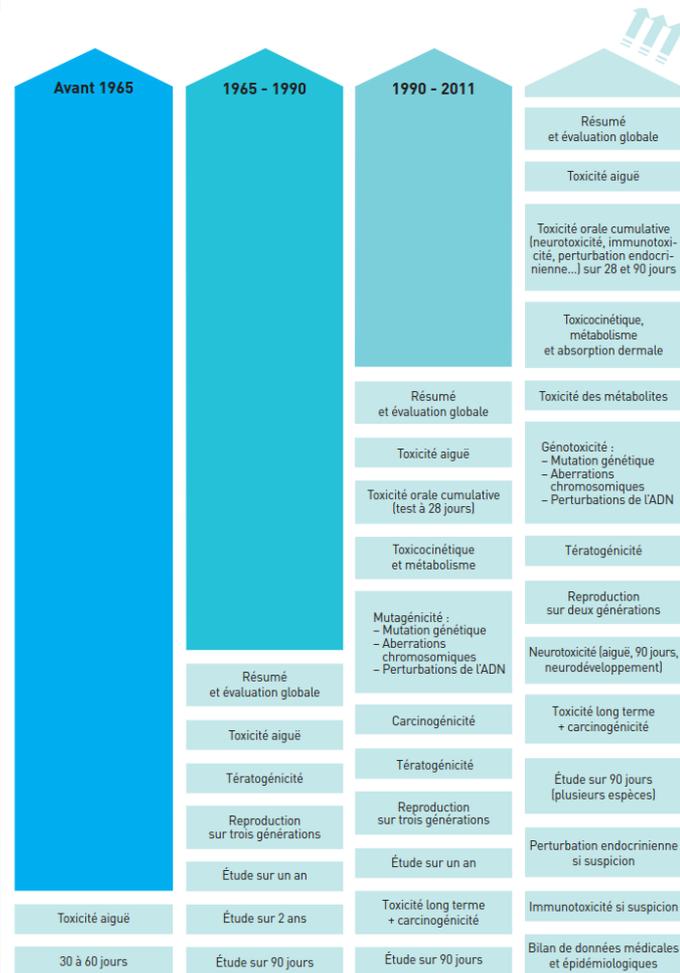
PRODUITS PHYTOS : UNE LONGUE MISE AU POINT

» 1 molécule = 10 ans de recherche «



Etudes sur les substances actives, co-formulants et métabolites pertinents

ILLUSTRATION DE L'ÉVOLUTION DES DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM).



Règlement (UE) 1007/2009 fixant les conditions d'autorisation des produits phytopharmaceutiques

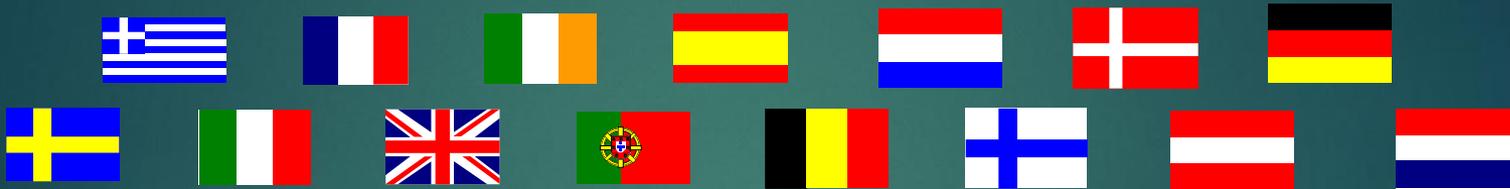
Règlement (UE) N° 396/2005 fixant les Limites Maximales de Résidus (LMR)

La procédure d'homologation



Procédure en 2 étapes

- ❖ Approbation des Substances actives au niveau UE
- ❖ Autorisation des produits phyto, contenant les S.A. approuvées, par les états membres



- Principe d'une évaluation par zone des produits

Procédure revue périodiquement

- ❖ **Tous les 10 ans normalement** au niveau Européen
- ❖ Déclinée au niveau des pays

En France :



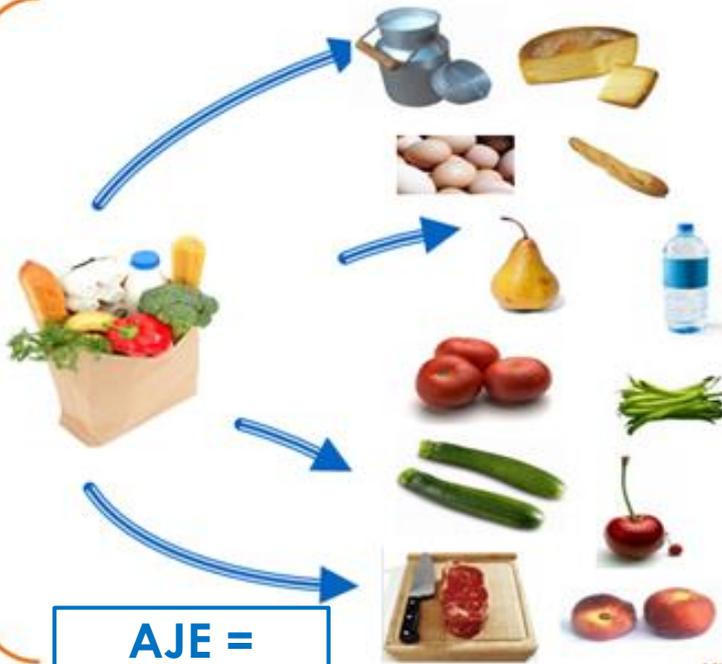
CES (Experts Publics)

Arrêt motivé du Ministre Agriculture
Réexamen dossier sous 30 jours



Dangers / Risques / Expositions

Risque chronique



AJE =
Consommation x
Contamination

Consommation journalière par aliment (g/pers/jour)

Adulte : 60 kg Bamin : 13 à 18 mois (10,6 kg) Nourrisson : 7 à 12 mois (8,8 kg)

X

LMR

pour chaque aliment (mg/kg)



Apport Journalier Max.Théorique doit être

< 100 % de la DJA

(Dose Journalière Acceptable)

AJMT

- **Dangers:** Caractérisation (VTR)

DJA : Dose Journalière Admissible

DES long terme (NOAEL) / 100 (FS)

ARfD : Dose de référence aigüe

DES (Aigue) / 100

AOEL : Acceptable Operator Exposure Level

- **Risques:** Evaluation quantitative (QRA)

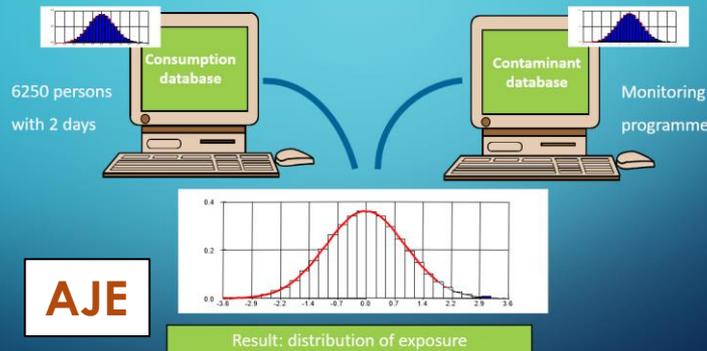
QD: Quotient de Danger AJE/DJA (<1)

MOS: Marges de sécurité DJA/AJE (>1)

MOE: Marges d'exposition BMDL/AJE

Probabilistic modelling

random sampling from a consumption and a compound database



DSE
Dose
sans effet

Coef. de sécurité
(≥ 100)

AJE

DJA

Dose Journalière
Admissible

AJMT =

LMR x
consommation
alimentaire

LMR

Limite Maximale
de Résidus,
calculée à partir
des résidus
mesurés
au champ,
dans le respect
des bonnes
pratiques
agricoles

Toxicologie

Essais résidus

Marge de sécurité supplémentaire

Les Pesticides :

Comment sont-ils contrôlés ?
Etudes a postériori

Surveillance nationale et européenne, Systèmes d'alertes,
Biosurveillance, Toxicovigilance (Agrican...)

Données à prendre en compte pour l'interprétation des données analytiques

SEUIL DE DÉTECTION*

Concentration à partir de laquelle le laboratoire menant l'analyse peut assurer avec certitude la **présence** d'un paramètre.

SEUIL DE QUANTIFICATION*

Concentration à partir de laquelle le laboratoire menant l'analyse peut chiffrer avec certitude la **concentration** d'un paramètre
de l'ordre de 0,02 μ g/L

NORME RÉGLEMENTAIRE

Dans l'eau potable (après traitement)
0,1 μ g/L

SEUIL TOXICITÉ

Fixé par l'OMS. Variable d'une molécule à une autre.
De l'ordre de 1 à 100 μ g/L

De l'ordre de
0,1 à 500 μ g/kg/j

* Les seuils de détection et de quantification sont dépendants de la méthode d'analyse, du laboratoire et du paramètre analysé.

Ne pas confondre détection de résidus et toxicité !

DJA ou ARfD pour les aliments
De l'ordre de 0,1 à 500 μ g/kg/j

Plans de surveillance et de contrôle (PSPC) DGAL

Évolution des produits

	Herbicides	Fongicides	Insecticides
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotine
1900-1920	Acide sulfurique		Sels d'arsenic
1920-1940	Colorants nitrés		
1940-1950	Phytohormones...		Organo-chlorés Organo-phosphorés
1950-1960	Triazines, Urées substituées, Carbamates	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960-1970	Dipyridiles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970-1980	Amino-phosponates, Propionates...	Triazoles, Dicarboximides, Amides, Phosphites, Morholines	Pyréthriinoïdes, Benzoyl-urées (régulateurs de croissance)
1980-1990	Sulfonyl urées		
1990-2000		Phénylpyrroles, Strobilurines	



Réseau d'alerte rapide européen pour l'alimentation humaine et animale

Alerte, émise quand l'aliment est présent sur le marché et qu'une action immédiate est requise (retrait, rappel...)
Rejet aux frontières pour lequel l'information est diffusée au cas où le l'aliment serait présenté à un poste de contrôle frontalier (PCF)



DANGERS CHIMIQUES



Plusieurs milliers de notifications par an **2018: 3699 2019: 4118**

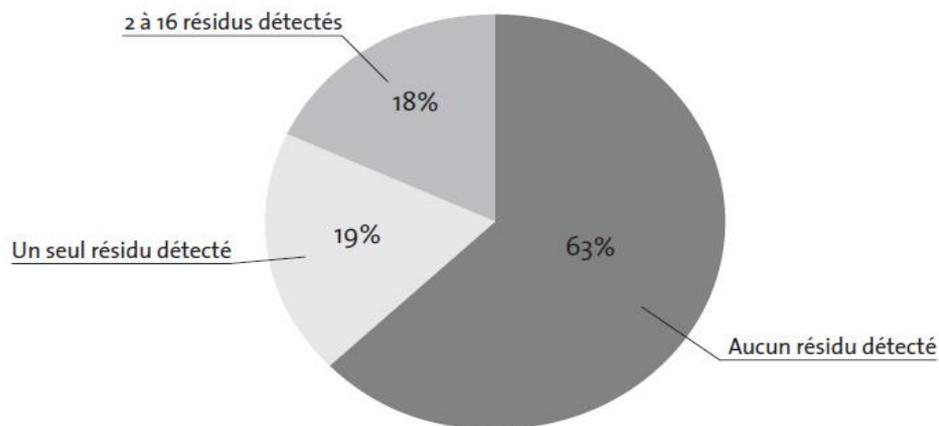
DANGERS BIOLOGIQUES



Présence dans les aliments

% d'échantillons composites avec résidu détecté (toutes substances)

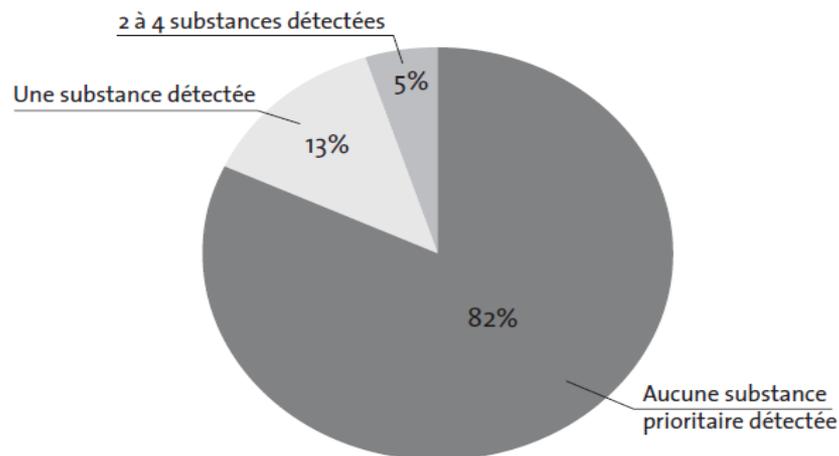
207 subst - DGCCRF/DGAL:
58%, EAT2: 34% détectées
194 aliments:
100 avec au moins 1 résidu



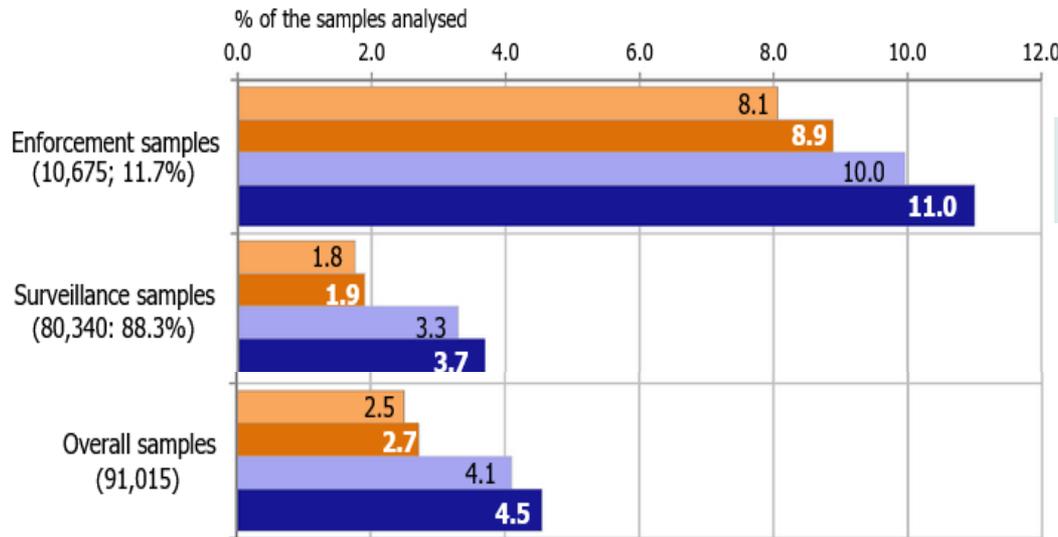
Pourcentage d'échantillons composites avec résidu détecté (substances prioritaires)

Echantillons composites =
Plats préparés tels que
consommés

Substances prioritaires =
Les plus toxiques classées
CMR

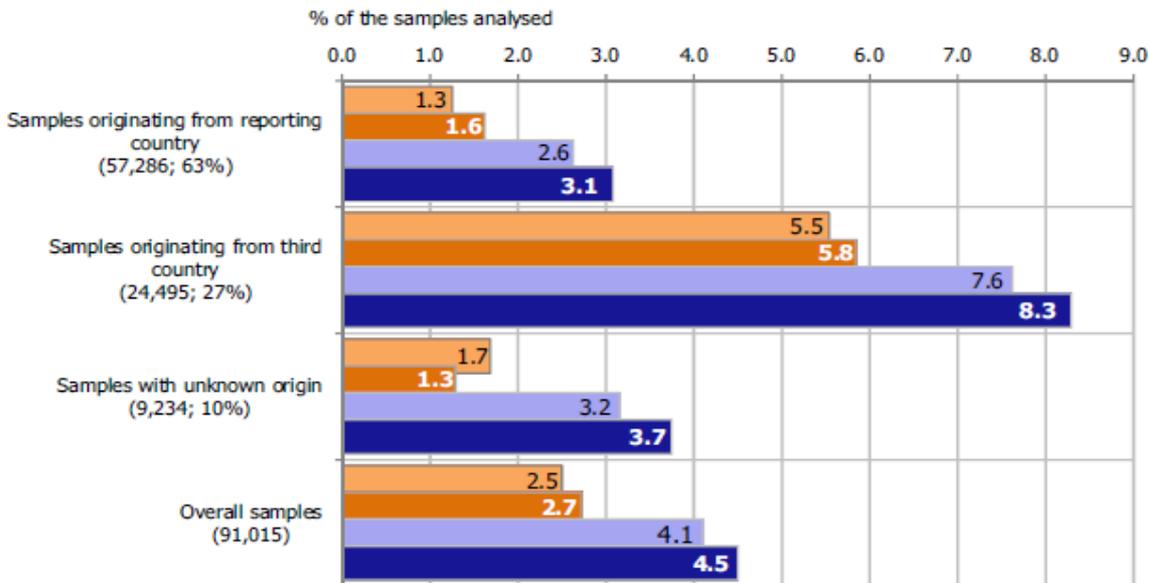


PSPC ERSA: The 2018 European Union report on pesticide residues in food



Overall results: MRL exceedance and non-compliance rates

■ 2017 non-compliant rate* ■ 2018 non-compliant rate*
■ 2017 MRL exceedance rate ■ 2018 MRL exceedance rate

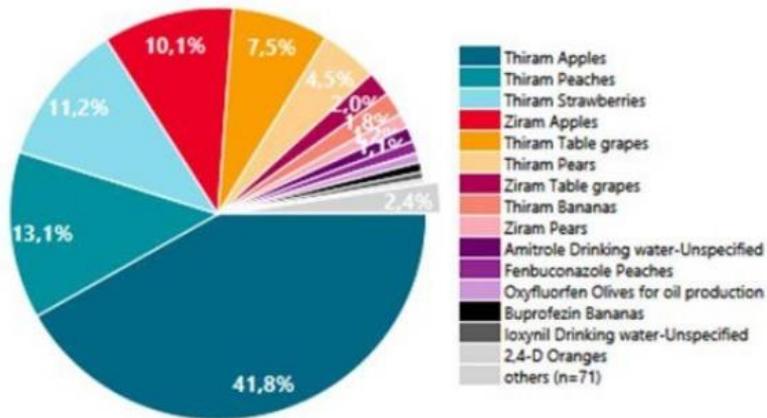


MRL exceedance and non-compliance rates by sample origin

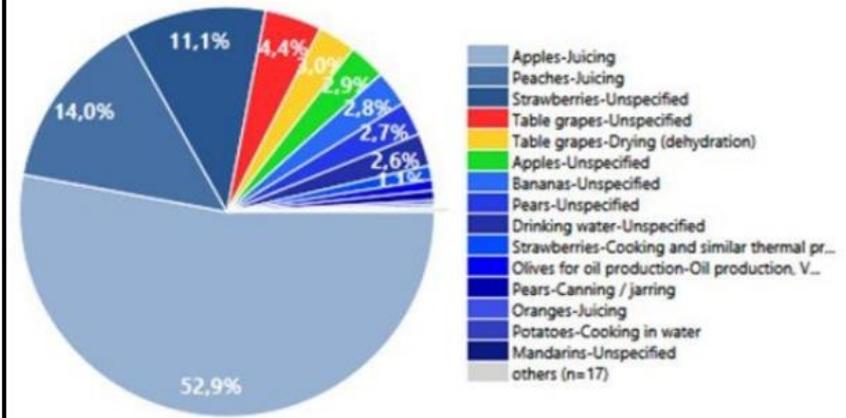
Cumulative Assessment Groups (CAG) EFSA

Overview of food items and compounds contributing to the upper part of the exposure contributions (99 - 100%) of the CAG-TCF tier II in the Dutch toddler population.

Contribution to the upper tail distribution for foods as measured x substances (MSCC)



Contribution to upper exposure distribution for foods as eaten



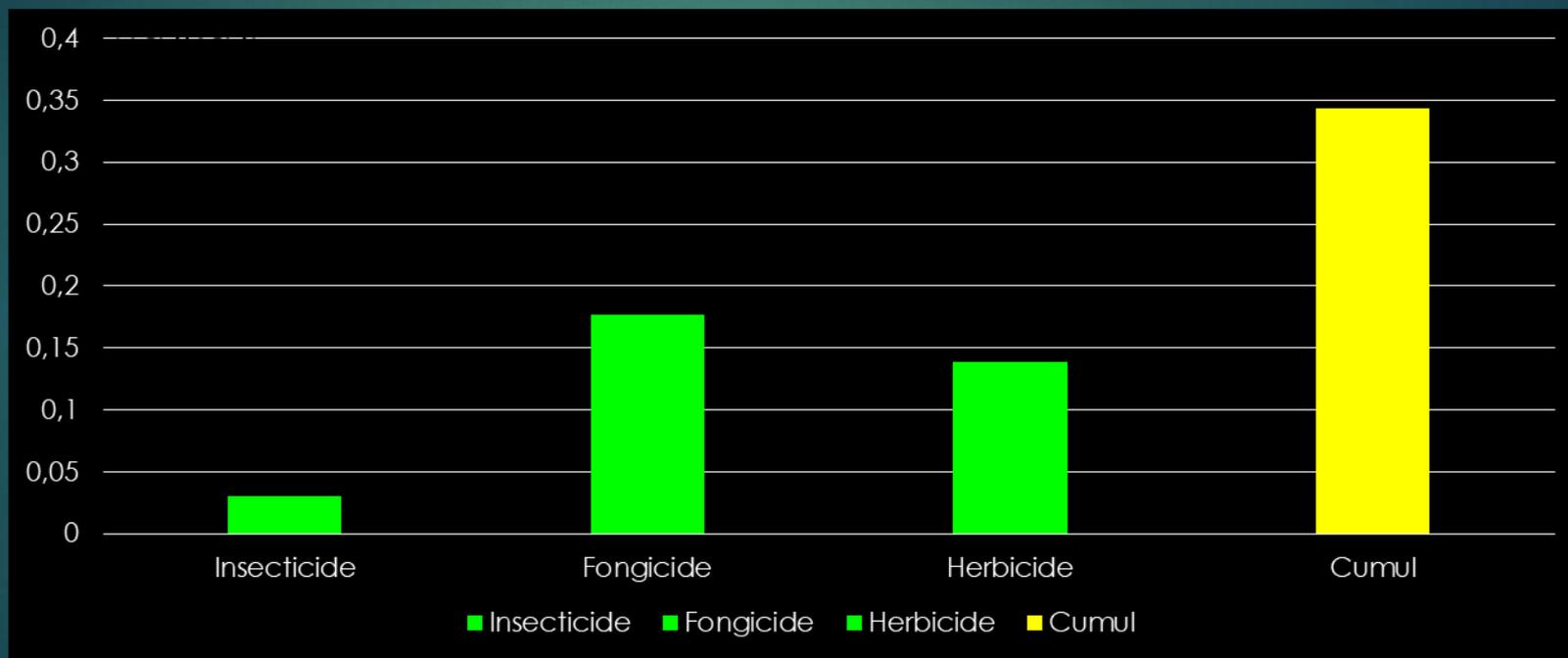
- ▶ Groupe de toxicité en fonction des mécanismes d'action (Thyroïde, Néoplasie, ...)
- ▶ Modélisation avec calcul des marges d'exposition (MOET)
- ▶ Modèle PRIMO incluant facteurs de transferts
- ▶ Prise en compte des incertitudes
- ▶ Principe de crédit toxicologique

Risques pour les enfants liés à l'expositions aux résidus de pesticides (EATi, ANSES 2016)

- Expositions max de 0,01% à 6% de HBGV
- Aucun dépassement des HBGV (VTR)

Calculs de risques en prenant en compte le cumul des doses

HBGV unitaire moyen EFSA 2,5 µg/kg/j



HBGV moyenne retenues par l'EFSA.

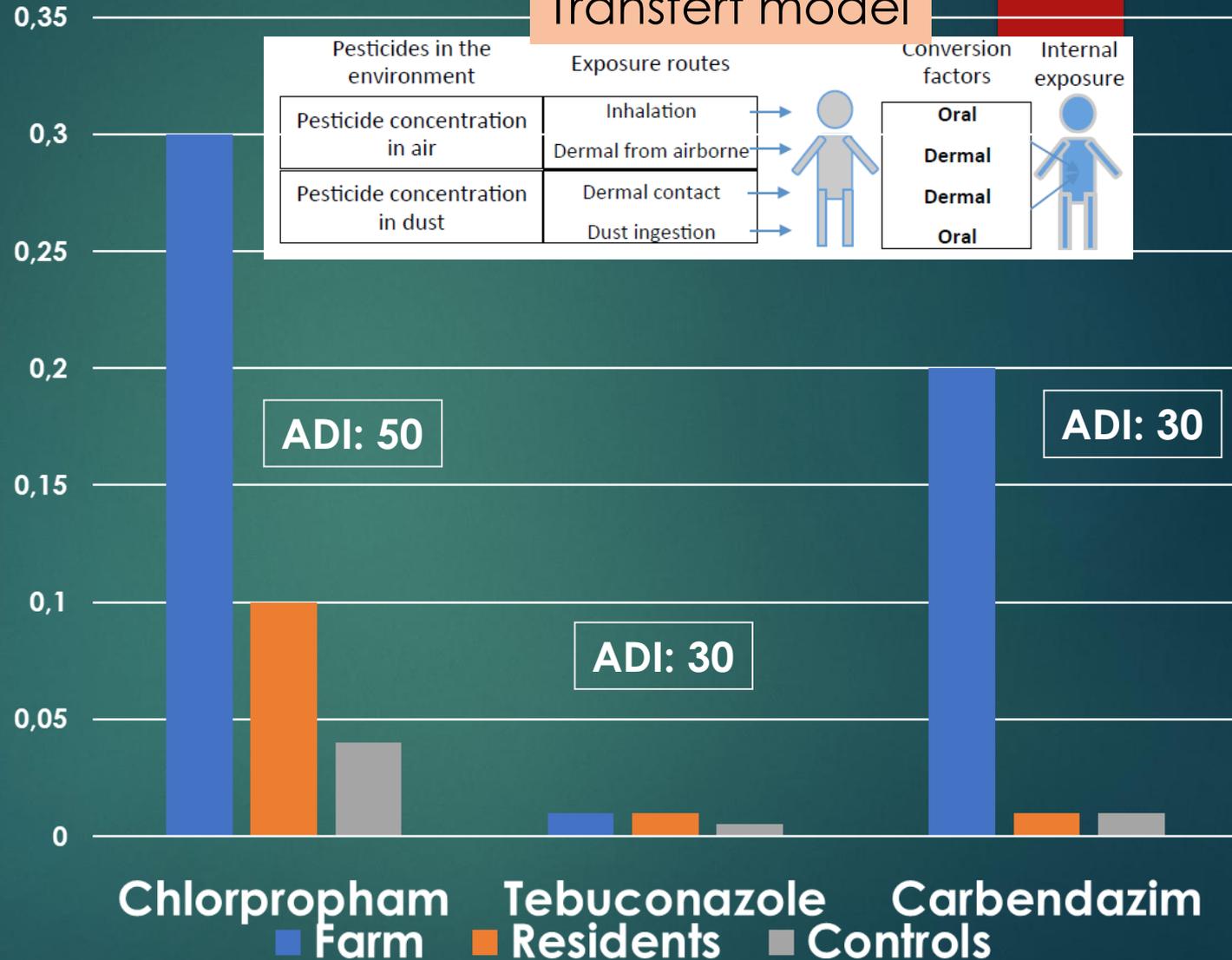
Les doses cumulées tiennent compte des % de détection

Biomarqueurs d'exposition

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$

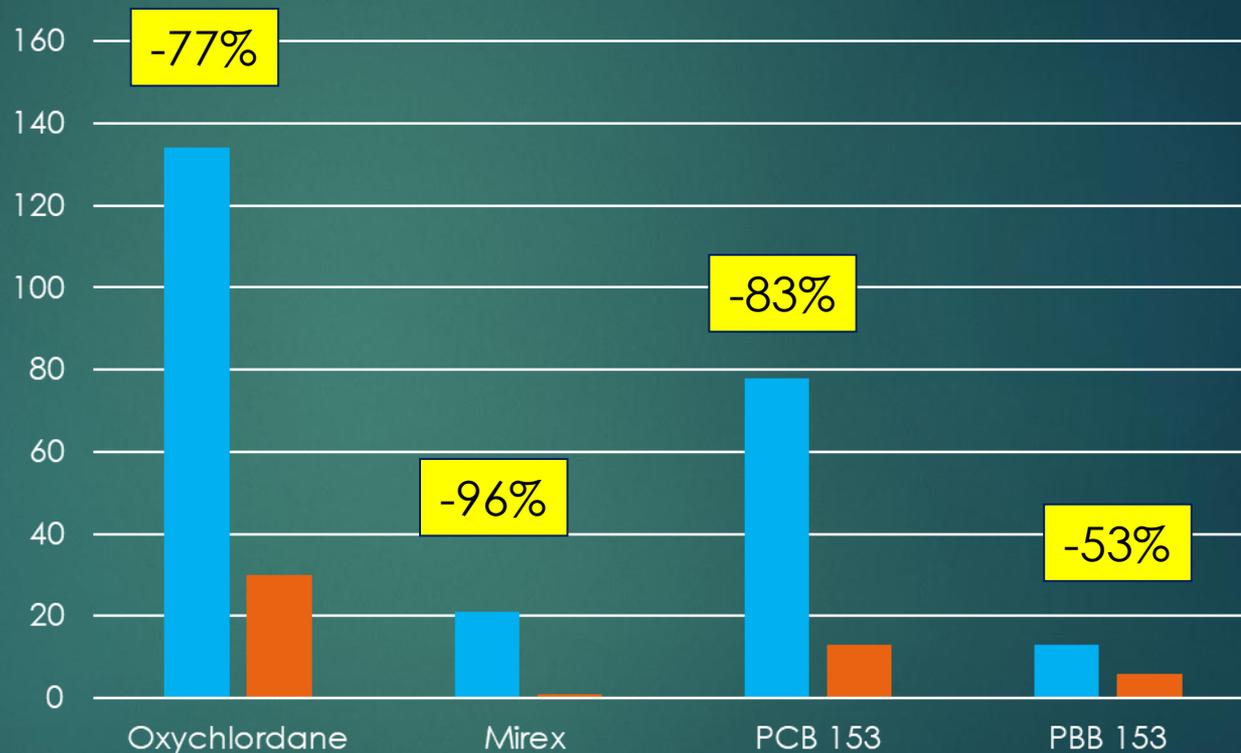
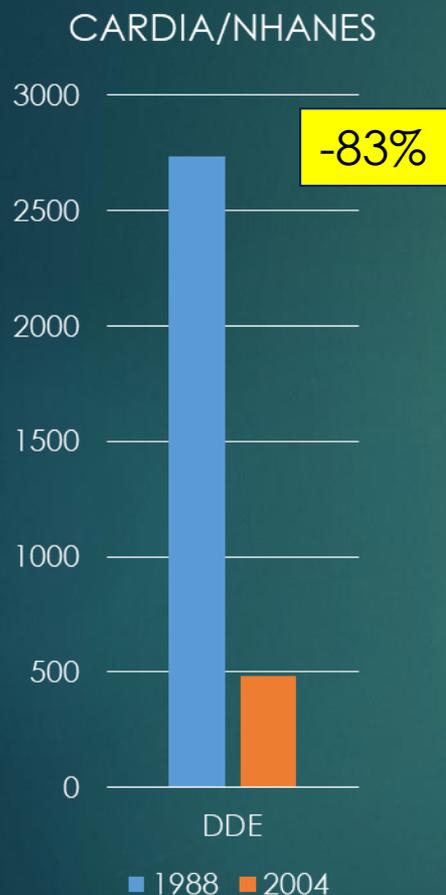
Matrices étudiées

- Sang
- Urine
- Lait
- Air exp.
- Cheveux
- Ongles
- Salive
- Dents
- Placenta
- Méconium
- Liq. Amniotique
- Tissu adipeux
- Autres

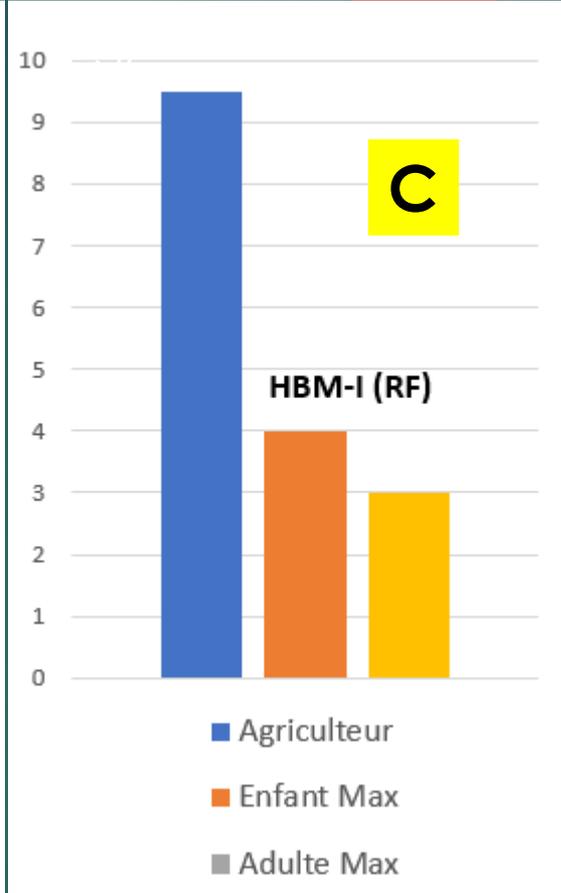
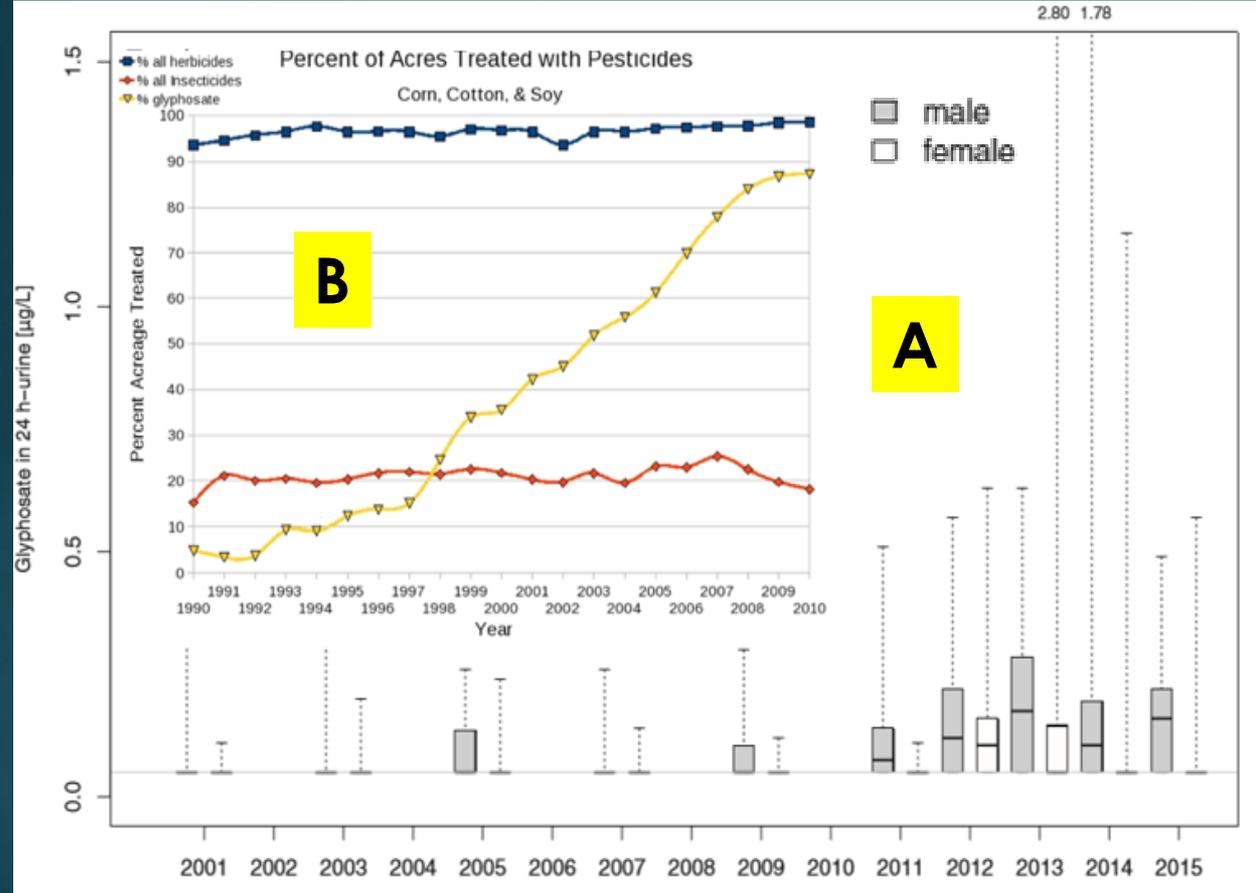


Modelled internal exposure ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) from measured urine concentrations.

Comparison of serum concentrations (pg/g) of several selected POPs between CARDIA control and NHANES participants.



Evolution du taux urinaire en glyphosate (A) en fonction de son utilisation (B) et taux de glyphosate urinaire maximal détecté en France chez des agriculteurs après traitement, chez des enfants et chez des adultes (C).



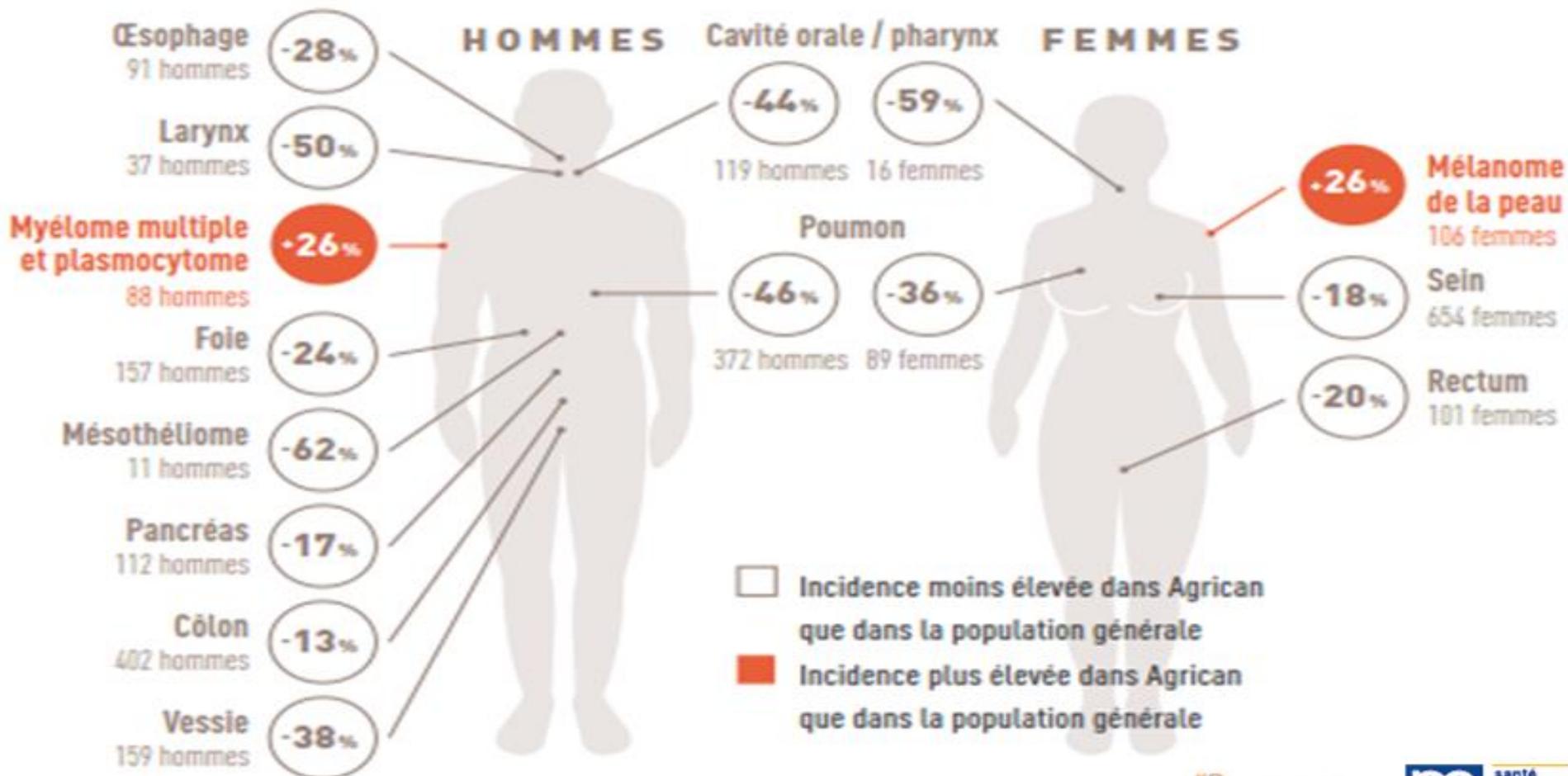
Impacts possibles de la présence de pesticides chez les femmes enceintes:

- Présence d'atrazine (ou métabolites) dans les urines des femmes au 1^{er} trimestre de la grossesse est associée à un risque d'avoir un enfant de petit poids ou de petit périmètre crânien à la naissance
- Ce risque est plus élevé chez les femmes qui vivent dans des communes où sont cultivés pois, pommes de terre et céréales.

L'étude Agrican est une enquête de cohorte qui permet le suivi de la population agricole en activité ou à la retraite résidant dans douze départements français disposant d'un registre de cancers :

180 000 personnes ont été incluses dans la cohorte le taux de participation ayant dépassé 30 %.

Incidence des cancers dans la population AGRICAN par rapport à la population générale



Pour les autres cancers non listés dans la figure, aucune différence significative n'a été trouvée entre la population agricole de la cohorte et la population générale.

Les Pesticides :

Comment on les gère ?

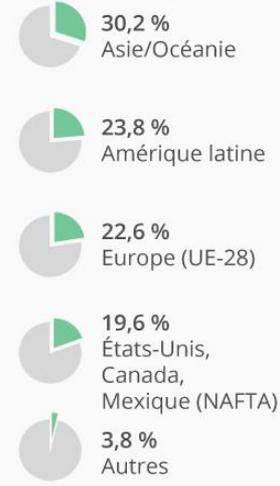
- ▶ Alternatives, Communication

Evolution du marché phyto dans le monde

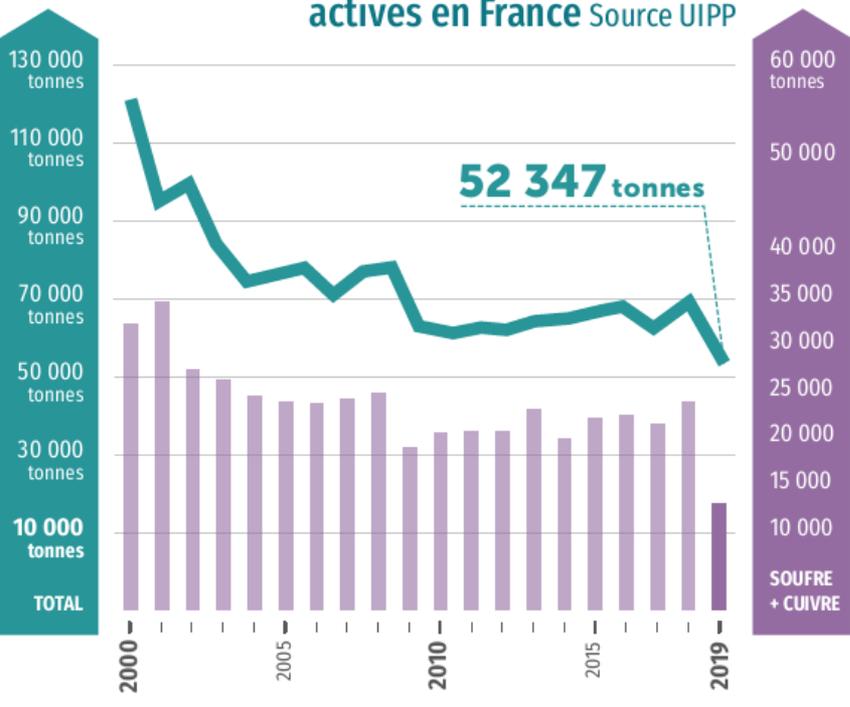
Chiffre d'affaires mondial des pesticides, en milliards d'euros



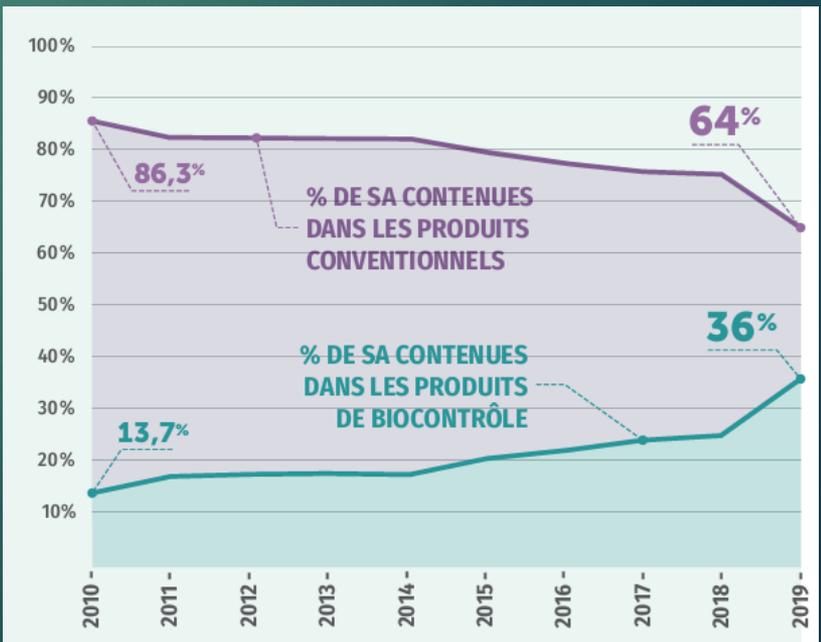
Répartition du chiffre d'affaires en 2018



Évolution du tonnage des substances actives en France Source UIPP

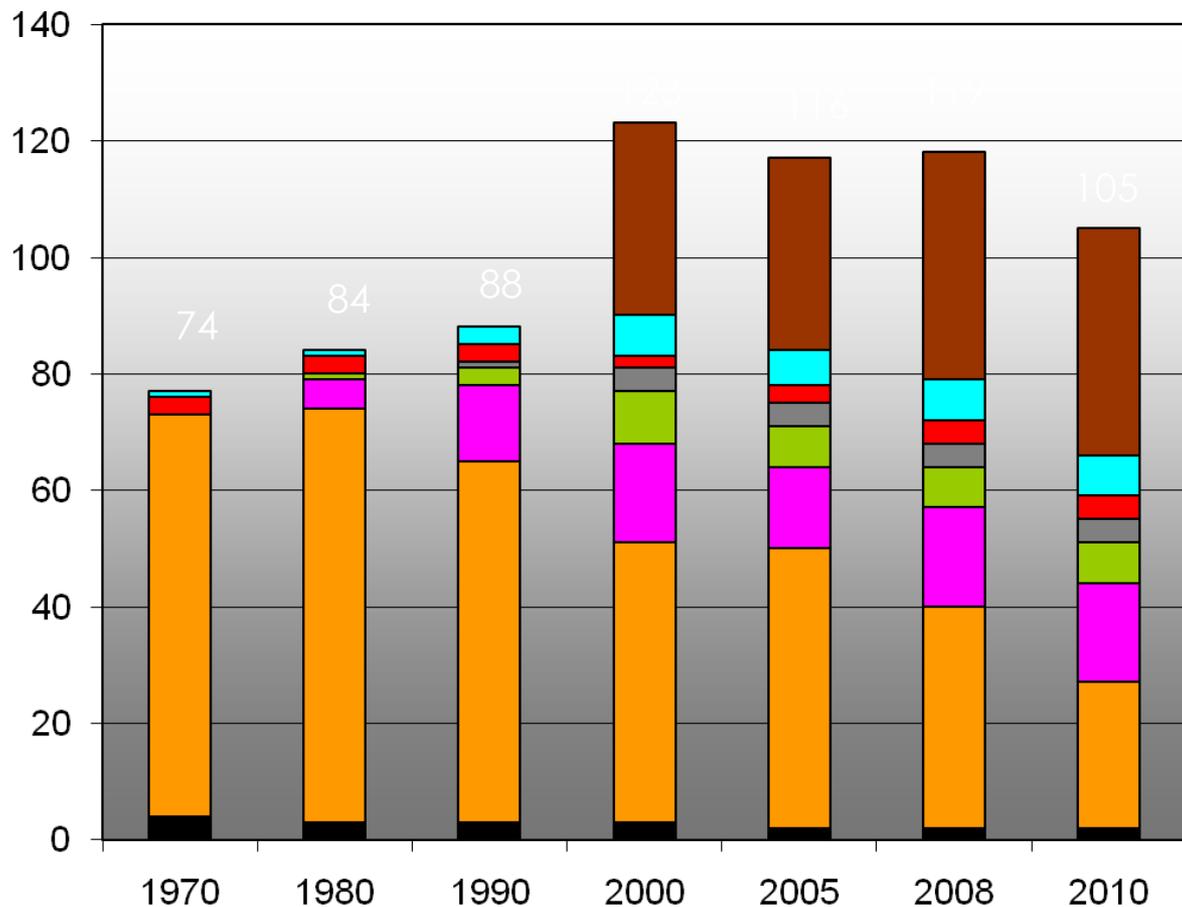


Quantité de pesticides consommées en France



L'avenir : Moins de chimie classique, davantage de produits ayant pour origine la biologie, la nature...

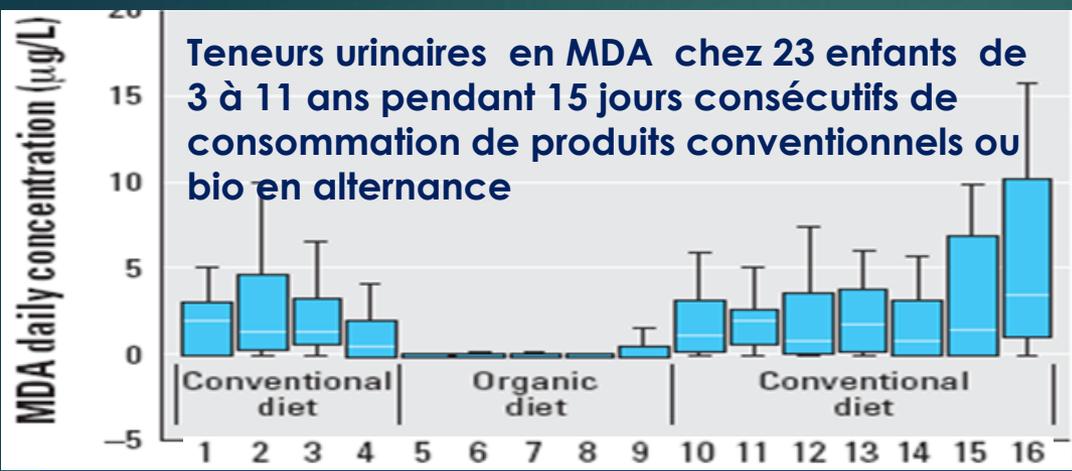
Produits autorisés pour la protection des cultures de plein air contre les ravageurs (insectes & acariens)



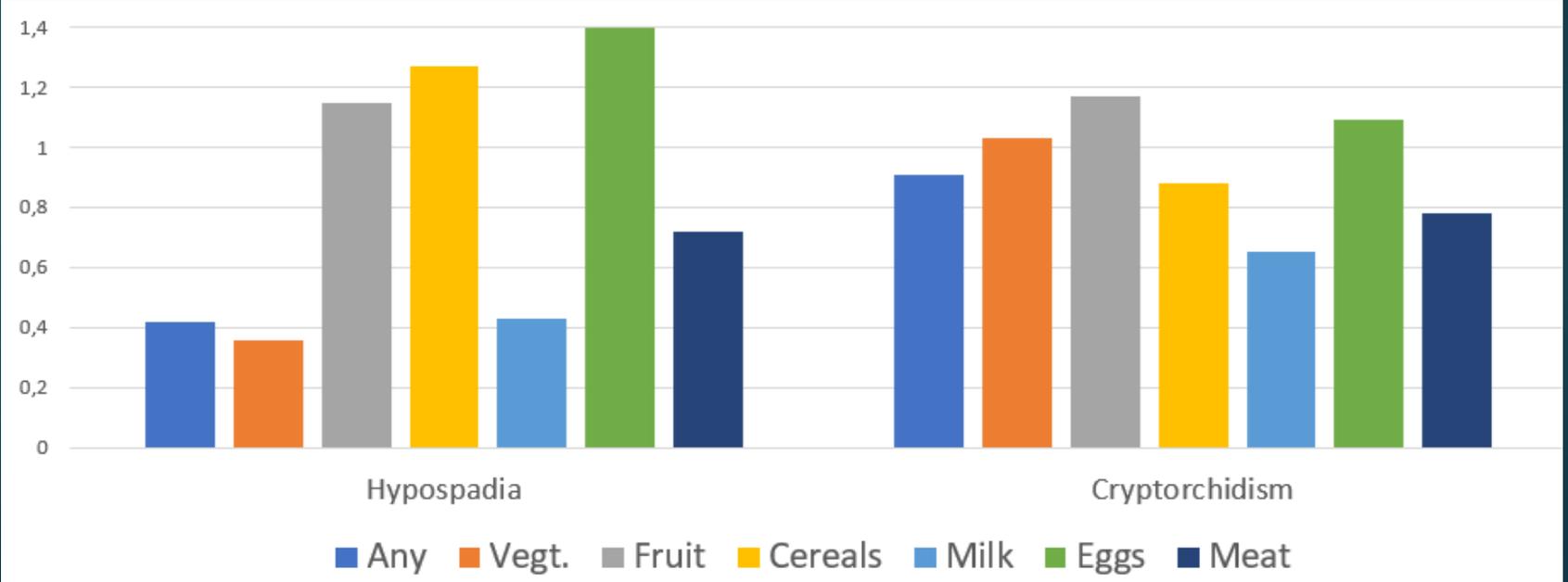
- Arthropodes & nématodes auxiliaires
- Champignons entomophages, bactéries, virus
- Substances d'origine végétales
- Médiateurs pour confusion
- Régulateurs de croissance
- Chimie dite "imitative"
- Chimie dite "de synthèse classique"
- Substances minérales



Les rendements en bio sont plus faibles de -20 à -30% en moyenne du fait notamment d'une moindre protection des cultures. Ces baisses plus un surcoût de main d'œuvre se traduit globalement par des prix d'achat pour les consommateurs plus élevés.



Associations between organic food consumption and hypospadias or cryptorchidism
 The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa), *Environ. Health Perspect.* • 124 (3) 357 – 364, 2016.



Les Pesticides :

Gestion des alertes:
Ex. SDHI

- ▶ Communication, éthique

Communication , lanceurs d'alerte sur SDHI

La raison de notre dépit

(après plus de 2 ans)

Malgré

- 1- L'absence d'une spécificité d'espèces
- 2- L'absence de spécificité de cibles
- 3- La non valeur des tests réglementaires
- 4- Des tests laboratoires sans ambiguïté
- 5- L'existence de substances voisines retirées

Début 2020,
OPECST, ccNE,
Cnrs (Insb, INC, INEE)

Fin 2017 ALERTE

2018 : 6 mois après avoir informé l'ANSES, alerte publique

2018 : l'ANSES affirme « pas les éléments d'une alerte », une conclusion réaffirmée début 2019

Début 2019 : Et pourtant l'écocide est là

Fin 2019 : Les données initiales pleinement confirmées

Fin 2019 : La cnDAPse contredit l'ANSES et valide l'alerte

<https://www.liberation.fr> > débats

Alerte scientifique sur les fongicides - Libération

15 avr. 2018 · Pour schématiser, les SDHI bloquent la respiration des cellules des champignons (en

www.action-agricole-picarde.com > ...

Fongicides SDHI : l'Anses réaffirme l'absence d'«alerte sanitaire»

29 juil. 2019 · Aucun élément n'est venu confirmer l'existence d'une alerte sanitaire» concernant les fongicides SDHI, a réaffirmé l' Anses ...

www.leslilasecologie.fr > 2019/10

L'Anses n'a pas pris la mesure du drame des SDHI - Les Lilas Ecologie : Blog des ...

4 oct. 2019 · La famille des pesticides SDHI est-elle dangereuse au point de devoir être retirés du marché ? L'Agence nationale de sécurité ...

www.cnrs.fr > les-fongicides-sdhi-so...

Les fongicides SDHI sont toxiques pour les cellules humaines | CNRS

7 nov. 2019 · Ces composés, inhibiteurs de la SDH, sont appelés SDHI. ... En effet, l'équipe de recherche dirigée par Pierre Rustin, ...

<https://www.lemonde.fr> > Planète

Pesticides SDHI : l'avertissement des chercheurs validé

19 nov. 2019 · Des affiches anti-SDHI, lors d'une manifestation à Langouët afin de ... L'Anses a réagi

Lanceurs d'Alerte (INSERM, CNRS, INRA)



ANSES

1-Validation des données de l'alerte (dangers)

2-Etudes complémentaires

Usages : SDHI 0,35% des PPS (-60% 2009-2016)

Exposition : Eau Détection <1%

Alimentation 0,6 – 1,2% DJA

Biomarqueurs : Urine <LOD

Epidémiologie : Pas d'effets spécifiques

Pas d'effets chez les

susceptibles

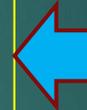
Actions de recherche: 450 K€

Recommandations: Dangers (tests), expositions, risques, réglementation

3-Transmission de l'alerte

CnDAPse

Validation des données sur les dangers des fongicides SDHI à prendre en compte dans les procédures AMM



OPECST

Audition
Suivi
Transmission



CE
EFSA
ECHA





Merci de votre attention