

## Résidus de produits agro-chimiques et vétérinaires

Georges Bories, Gérard Pascal

**D**e nombreuses substances chimiques de synthèse sont utilisées, en tant que facteurs importants de production, dans l'agriculture et l'élevage modernes. Elles contribuent à lutter contre les parasites et les prédateurs des cultures et des denrées agricoles récoltées (pesticides : fongicides, herbicides, insecticides, nématicides...). Dans le domaine animal, elles permettent de traiter les maladies parasitaires ou infectieuses des animaux (médicaments vétérinaires : antiparasitaires, antibiotiques, anti-inflammatoires). D'autres applications chez les animaux concernent l'optimisation des symbioses microbiennes au niveau du rumen et de l'intestin (additifs à l'alimentation animale). Enfin, des substances permettant de maîtriser la physiologie et le métabolisme animal et végétal (facteurs de croissance) sont également utilisées.

Il n'est pas envisageable de maintenir la production agricole aux niveaux qualitatif et quantitatif actuels, indispensables à la satisfaction des besoins alimentaires mondiaux, sans recourir à ces substances ou sans les inclure dans des programmes de lutte intégrée faisant appel à d'autres techniques (lutte biologique).

Ces substances sont appliquées à des organismes vivants par voie externe (pesticides non systémiques, traitement d'ectoparasites animaux) ou interne (pesticides systémiques, médicaments en injection, médi-

caments et additifs par voie orale). Les organismes n'exercent qu'un faible pouvoir de discrimination quant à la pénétration et la diffusion des substances chimiques essentiellement grâce aux propriétés physico-chimiques de ces molécules qui conditionnent le franchissement des barrières (cuticule des plantes et des insectes, épiderme et tube digestif des animaux). En revanche, les plantes et les animaux possèdent des systèmes enzymatiques extrêmement efficaces qui prennent en charge les substances « étrangères », communément dénommées xénobiotiques, et les transforment en produits de métabolisation (ou métabolites) plus faciles à éliminer (excrétas animaux, vacuoles des cellules végétales). L'étendue et la dynamique de cette prise en charge dépendent notamment de l'espèce animale ou végétale considérée, de facteurs physiologiques (âge, sexe, stade physiologique) et génétiques. Dès lors, il est normal que, au moment de la récolte des plantes et de l'abattage des animaux, des résidus subsistent dont la nature (molécule initiale et/ou métabolites) et les quantités seront fonction des paramètres métaboliques, mais également des pratiques de culture, et d'élevage, particulièrement des délais entre la dernière application et la récolte ou l'abattage.

### Évaluation du risque

L'évaluation toxicologique complète des substances chimiques destinées à être utilisées en production végétale et animale est le préalable absolu à leur autorisation de mise sur le marché. Tout un ensemble extrêmement complet de tests et essais validés est mis en œuvre, qui couvre les différents aspects de la toxicité, et notamment :

– le pouvoir génotoxique, c'est-à-dire la capacité de ces substances, directement

ou indirectement à la suite de processus métaboliques conduisant à l'apparition d'espèces chimiques très réactives, de former des combinaisons chimiques stables avec les acides nucléiques. Cette propriété est appréciée à partir d'un ensemble de tests conduits sur des cellules procaryotes (test de Ames sur bactéries) et eucaryotes (drosophile, cellules de mammifères) isolées ou issues d'organismes entiers traités (tests à médiation d'hôte) pour ce qui concerne l'effet mutagène. Elle est complétée par la mise en évidence d'effets clastogènes, c'est-à-dire de coupure des chromosomes, appréciés à partir de certains tissus (sang et test dit du micronucleus, cellules de la moelle osseuse) prélevés sur des animaux de laboratoire traités. Le caractère génotoxique d'une molécule est actuellement rédhitoire pour toute application en agriculture et élevage ;

– le pouvoir cancérogène, établi à partir d'études à long terme conduites chez deux espèces animales dont l'une est un rongeur (deux ans chez le rat et un an chez le chien, généralement), avec application d'une échelle de doses. Dans la mesure où certains cancers peuvent avoir une origine épigénétique, c'est-à-dire non génotoxique, qui est dose-dépendante, il est possible de fixer une dose sans effet ;

– la toxicité chronique appréciée au niveau de tous les tissus et organes par examen anatomopathologique, consécutivement à l'application prolongée (trois mois) de doses sub-létales de la molécule testée à des animaux de laboratoire ;

– le caractère tératogène établi chez la femelle en gestation (rat, lapin, singe) et l'incidence sur la reproduction.

La prise en compte des biotransformations des xénobiotiques chez le végétal ou l'animal conduit à établir la nature et les quantités de résidus susceptibles d'être consommés par l'Homme. L'évaluation toxicologique de ces résidus s'appuie sur le métabolisme comparé de

G. Bories : Laboratoire des xénobiotiques, INRA, Centre de Recherches de Toulouse, 180, chemin de Tournefeuille, BP 3, 31931 Toulouse cedex, France.

G. Pascal : Centre national d'études et de recommandations sur la nutrition et l'alimentation (CNERNA-CNRS), 11, rue Jean-Nicot, 75007 Paris, France.

Tirés à part : G. Bories

la substance, chez l'animal de laboratoire servant à établir les données toxicologiques de base, et dans le système végétal ou animal cible de cette substance. Des voies métaboliques analogues permettent de considérer que l'animal de laboratoire a été en contact avec les mêmes métabolites qui sont susceptibles d'atteindre l'Homme, et donc qu'il a permis d'évaluer leur toxicité. Dans le cas contraire, il convient d'établir la toxicité des principaux métabolites spécifiques. *In fine*, il reste à extrapoler à l'Homme les données toxicologiques obtenues chez l'animal de laboratoire. Il s'agit d'une approche probabiliste utilisant des facteurs de sécurité tenant compte de l'extrapolation d'espèce (facteur 10 : considérant que l'Homme pourrait être 10 fois plus sensible que l'espèce animale la plus sensible) et de la variation inter-individuelle (facteur 10). L'application de ce facteur 100 (10 x 10) à la dose démontrée sans effet dans l'épreuve toxicologique la plus critique permet de fixer une dose journalière admissible (DJA). Cette dose est utilisée ensuite pour fixer des conditions d'utilisation (temps à respecter entre la dernière application d'un pesticide et la récolte, temps de retrait pour les médicaments vétérinaires) susceptibles d'assurer des limites maximales résiduelles dans les denrées animales et végétales, compatibles avec les consommations standard de l'Homme pour chaque groupe d'aliments. Ces limites à ne pas dépasser servent de référence pour le contrôle des produits. Il est clair que le respect des bonnes pratiques agricoles est essentiel en terme de garantie de sécurité et que, si ces conditions sont remplies, aucun risque significatif, fût-il à long terme, n'est à redouter de la consommation des denrées d'origine animale ou végétale.

## Substances non intentionnelles et contaminants

Les progrès réalisés dans les différentes disciplines sur lesquelles s'appuie la toxicologie alimentaire ont permis de développer un système cohérent d'évaluation de la toxicité des xénobiotiques qui restreint considérablement la probabilité de risque pour le consommateur humain. Paradoxalement, ces mêmes progrès ont conduit à l'identification de nouvelles

## Summary

### Agrochemical and veterinary drug residues

G. Bories, G. Pascal

*Agrochemicals and veterinary drugs are required in the fields of agriculture and animal production to meet world food needs. These products should be carefully used to ensure the safety of consumers of food products derived from treated plants and livestock.*

*To assess the risks associated with these treatments, it is essential to understand the metabolic activity of the substances in plants and animals in order to determine the type and concentration of residues present in the food products. Since all genotoxic molecules are prohibited for intentional uses, these residues should be analysed in terms of their toxicological potential using a well established technique, based on the acceptable daily intake (ADI) concept.*

*With recent advances in toxicological analysis, very small quantities of substances can now be detected that are naturally present or neoformed, potentially toxic or even genotoxic. Toxicity should be considered in relative terms because of the defence capacities of organisms against very low treatment doses.*

*Decisions on licensing agrochemical and veterinary drug compounds for intentional uses are political and should take the socioeconomic risk/benefit ratio into consideration.*

*Cahiers Agricultures 1996 ; 5 : 399-401.*

familles de xénobiotiques potentiellement toxiques, insoupçonnés jusque-là, existant naturellement ou néoformés et, généralement, présents à des doses extrêmement faibles.

Il a été mentionné que la relation entre l'existence d'un nombre aussi considérable de substances potentiellement toxiques dans les aliments et les indices épidémiologiques chez l'Homme, était pratiquement impossible à établir. Même si la complexité des étapes et des mécanismes sous-jacents à la cancérogenèse impose encore une grande prudence, l'évolution des connaissances tend cependant à relativiser ce problème de sécurité alimentaire, sensible auprès des consommateurs, notamment en ce qui concerne les synergies d'action possibles entre les substances en cause :

– les potentialités toxiques sont souvent établies à partir de tests très spécifiques, à une phase particulière du processus, qu'il convient de remettre en perspective du fait qu'ils n'intègrent pas ou seulement partiellement les données métaboliques et physiologiques propres à l'organisme entier. Ces tests ne peuvent pas non plus tenir compte d'un certain

nombre d'interactions de type physico-chimique susceptibles de neutraliser les composés toxiques avant même qu'ils n'atteignent leur cible biologique. Ils constituent cependant des signaux d'alerte indispensables, qui permettent de sélectionner les substances nécessitant des études plus approfondies ;

– on peut penser que les systèmes complexes de régulation de la machinerie cellulaire (enzymes, récepteurs) sont sollicités positivement (induction) ou négativement (répression) par de très nombreux xénobiotiques, la multiplicité de telles actions tendant globalement à s'annuler (homéostasie), sauf dans le cas d'une large prédominance d'un des effets dû à une molécule extrêmement active ou présente en quantité importante ;

– les organismes vivants sont équipés de systèmes de défense qui protègent efficacement la fonctionnalité et l'intégrité des cellules et des structures organisées (organes) contre, notamment, les « agressions chimiques » extérieures. Ces systèmes sont saturables, propriété essentiellement liée aux quantités de substances mises en œuvre. Le concept longtemps prévalant, car conservatoire, du *one hit*,

c'est-à-dire de l'événement moléculaire génotoxique unique pouvant conduire au développement d'un cancer, fait place progressivement à la notion de « seuil » qui introduit l'élément quantitatif (instantané ou cumulatif) du risque. La conséquence en est que le risque se situe aux confins des limites de l'efficacité des défenses, c'est-à-dire pour des doses excessives, liées à de mauvaises pratiques agricoles ou industrielles, et chez des individus aux défenses insuffisantes (jeunes enfants) ou amoindries (personnes âgées ou immuno-déprimées).

## Acceptation sociale du risque

Le débat de société qui entoure la question de l'utilité et de la sécurité de l'emploi des substances pesticides et médicamenteuses, des additifs et des facteurs de croissance, doit impérativement prendre en compte les éléments suivants :

- l'arsenal chimique, biochimique et biotechnologique offre des solutions efficaces mais non exclusives à des problèmes majeurs auxquels l'agriculture et l'élevage sont confrontés ;
- il n'y a pas de solution exclusive (lutte biologique, agriculture extensive, agriculture biologique) si l'on se veut réaliste par rapport aux besoins alimentaires quantitatifs à l'échelle mondiale et au coût qui doit rester très bas afin que cette alimentation demeure accessible à tous ;
- la présence de résidus est une conséquence normale de l'utilisation intentionnelle de ces substances ;
- les progrès de l'évaluation toxicologique font qu'il est possible de fixer des conditions d'utilisation telles que les niveaux résiduels soient parfaitement acceptables ;
- le risque nul étant impossible à définir, on ne peut parler que de « risque toxicologique acceptable » ;
- enfin, la décision d'homologation est du domaine strictement politique, puisqu'elle doit mettre en perspective un certain niveau de risque et un bénéfice socio-économique.

L'évolution récente de l'organisation internationale du commerce (GATT), qui tend vers une libéralisation complète des échanges, oblige à adopter ce système d'évaluation mutuellement reconnu au

niveau international. Les problèmes récents de l'interdiction des anabolisants stéroïdiques, en Europe, et du blocage de l'importation des vins français, aux États-Unis, du fait de la présence de résidus de procymidone soulignent l'importance que revêt la cohérence de décisions prises en matière de sécurité alimentaire.

## Conclusion

Les progrès réalisés dans les différentes disciplines sur lesquelles s'appuie la toxicologie alimentaire ont permis de développer un système cohérent d'évaluation de la toxicité des xénobiotiques qui restreint considérablement la probabilité de risque pour le consommateur humain. La maîtrise du risque associé à ces pratiques repose donc :

- sur l'évaluation toxicologique complète, préalable à la mise sur le marché, de toutes les substances utilisées dans les domaines de la production animale et végétale, prenant en compte non seulement les effets directs par la voie alimentaire, mais également les effets indirects *via* l'environnement (contamination des eaux) ;
- sur la mise en œuvre de bonnes pratiques agricoles ;
- sur la mise au point de nouvelles molécules, plus actives et plus spécifiques vis-à-vis des cibles d'action, utilisées à plus faible dose, laissant ainsi moins de résidus dans les denrées alimentaires dérivées et réduisant l'incidence des contaminations d'origine environnementale ;
- sur le développement de méthodes biologiques (lutte intégrée des cultures, vaccins) et biotechnologiques (plantes transgéniques résistantes aux herbicides) complémentaires.

Le lecteur qui souhaiterait entrer plus avant dans la méthodologie de l'évaluation toxicologique pourra se reporter aux ouvrages dont il trouvera les références ci-après ■

## Bibliographie

- Derache R. *Toxicologie et sécurité des aliments*. Paris : APRIA et Tech et Doc-Lavoisier, 1986 ; 594 p.
- Riboli E, Decloitre F, Collet-Ribbing C. *Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques*. Paris : CNERNA et Tech et Doc-Lavoisier, 1996 (sous-presse).

Comité scientifique de l'alimentation humaine. *Rapport sur les lignes directrices concernant l'appréciation de la sécurité d'emploi des additifs alimentaires*. Dixième série. Luxembourg : Commission des Communautés Européennes, 1980 ; 24 p.

World Health Organization. *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food*. Environmental Health Criteria n° 70, Genève : WHO, 1987 ; 174 p.

Organisation de Coopération et de Développement Économiques. *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Paris : OCDE, 1993 ; 1 118 p. + 31 p. d'appendice.

De Cormis L. Qualité de l'environnement, pesticides et pratiques agricoles ; enjeux et contradictions des procédures de contrôle. In : Département des systèmes agraires et du développement, ed. *Qualité des systèmes agraires*. Paris : INRA, 1994 : 65-72.

De Cormis L. L'usage des pesticides est réglementé : la protection du consommateur est assurée, celle de l'environnement devrait l'être. In : Bye P, Descoins C, Deshayes A, eds. *Collec-tion : Un point sur...* Paris : INRA, 1991 : 43-52.

## Résumé

La satisfaction des besoins alimentaires mondiaux impose l'emploi de substances agro-chimiques et vétérinaires en agriculture et en élevage. Cette utilisation volontaire doit se faire dans des conditions qui assurent la sécurité du consommateur de produits alimentaires issus des organismes traités. L'évaluation du risque lié à ces traitements suppose, en premier lieu, une bonne connaissance du métabolisme des substances dans la plante ou l'animal, afin de connaître la nature et le niveau des résidus présents dans les aliments. Ces résidus doivent être l'objet d'une évaluation toxicologique, selon une méthodologie aujourd'hui bien établie qui repose sur le concept de dose journalière admissible (DJA), que les molécules génotoxiques étant *a priori* exclues de toute utilisation intentionnelle. Les progrès de l'évaluation toxicologique ont permis de trouver, à très faible dose dans les aliments, des substances naturelles ou néo-formées potentiellement toxiques, voire génotoxiques. Cette toxicité doit cependant être relativisée en raison des capacités de défense de l'organisme vis-à-vis d'une exposition à faible dose. Enfin, l'homologation de substances d'usage intentionnel est une décision d'ordre politique qui doit prendre en considération la balance risques/bénéfices socio-économiques.