

La DJA : un calcul empirique, sans aucune base scientifique, vieux de 70 ans

La Dose Journalière Admissible (DJA) (en anglais ADI : *Acceptable Daily Intake*) ou Dose Journalière Tolérable (DJT) est la quantité d'une substance qu'une personne devrait pouvoir ingérer chaque jour tout au long de sa vie, sans risque pour sa santé. Elle est exprimée en mg/kg/jour. Cette valeur est issue d'une approche empirique inventée par un toxicologue, René Truhaut, il y a 70 ans (1).

Pour déterminer cette valeur de DJA, des expérimentations sur des animaux sont réalisées incluant des expositions répétées ou non, sur des durées pouvant aller jusqu'à la vie entière pour des études sur les rongeurs (souris ou rats) et ceci afin de déterminer un seuil de non toxicité chez l'animal étudié. Ce seuil déterminé chez l'animal est aussi appelé Dose Sans Effet » (DSE) (en anglais NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*).

La DSE est convertit ensuite en un équivalent chez l'homme, la DEH, dose équivalente humaine (en anglais HED : *Human Equivalent Dose*), sur la base d'un facteur de correction qui intègre la masse corporelle (volume et poids), facteur variable selon l'animal choisi au départ (table disponible, 1). Pour finir la DEH est divisée par un facteur 10, parfois 100, sans que ce chiffre n'ait été validé par aucune étude scientifique. Ce facteur est supposé assurer une marge de sécurité pour l'homme et prétend rendre compte de processus physiologiques et biologiques évidemment très différents entre l'animal quel qu'il soit et l'homme.

Points éminemment critiquables

Le choix de l'animal : En imaginant que cette approche ait un sens, l'animal présentant la plus faible DSE (= très sensible) devrait être considéré comme l'espèce de choix pour déterminer le risque pour l'homme. Mais toutes les espèces ne peuvent être bien sûr testées. Les règlements durement négociés avec les firmes réclament juste une étude incluant au moins un mammifère.

De fait cette approche ne tient pas compte du fait que les espèces, y compris de mammifères et y compris dans une famille donnée de ces derniers, sont souvent très différentes les unes des autres en terme de physiologie. Par exemple l'homme supporte très bien le paracétamol, jusqu'à 1000 mg toutes les 4 h sans problème. Une dose équivalente pour le chat (après correction pour tenir compte de la différence de poids) va se révéler fatale. Un rat va facilement développer des cancers et vivre quelques années, son cousin le rat taupe nu lui ne développera quasiment jamais de cancer et vivra des dizaines d'années. Ces exemples illustrent bien la diversité pouvant exister entre les espèces, et notre grande incapacité à déterminer par une telle approche une dose assurant l'innocuité chez l'homme, ou l'ensemble des espèces animales avec les effets prévisibles et désormais constatés sur la diversité du vivant.

Le stade du développement : actuellement il n'y a pas de test réalisé de façon précoce qui débiterait au stade embryon. Pourtant de nombreuses publications scientifiques démontrent qu'un déséquilibre métabolique ou stress oxydant intervenant à ce moment précis peut parfaitement perturber le développement d'un organisme (2).

L'effet cocktail : La DJA est calculée pour une substance isolée, pure, les mélanges tels qu'ils sont commercialisés ne sont pas testés. De plus, les substances se retrouvent dans la nature mélangées aux pesticides auxquels nous sommes exposés, soit plus de 600 pesticides présent dans l'eau, l'air et les aliments (3). La DJA ne tient donc pas compte des effets cocktails et ou synergiques possibles (4). Au vu du nombre de mélanges de substances possible cette détermination est bien évidemment impossible.

La diversité génétique entre les individus : chaque personne est différente d'une autre par son patrimoine génétique (que ce soit l'homme ou l'animal). Ainsi pour ne parler que de l'homme, il pourra exister des sous populations de personnes qui se révéleront plus ou moins fragiles face aux pesticides. Ainsi par exemple, si l'on considère les toxiques mitochondriaux, nous avons démontré que les malades (Maladie d'Alzheimer, Ataxie de Friedreich, maladie métabolique liée à une atteinte mitochondriale.) seront susceptibles d'être plus sensible à certains pesticides (5).

Pour conclure et à titre de preuve, il est possible d'observer que cette approche non scientifique datant de 70 ans a été mise en défaut dans le cas de nombreux pesticides qui se sont révélés parfaitement toxiques. Ceci est en particulier vrai pour les substances mitochondrio-toxiques (affectant entre autres la respiration, comme la roténone ou le paraquat, source avérée de maladie de Parkinson chez l'homme) et cela en dépit, ou plutôt à cause, du respect « réglementaire » pendant des années de DJA qui sont sans valeur.

Références

1-Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharm. 2016, 7:27-31.

2- Baran A, Köktürk M, Atamanalp M, Ceyhun SB. Determination of developmental toxicity of zebrafish exposed to propyl gallate dosed lower than ADI (Acceptable Daily Intake). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018, 94:16-21.

3-<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6057>

4-<https://www.lemonde.fr/blog/huet/2018/06/29/pesticides-a-faibles-doses-alerte-a-leffet-cocktail/>

5- Bénit P, Kahn A, Chretien D, Bortoli S, Huc L, Schiff M, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Gressens P, Rak M, Rustin P. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PLoS One.* 2019, 14:e0224132