

Les activités humaines ont considérablement accru la libération de diverses molécules dans l'environnement dont certaines se révèlent toxiques non seulement pour la flore et la faune (réchauffement de la planète, changements climatiques et perturbations des écosystèmes, diminution de la couche d'ozone, pollution des sols et des eaux mais également de l'air, etc.), mais également pour l'espèce humaine. Ces activités comprennent notamment les industries agroalimentaires, métallurgiques, minières, pharmaceutiques, les centrales électriques, les raffineries de pétrole, les teintureries, les papeteries [39]. Ces « menaces environnementales » constituent un **risque majeur** pour la santé de l'homme (apparition et/ou recrudescence de pathologies diverses : maladies cancéreuses, maladies infectieuses, malformations congénitales, pathologies cardio-vasculaires et respiratoires, diminution de la qualité de vie et du bien-être, etc.) est cela vue leurs grandes variétés et leurs grand nombre de combinaisons auxquelles ils peuvent participer ainsi que leurs effets toxiques qu'ils peuvent engendrer [39].

Parmi les substances qui suscitent le plus des préoccupations pour l'ensemble des chercheurs, les éléments minéraux nutritifs provenant essentiellement de l'agriculture (nitarate, phosphates, les hydrocarbures, les métaux lourds (mercure, cuivre, cadmium...), les composés organiques de synthèses ou produits phytosanitaires [61].

Il est donc essentiel de connaître et d'estimer le risque de l'exposition aux pesticides, à leurs métabolites, aux autres types de substances comme les métaux lourds, cette connaissance implique la caractérisation des mécanismes par lesquels les effets nocifs s'exercent [61].

I. Généralité :

1. Les risques sanitaires :

1.1. Risques et dangers:

Il y a fréquemment une confusion entre danger et risque. Rappelons les définitions officielles : « un danger est agent biologique, chimique ou physique pouvant avoir un effet néfaste sur la santé » ; quant au « risque est une fonction de probabilité et de gravité d'un effet néfaste sur la santé, du fait de la présence d'un danger » aussi le risque est la probabilité d'apparition du danger [37].

Donc, les risques sanitaires, entendus comme certains type de phénomènes menaçant ou affectant la santé des populations ne sont ni nouveaux ni spécifiques à des pays données [81].

Le risque sanitaire est défini par le danger lié à la toxicité intrinsèque de la matière active et l'exposition dans un environnement (quantité de résidus présents) [57].

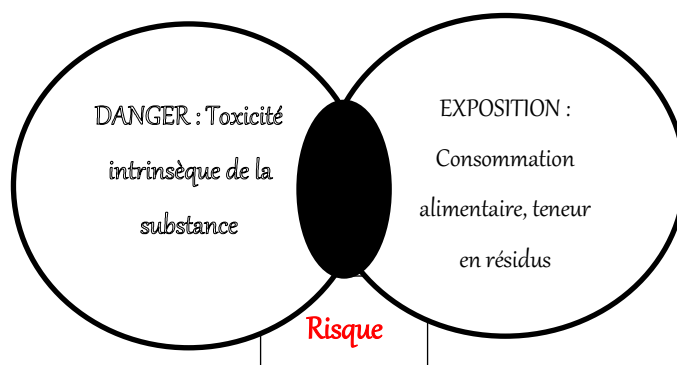


Figure 04: Notion de risque sanitaire

2. Résidus et indices toxicologiques :

2.1. Définition du résidu :

Selon le Codex Alimentarius (FAO/OMS) : un résidu est toute substance active ou de ces produits de transformation (dérivé, métabolite, impureté...) présente dans le végétal à la récolte, dans un aliment, les produits agricoles ou les aliments pour animaux par suite de l'utilisation des produits phytosanitaires [63] [53].

Son importance dépend tout d'abord de la nature du produit utilisé, mais aussi de certains nombre de conditions extérieurs comme le climat, conditions d'utilisation, la dose, et plus particulièrement le **délai avant récolte (DAR)** [63].

Un résidu toxique signifie évidemment tout résidu pouvant avoir une importance sur le plan toxicologique dans la marge des doses résiduelle. Pour cela, de nombreuses méthodes hautement sophistiquées ont été mises au point pour détecter, identifier et mesurer les multi résidus contaminant des matrices de différentes natures [82] [53].

2.2.Indices toxicologiques :

L'ensemble de ces tests va permettre de définir les seuils toxicologiques de référence dans le but d'assurer la sécurité de l'opérateur et du consommateur.

2.2.1. LMR (Limites Maximales de Résidus) :

Elles correspondent aux quantités maximales attendues, établies à partir des bonnes pratiques agricoles (BPA) fixées lors de l'autorisation de mise sur le marché, elle est destinée à être appliquée dans le commerce international. Donc, c'est la concentration en résidus la plus élevée légalement acceptable pour que les denrées alimentaires restent commercialisables [83].

Les LMR s'expriment en milligramme de résidus par kilogramme de produits alimentaires, les valeurs fixées doit conduire au respect de DJA et de l'ARfD de chaque substance évaluée afin d'éviter tout risque inacceptable de toxicité aigüe ou chronique [60].

2.2.2. DJA (dose journalière admise) :

Définie comme un seuil de sécurité sanitaire à long terme et représente la quantité de produit qui peut être ingérée par un individu quotidiennement et pendant toute une vie sans risque pour la santé [60].

La DJA, exprimée en mg/kg de poids corporel/j, est fondée sur la valeur NOAEL obtenue après des tests à long terme chez l'espèce animale la plus sensible à laquelle on applique généralement des coefficients de variabilité inter et intra espèces et un coefficient de sécurité supplémentaire [60].

2.2.3. AOEL (admissible Operator Effect Level):

En définition, fixe le niveau de danger acceptable pour l'opérateur (ou professionnels). Cette dose (exprimée en mg substance/kg de poids corporel/j) est calculée à partir de la dose NOAEL obtenue chez l'animal le plus sensible et selon le type d'expression. Pour calculer une AOEL dermique ou inhalatrice, la valeur de la NOAEL sélectionnée sera divisée par un facteur de sécurité (2 à 5) qui prend en compte certains effets critiques (CMR) [60].

2.2.4. ARfD (Dose de Reference Aigue) :

Qui est établi comme étant un seuil toxicologique de référence pour les expositions à court terme. La **ARfD** (exprimée en mg/kg de poids corporel/j) est définie comme la quantité la plus élevée de produit pouvant être ingérée sur une très courte durée sans risque aigu appréciable pour le consommateur. Cette valeur est en générale supérieure à la DJA [60].

II. Principe de l'évaluation du risque sanitaire :

En raison de leur toxicité et écotoxicité, l'usage des PPP peut s'avérer à l'origine de risque sanitaire et écologique, d'une grande toxicité aiguë et chronique sur la santé humaine et écotoxicité sur la faune et la flore non cible et d'une présence avérée dans l'alimentation et l'environnement [57]. L'évaluation du risque est un processus en quatre étapes : formulation du risque (1) analyse du danger (2) et l'exposition (3) puis éventuellement, caractérisation du risque (4). Cette approche est utilisée classiquement pour toutes les substances chimiques [84].

La formulation du risque humain se fait par une typologie de la population humaine cible. Deux sous populations sont à prendre en compte ; les opérateurs (les personnes affectant les traitements, personnes présentes sur les sites et travailleurs dans les cultures après les traitements) et les consommateurs eux même divisées en plusieurs catégories (nourrissants, enfants, adultes) [57].

Pour l'opérateur, la valeur toxicologique de référence est l'AOEL (niveau d'exposition acceptable de l'opérateur) et pour le consommateur est la DJA (dose journalière admissible) susceptible d'être consommé sans effet nocif pendant la vie entière, qui renseigne sur le risque à long terme et ARfD (dose de référence aiguë) qui renseigne sur un risque à court terme (commission européen 1994) [84].

Quant à l'exposition est estimé selon des modèles qui tiennent compte des pratiques agricoles et de l'usage préconisé pour la préparation (par exemple : l'exposition sera calculé différemment pour un produit appliqué par pulvérisateur à rampe tiré par un tracteur et pour un pulvérisateur à dos). L'exposition maximale pour le consommateur est fixée en fonction de la consommation alimentaire et des LMR (limites maximales des résidus).

Le risque sanitaire est évalué par comparaison de l'exposition aux valeurs toxicologiques de référence. Si l'exposition est inférieure à ces valeurs, le risque prévisible est considéré comme acceptable [85] [57].

L'évaluation du risque d'une substance fait intervenir deux paramètres : d'une part, la probabilité d'exposition à la substance (exposition), et d'autre part, la gravité des effets potentiels résultants de cette exposition [112].

I. Risques à long terme (chroniques):

Pour une substance active, les évaluations ont pour principe de vérifier que les quantités de résidus qu'un individu est susceptible de retrouver quotidiennement dans son alimentation ne dépassent pas les normes de référence toxicologique que sont la dose journalière admissible (DJA) et la dose de référence aigüe (ARfD). L'exposition à long terme est évaluée par le calcul d'un Apport Journalier Maximum Théorique (AJMT) qui permet de vérifier que la quantité potentiellement ingérée chaque jour par un consommateur est inférieure à la DJA.

L'AJMT calculé en faisant la somme des consommations moyennes individuelles journalières multipliées par les LMRs peut être résumé par l'équation suivante [63] :

$$AJMT = \frac{\sum(\text{consommation moyenne journalière} * LMR)}{(\text{poids corporel})}$$

2. Risques à court terme (aigue):

Pour les molécules présentant un effet toxique immédiat, il est nécessaire de compléter l'évaluation à long terme par une évaluation de l'exposition au risque aigu. Dans son principe, il s'agit de vérifier que la quantité de résidus ingérée au cours d'un repas ou d'une journée est inférieure à l'ARfD.

Cette évaluation se fait par le calcul de l' Apport Court Terme Estimatif International (ACTEI) qui prend en compte le niveau de consommation non plus moyen, comme dans le cas de l'AJMT, mais extrême au percentile 97,5, ainsi qu'un facteur de variabilité v qui tient compte de l'hétérogénéité liée à l'échantillonnage [63].

III. Voies et sources d'expositions :

1. Les sources d'expositions :

La caractérisation des expositions dues à l'environnement général est complexe en raison de la multitude de produits qui y ont présents, le plus souvent à très faibles doses, de la diversité des comportements de dégradation, d'absorption, de métabolisme et d'excrétion et de la diversité des sources d'utilisation [86].

On distingue deux types d'exposition :

1.1.Exposition professionnelle :

Elle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils du traitement [60]. Le risque professionnel semble plus accru que le risque moyen lié à l'alimentation [53]. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides [60]. De plus, l'exposition aux pesticides est très variable et complexe selon les exploitations agricoles. Elle est le plus souvent saisonnière et correspond à une succession de journée d'utilisation [53]. Quatre voies sont susceptibles de permettre l'entrée des substances actives dans l'organisme : la conjonctive de l'œil et la peau, après contact ou projection, la voie respiratoire par inhalation d'aérosols ou de poudres, et la voie orale après ingestion. La voie cutanée est la voie d'exposition la plus fréquente [40]. En général, l'exposition est essentiellement cutanée, à moindre mesure aérienne et secondairement orale [87] [53].

1.2.Exposition non professionnelle :

L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors de l'usage domestiques ou l'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation [60] qui peut se fait via l'eau, les produits animaux (lait viande, poisson,...) ou végétaux. Donc la principale source d'exposition pour les non professionnels est l'alimentation et d'après l'évaluation, elle contribuerait à 80% de l'exposition contre 10 % pour l'eau [69] [53].

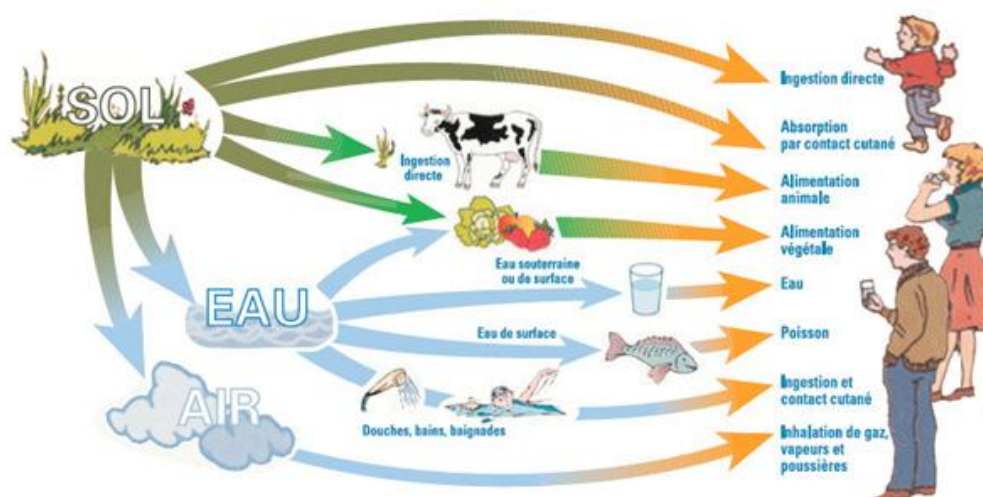


Figure 05 : modèle général d'exposition humaine aux pesticides [62] [58]

2. Voies d'expositions :

En raison du caractère ubiquitaire des produits chimiques, L'exposition humaine est empruntée par multiples voies, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation [60].

Des études de biosurveillance de l'exposition humaine aux produits chimiques dans l'environnement ont révélé la présence à divers degré de nombreuses substances dans l'organisme [88]. Ces études ont contribué à mieux faire admettre la nécessité pour les évaluations des risques en prendre en compte : l'exposition potentielle tout au long du cycle de la vie du produit chimique et les effets cumulées et synergiques potentiels de l'exposition humaine à multiple substance [89].

IV. Effets et risques liés à l'utilisation des ML et PPP

1. Risques sur l'environnement

Les effets observés pourraient résulter de l'accumulation de molécules qui s'éliminent lentement, atteignant un seuil de concentration critique au bout d'un certain temps, ou bien, dans le cas de molécules rapidement éliminées, découler de l'addition d'effets sous-cliniques et irréversibles [40].

▪ Bioaccumulation :

Par définition la bioaccumulation désigne la capacité des organismes à absorber et concentrer dans tout ou une partie de leur organisme (partie vivante ou inerte telle que l'écorce ou le bois de l'arbre, la coquille de la moule, la corne, etc..) certaines substances chimiques, éventuellement rares dans l'environnement (oligoéléments utiles ou indispensables, ou substances toxiques indésirables) [90]. Le processus se déroule en deux temps : la bioaccumulation commence par l'individu (animal, poisson...) c'est ce qu'on appelle « **la bioconcentration** ». Ce mot désigne le phénomène d'augmentation de la concentration d'un élément (oligoélément, polluant, radionucléide...) par le fait d'un organisme vivant ou d'une association d'êtres vivants capable de capter cet élément à partir du milieu et de le conserver. Le « Facteur de bioconcentration » ou FBC désigne le rapport entre concentration du composé chimique (métal lourd par exemple) dans l'organisme vivant et celle dans le milieu (eau/air/sol) [90]. Ce phénomène continue par une transmission entre individus, par « empilements » successifs (herbivore, piscivore,...) par le biais de l'alimentation d'organismes, et via tout le réseau trophique. Naturellement, plus la chaîne trophique est longue, plus l'accumulation est importante et plus les effets délétères risquent d'être marqués. C'est ce qu'on appelle la bioamplification ou la biomagnification [90] [20].

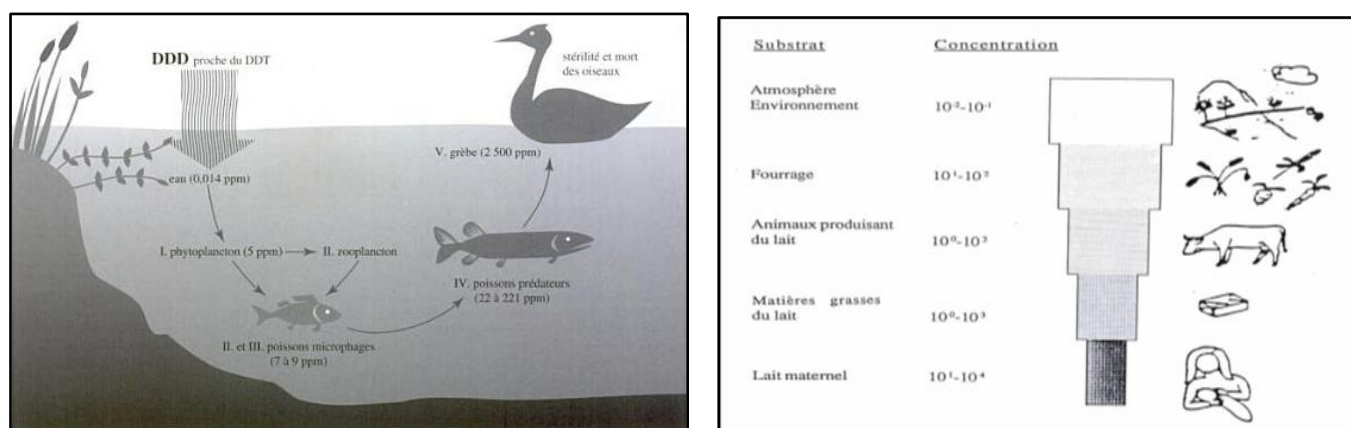


Figure 06 : accumulation dans les chaînes alimentaires [105]

2. Risques sur la santé humaine

2.1. Les risques liés à l'utilisation des métaux lourds

Les métaux lourds peuvent être dangereux pour la santé de l'ensemble des populations, les plus toxiques sont notamment, le cadmium(Cd), le mercure(Hg), le chrome(Cr) et le plomb (Pb) [34]. Chacun de ces éléments existe dans l'environnement sous de nombreuses formes chimiques et sont particulièrement visés, à cause de leur large distribution et leurs implications profondes dans la santé humaine [91, 92, 93] [90].

En effet, la toxicité d'un élément est directement liée à la forme chimique sous laquelle est présent l'élément (et donc à sa spéciation). Le taux d'absorption par le corps humain est souvent directement lié à la forme chimique et notamment à la solubilité de l'espèce chimique considérée [94].

On peut rappeler que les formes organométalliques de l'Hg sont beaucoup plus toxiques que les formes inorganiques, alors qu'au contraire ce sont les formes inorganiques de l'As qui sont bien plus nocives que les formes organiques qui ne sont pas métabolisées par l'organisme [114]. Les formes inorganiques du Cr présentent des effets radicalement différents selon son état d'oxydation (Cr^{3+} n'est pas toxique alors que Cr^{6+} est un cancérigène de classe A). De même, la solubilité peut jouer un rôle dans la toxicité des métaux ; en effet, le sulfate de Zn, très soluble, présente une toxicité avérée sur les cellules [95] [23].

2.1.1. Toxicité de quelques métaux lourds sur la santé humaine :

Grâce à de nombreuses recherches scientifiques, L'exposition permanente à des petites doses de métaux lourds peut déclencher de nombreuses réactions chez l'être humain. Parmi les premières se trouvent les maladies cardiovasculaires, telles que l'artériosclérose ou la thrombose comme une étude récente de la Corée du Sud a encore une fois pu le démontrer en ce qui concerne le mercure [96]. Il a également été prouvé, par de nombreuses recherches et expériences, que les métaux lourds peuvent contribuer à des pathologies immunologiques telles que la sclérose en plaques ou d'autres défauts du système immunitaire (inflammations chroniques, effets immunosuppresseurs, allergies). Ils ont aussi tendance à perturber les systèmes reproducteur et endocrinien (comprenant tous les organes/glandes possédant une fonction de sécrétion d'hormones) et avoir des effets cytotoxiques (effets destructeurs sur les cellules). Des effets neurotoxiques surviennent directement quand les métaux lourds franchissent la barrière encéphalique, provoquant des atteintes du système nerveux central

Chapitre III : Les risques sanitaires

telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer et, chez le fœtus, un dérèglement du développement cérébral [97].

Tableau 08: Toxicité des principaux métaux lourds

Espèce	La forme la plus toxique	Voies de pénétration	Organe cibles	Effet possible sur l'homme
Mercure (Hg) [98] [99]	Métalliques (HgO) Organique	Voie respiratoire (80%)	Epithélium tubulaire rénal Système nerveux	Lésions du cerveau, maladies auto-immunes (arthrite rhumatique, lupus, sclérose en plaques), maladies cardiovasculaires (hypertension et autres), cancer du foie, trouble comportement
Cadmium (Cd) [97]	Forme inorganique (chlorure /oxyde de Cd)	respiratoire digestive	Foie et les reins	Lésions rénales (néphropathies) et pulmonaires, fragilisation des os, anémies, cancérigène groupe B1 (prostate, foie), gastro-entérites
Plomb (Pb)	Forme organique	Voie respiratoire (70%) Voie digestive (10%)	Système nerveux, reins,	Bioaccumulation Saturnisme (atteinte neurophysiologique, trouble rénaux, cardiovasculaires) Hématopathie, anémie,
Chrome	Inorganiques (Cr ⁺³) Oxydés (Cr ⁺⁶)	Voie respiratoire Voie digestive	Tractus respiratoire	nécrose du foie, une néphrite pathologies respiratoires (asthme) agent cancérigène du groupe 3 (poumon)
Arsenic	Inorganique (As III et As V)			Agent cancérigène Groupe I, Atteintes au système nerveux, maladies cardiovasculaires, diabète

2.2. Les risques liés à l'application des PPP

La toxicité d'un pesticide et son potentiel à produire des effets néfastes sur la santé à court (aigus) et à long terme [100] l'évaluation des risques toxiques pour la santé humaine est complexe car il dépend de la substance active, sa nature, ces propriétés toxico-dynamiques, la durée d'exposition et ses variations, l'effet des mélanges et la nature libre ou liées des résidus etc [101] [62].

Elle est caractérisée par deux effets négatifs : les effets aigus dont les symptômes (brûlures chimiques de la peau, des yeux et voies respiratoires, lésions cutanées, effet neurologiques, troubles hépatiques empoisonnement et mort) apparaissent dans les heures ou les jours qui suivent une exposition massive aux pesticides [57]. Quant au effet chronique, nettement moins bien connue et beaucoup plus difficile à mettre en évidence. Ces effets sont induits par des expositions répétées à faibles doses et par la bioaccumulation des pesticides dans les tissus vivants. Plus de 150 études ont démontré la présence de pesticides POP (polluant organique persistant) dans les tissus adipeux, le cerveau, le sang, le lait maternel, le foie, le placenta, le sperme [102] [57].

Les principales pathologies suspectées comme découlant de l'utilisation des pesticides sont les cancers (principalement plus de mélanomes et de maladies de Hodgkin), des troubles neurodégénératifs (maladie de Parkinson), et des troubles de la fertilité ou de la reproduction, et dérèglement du système immunitaire [103].

2.2.1. Effets cancérogènes :

Certaines études laissent supposer un risque important d'atteinte par certaines formes de cancer à la suite d'exposition chroniques à certains pesticides couramment utilisées. Les types de cancers les plus souvent cités sont : la leucémie, le cancer du cerveau, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le cancer pancréatique [104]. D'autres recherches effectuées ont montré une croissance de la mortalité à cause du cancer du foie et du cancer utérin [105] [106].

Il est cependant difficile de tirer des conclusions en matière de cancérogénicité des pesticides à cause de certaines limites des études épidémiologiques [107].

2.2.2. Effet sur la reproduction :

De nombreuses observations effectuées au cours des vingt dernières années ont permis de mettre en cause les produits phytosanitaires dans les problèmes de fertilité chez l'homme et de mauvais déroulement de la grossesse [108]

Les pesticides peuvent agir soit en exerçant une toxicité directe sur les organes de reproduction ou en interférant avec la fonction hormonale [100] [62] par exemple des études ont comparé la fertilité de populations masculines en contact avec les produits phytosanitaires et sans aucun contact avec ces substances. Les résultats ont montré une relation inversement proportionnelle entre le nombre de spermatozoïdes et le temps de contact avec les produits phytosanitaires [108] [109]. Il a été aussi remarqué que chez des femmes exposées à des pesticides, le risque de mortalité intra-utérine augmentait et que la croissance fœtale diminuait sans oublier les malformations congénitales et les anomalies du système nerveux central [110] [62].

2.2.3. Effets neurologiques :

Effets neurologiques constitue l'une des manifestations les plus fréquentes des intoxications aiguës des pesticides. Les effets aigus surviennent à des doses importantes, il s'agit de l'apparition d'un syndrome caractérisé par une paralysie des nerfs, une faiblesse musculaire proximale et respiratoire, convulsions [62].

Quant aux effets chroniques se caractérisent par des troubles neurocomportementaux et troubles neuro-dégénératifs (tels que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer) également des troubles du système nerveux périphérique (troubles neuromoteurs et neurosensoriels) [53].

2.2.4. Effets sur le système immunitaire :

De nombreux pesticides, ont la capacité de faire diminuer le nombre de cellules lymphoïdes dans certains organes tels que la rate, d'où des effets immunodépresseurs à long terme, même à de très faibles concentrations. Le mode d'action n'est pas encore élucidé avec précision, mais il ne mettrait pas en jeu une action cytotoxique directe sur les cellules lymphoïdes. On envisage plutôt une éventuelle cytotoxicité vis-à-vis des cellules souches ou à une modification des processus de l'hématopoïèse. Les produits phytosanitaires peuvent, pour certains, diminuer les capacités de phagocytose, ce qui interfère avec l'élaboration d'une bonne réponse immunitaire à médiation cellulaire, et comme la phagocytose appartient aux premières étapes d'induction d'une réponse immunitaire acquise, ceci risque de gêner la mise en place de cette réponse [111].

Chapitre III : Les risques sanitaires

2.3. Les principaux mécanismes de toxicité des pesticides :

Plusieurs études expérimentales *in vitro* ont permis de montrer les principaux mécanismes qui peuvent être exercés par les pesticides [40].

Familles chimiques		Cible d'action	Effet sur l'organisme humain
Insecticides	-Organophosphorés, carbamates anti-cholinestérasiques	Acétylcholine	-Inhibition du cholinestérase
	- Pyréthrinoïdes -organochlorés -bromures de méthyles	La membrane neurale La peau	-Perturbation de la circulation du sodium irritation et de troubles neurologiques locaux -Perturbation enzymatique par stimulation du SNC -irritant des voies respiratoires des yeux, troubles de consciences
Fongicides	-dithiocarbamates -dicarbocimides -sulfates de cuivre		Irritant cutané-muqueux, risque d'allergie Irritation de la peau et de la muqueuse, Possibilité de fièvre En cas d'ingestion : vomissement, diarrhées et possibilité atteinte rénale
Herbicides	Ammonium quaternaires Urées substitués -Thiazoles	-Yeux, peau, les muqueuses	- En cas d'ingestion : douleurs pharyngées, troubles digestifs, blocage du foie et des reins et une fibrose -irritations, troubles digestifs, dépression du SNC - irritations, dépression du SNC, dysthyroïdies

Conclusion

L'activité industrielle et agricole ont contribué à accroître la teneur en ML de certains écosystèmes. Ces émissions anthropiques constituent une menace à long terme pour l'environnement du fait de leur persistance dans les sols, l'eau ou l'air. Son utilisation a modifié très significativement leur répartition et les formes chimiques sous lesquels ils sont présents dans les différents compartiments de l'environnement [5]. Dont il a favorisé des risques continus pour la santé humaine à cause de leur toxicité, effets mutagènes et cancérogènes et surtout des altérations d'organes et des systèmes nerveux et immunitaires. Parmi les autres contaminants potentiellement néfastes pour la santé publique, un regard attentif est actuellement porté sur les produits phytosanitaires. Son impact est aujourd'hui scientifiquement prouvé et beaucoup d'entre eux sont dotés d'effets délétères sur les fonctions endocriniennes ainsi que sur le système immunitaire et certains favorisent la cancérogenèse [111].

Il n'est pas toujours facile de leur trouver une substitution. Pourtant, il faudrait faire un effort pour réduire leur utilisation car certains pesticides utilisés il y a des dizaines d'années continuent leurs dégâts encore aujourd'hui, et nous ne connaissons pas encore les impacts de ceux utilisés à l'heure actuelle.