



CORSO REGIONALE DI FORMAZIONE **SULL'USO CORRETTO E SOSTENIBILE DEI PRODOTTI FITOSANITARI** LE AZIONI DEI SERVIZI DEI DIPARTIMENTI DI PREVENZIONE DEL VENETO

Le caratteristiche tossicologiche dei prodotti fitosanitari più utilizzati

Relatori

Claudio Colosio, Federico Maria Rubino

sommario

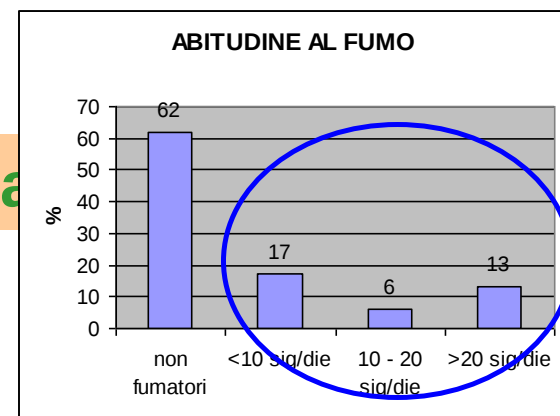
- **La salute della popolazione agricola**
- **I pesticidi: alleati o nemici della salute?**
- **Le intossicazioni acute da pesticidi**
- **Effetti cronici e a lungo termine degli antiparassitari**
- **Antiparassitari e cancro**
- **Pesticidi e sistema nervoso**
- **Pesticidi e comportamento**
- **Effetti endocrini**
- **Pesticidi e Sistema immunitario**
- **Pesticidi e dermatiti**
- **Pesticidi e apparato respiratorio**

DATI EPIDEMIOLOGICI DELLA POPOLAZIONE AGRICOLA

Tasso di mortalità per malattia complessivamente e neoplasie inferiore rispetto alla popolazione generale

- **Bassa mortalità cardiovascolare**
- **Bassa incidenza di tumori maligni di**
 - **esofago,**
 - **polmone,**
 - **vescica,**
 - **colon**

Ridotta a



dieta

Attività fisica

LE MALATTIE PROFESSIONALI IN

Tipo di malattia (n°casi)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Δ 2010- 2011 %	Δ 2007- 2011 %	Δ 2007- 2013 %
Totale denunciate	1650	1832	3926	6389	7974	7749	9494	+ 24	+ 383	+ 475
osteo-articolari e muscolo-tendinee	923	1109	2863	5164	6644	6713	8125	+ 29	+ 620	+ 780
Ipoacusia e sordità da rumore	277	265	360	564	614	465	623	+ 9	+ 122	+ 125
Respiratorie	154	156	215	240	257	206	225	+ 7	+ 67	+ 46
Tumori	32	23	35	60	67	75	81	+ 11	+ 109	+ 153
cutanee	25	33	43	43	31	23	28	- 28	+ 24	+ 12

Possibile o verosimile una sottostima della situazione reale?

AGRICULTURAL HEALTH STUDY: ECCESSO DI MORTALITA' PER ALCUNI TUMORI

Tumore	Possibile agente causale	Numero	Standardized incidence ratio SIR (IC 95%)
TUTTI		2587	0,88 (0,84-0,91)
Prostata	fumiganti	1046	1,26 (1,18-1,33)
Melanoma maligno	sole	67	1,64 (1,67-2,09)
Mieloma multiplo		43	1,34 (0,97-1,81)
Tiroide		29	1,29 (0,77-1,76)
Labbra	sole	25	1,43 (0,93-2,11)
Ovaio	triazinici	8	2,97 (1,28-5,85)
Vie biliari		8	2,26 (0,97-4,45)

(Alavanja et al, Scand J Work Environ Health 2005)

I pesticidi: alleati o nemici della salute?

SOSTANZE ATTIVE CONTRO LE VARIE SPECIE ANIMALI, I MICROORGANISMI E LE PIANTE CHE COSTITUISCONO FATTORI DI DANNO IN CAMPO AGRICOLO E CIVILE
(OMS, 1971)

Caratteristiche peculiari quali contaminanti nell'ambiente

- 1. DELIBERATAMENTE IMMESSI NELL'AMBIENTE**
- 2. ELEVATA TOSSICITÀ INTRINSECA**
 - Organismi “indesiderabili”
- 3. LIMITATA SELETTIVITÀ DI SPECIE**
 - Tossici per l'uomo e organismi non target
- 4. USO DIFFICILMENTE EVITABILE**
 - Tutela della salute pubblica
 - Difesa della produzione alimentare
 - Difesa dell'ambiente dagli organismi migranti

EVOLUZIONE DELL'IMPIEGO - 1

Agricoltura tradizionale:

Impiego limitato di sostanze facilmente reperite in natura

Salute pubblica:

Fumigazione con zolfo di stive, magazzini

Sanificazione con calce di stalle e ambienti

Lotta integrata ante litteram:

Co-coltivazione di cipolla e aglio

Patata e tabacco

EVOLUZIONE DELL'IMPIEGO - 2

- 1860s Poltiglia bordolese (rame e calce)
- 1870s Sali di arsenico (materia prima seconda dalla metallurgia del rame elettrico)
- DEET (Autan): colonizzazione tedesca
- Zyklon A (HCN odorizzato) per fumigazione stive
- 1940-60s: uso DDT (uso molto posteriore); *boom* degli organo-clorurati
- 1930-50: piretro e piretrine di sintesi

Ricerca & sviluppo di nuove molecole ...

I ANNO

ANTIPARASSITARIO



SINTESI CHIMICA



Costruzione di nuove molecole



**PROVE IN LABORATORIO
ED IN SERRA**



Valutazione dell'attività antiparassitaria



**PRIME PROVE
TOSSICOLOGICHE**



Su animali a sangue caldo (topi, ratti, ecc.) per la determinazione del livello di tossicità acuta. Verifiche atte a scartare le sostanze pericolose per l'uomo e l'ambiente



**INDAGINI DI
CHIMICA ANALITICA**



Per verifiche dell'efficacia applicativa, determinazione dei residui sulle colture e dei metaboliti



**PROVE IN SERRA E IN
CAMPO, SU
SCALA RIDOTTA E
SU GRANDI AREE**



In condizioni ambientali e naturali, per valutare l'efficacia del nuovo prodotto sulle colture, contro i parassiti e gli infestanti specifici

II ANNO

... e l'autorizzazione all'uso

ANNO I
V-VI ANNO
IV ANNO
III ANNO

STUDIO DI PROCESSO

VERIFICA DELLA
FATTIBILITÀ SU
SCALA
INDUSTRIALE

ANALISI DEI
POSSIBILI
CONTAMINANTI DI
PRODUZIONE E
LORO ELIMINAZIONE

PRODUZIONE
INDUSTRIALE

STUDIO DELLE
FORMULAZIONI

Trasformazione
delle nuove
sostanze in
prodotti applicabili
con le normali
tecniche agrarie
(es.: polvere
bagnabile, olio
emulsionabile,
granuli, ecc.)

STUDI
TOSSICOLOGICI A
MEDIO E LUNGO
TERMINE

Su diverse specie di
animali (fauna
acquatica, pesci, insetti
utili) con l'eliminazione
delle sostanze che
comportano rischi per
l'uomo e l'ambiente.
Queste prove sono del
tutto simili, per durata e
ampiezza, a quelle
previste per i prodotti
farmaceutici ad uso
umano

PROVE IN
CAMPO

Definizione
dei livelli di
dosi ottimali
per
combattere i
diversi
infestanti

AUTORIZZAZIONE ALLA VENDITA RILASCIATA
DALLE AUTORITÀ

MESSA IN COMMERCIO

Gli effetti avversi degli antiparassitari

ACUTI

CRONICI

LOCALI

GENERALI

REVERSIBILI

IRREVERSIBILI

*Intossicazioni acute:
medesimo meccanismo
ma ... bersaglio sbagliato*

MUTAGENI

CANCEROGENI

TERATOGENI

ALLERGIZZANTI

IMMUNOTOSSICI

NEUROTOSSICI

INTOSSICAZIONI ACUTE DA PESTICIDI NEL MONDO

Fonte	Anno	Casi stimati nel mondo (Decessi)
OMS	1973	500.000 (5.000) dati 1972
OMS da Litchfield et al, 2005	1985	1.000.000 (20.000)
Jeyaratnam	1985	220.000 (soli decessi)
Garcia et al	1998	500.000 – 1.500.000 (3.000 – 28.000)
Goel et al	2007	300,000 (soli decessi)

Tipi di intossicazioni acute e frequenza

Dove	N. casi	Sucidi	Incidenti	Lavorativi	Fonte
India, Ospedale di Ahmedabad	190 casi di intossicazioni da OP	67.4 %	15.8 %	16.8 %	Agarwal et al., 1993
Turchia, distretto di Afyonkarahisar	220 pazienti ospedalizzati 1995 - 2004; diagnosi di intossicazione da OP	75.9 %			Yurumez et al., 2007
Turchia	63 casi	53 (84 %)	10 (16 %)		Ozer et al., 2007
Giordania	144 decessi in uno studio di 4 anni	64.3%	24.3% (incidentale -omicida		Abdullat et al., 2006
Etiopia, ospedale di Tikur	50 casi di intossicazione da	94 %			Abebe M., 1991

Dati italiani (da: Settimi e D'Avanzo, 2015)

Gravità dell'intossicazione e circostanza dell'esposizione a fitofarmaci nel 2008-2011. Dati SIN-SIAP

Gravità	Circostanza di esposizione							
	Accidentale		Intenzionale		Non nota		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<i>Lieve</i>	1.570	84,3	119	42,5	33	63,5	1.722	78,5
<i>Moderata</i>	268	14,4	55	19,6	11	21,2	334	15,2
<i>Elevata</i>	23	1,2	99	35,4	8	15,4	130	5,9
<i>Decesso</i>	1	0,1	7	2,5	0	0,0	8	0,4
Totale	1.862	100,0	280	100,0	52	100,0	2.194	100,0
<i>% di riga</i>		84,9		12,8		2,4		100,0

Roma, 14 aprile 2015

Convegno "Piano di azione nazionale per l'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari: coordinamento, ricerca e innovazione"

SIN: Sistema Informativo Nazionale SIAP: Sistema Informativo Anti Parassitari

Dati italiani (da: Settimi e D'Avanzo, 2015)

Ambito di esposizione e genere dei casi di intossicazione accidentale esposti a fitofarmaci nel 2007-2011. Dati SIN-SIAP

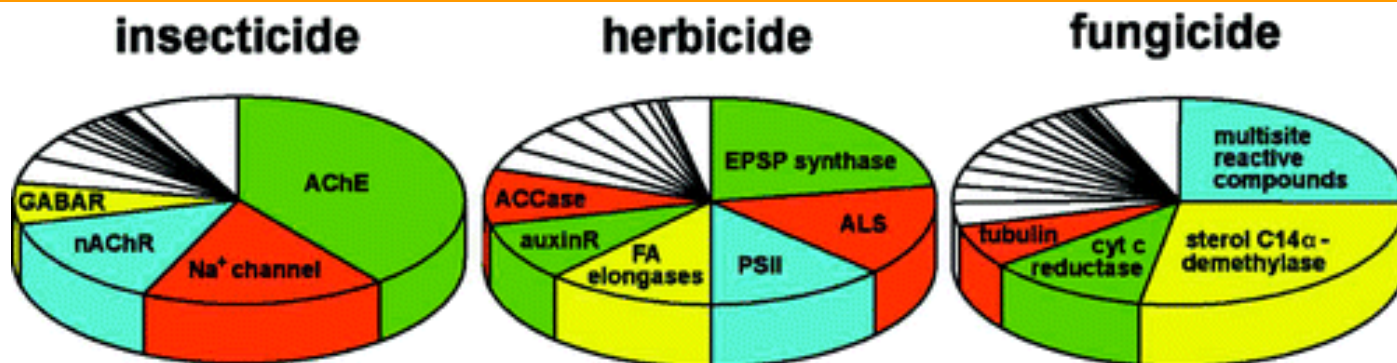
Ambito di esposizione	Casi totali		Genere					
	Circostanza		Maschile		Femminile		Non noto	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Ambito Aziendale</i>	1016	54,6	842	65,8	82	22,7	92	41,8
<i>Agricoltura non specificato</i>	627	33,7	512	40,0	41	11,3	74	33,6
<i>Agricoltura serra</i>	92	4,9	83	6,5	4	1,1	5	2,3
<i>Agricoltura campo aperto</i>	139	7,5	117	9,1	16	4,4	6	2,7
<i>Agricoltura ambiente confinato</i>	75	4,0	68	5,3	7	1,9	0	0,0
<i>Terziario</i>	6	0,3	3	0,2	3	0,8	0	0,0
<i>Spazio aperto</i>	19	1,0	17	1,3	1	0,3	1	0,5
<i>Industria</i>	14	0,8	9	0,7	2	0,6	3	1,4
<i>Ospedale</i>	11	0,6	6	0,5	5	1,4	0	0,0
<i>Artigiano</i>	3	0,2	3	0,2	0	0,0	0	0,0
<i>Altro</i>	29	1,6	23	1,8	3	0,8	3	1,4
<i>Non noto</i>	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0
<i>Ambito domestico</i>	679	36,5	390	30,5	263	72,7	26	11,8
<i>Posto pubblico</i>	6	0,3	3	0,2	0	0,0	3	1,4
<i>Spazio aperto</i>	144	7,7	29	2,3	16	4,4	99	45,0
<i>Altro</i>	7	0,4	7	0,5	0	0,0	0	0,0
<i>Non noto</i>	10	0,5	9	0,7	1	0,3	0	0,0
Totale casi di intossicazione	1.862	100,0	1.280	100,0	362	100,0	220	100,0

SIN: Sistema Informativo Nazionale SIAP: Sistema Informativo Anti Parassitari

Roma, 14 aprile 2015

Convegno "Piano di azione nazionale per l'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari: coordinamento, ricerca e innovazione"

Effetti cronici e a lungo termine degli antiparassitari: possibili bersagli/effetti



- Neoplasie
- Sistema nervoso e effetti neurocomportamentali
- Sistema endocrino e tossicità riproduttiva
- Sistema immunitario
- Apparato respiratorio
- Cute

Antiparassitari e cancro

Negli USA, l'Agricultural Health Study iniziò nel 1993 ... e continua ancora

Conclusione del simposio “*Agricultural exposures and cancer*”, Oxford, UK, November 2002

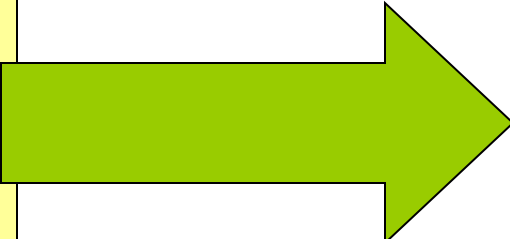
“.. to date the results of epidemiologic studies have been inconsistent.”

(Alexander et al., 2005)

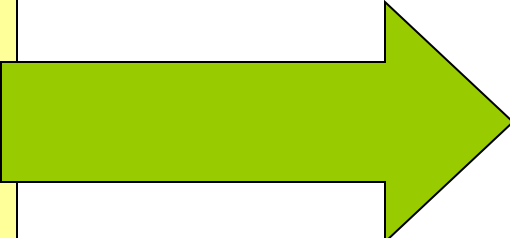
DATI EPIDEMIOLOGICI: TUMORI PIU' FREQUENTI NELLA POPOLAZIONE AGRICOLA

- Alta incidenza di

- Malattia di Hodgkin,
- Linfoma non Hodgkin,
- Leucemia,
- Mieloma multiplo
- Carcinoma gastrico
- Adenocarcinoma prostata
- Melanoma
- Carcinoma spinocellulare
- Tessuto connettivo
- Cervello



No forte
associazione con
abitudine al fumo



In situazioni di
immunodeficienza

Pesticidi:

classi eterogenee di composti chimici

- Studi nelle specie animali da esperimento
- Meccanismi eterogenei per la cancerogenesi
 - Genotossicità
 - Proliferazione cellulare
 - Stress ossidativo cellulare
 - Immuno-sorveglianza
- Meccanismi operanti nella specie umana
- Livelli di esposizione nel tempo nell'uomo compatibili con quelli considerati attivi *in vivo* negli animali da esperimento
- Osservazione epidemiologica:
 - Dei casi di malattia
 - Dell'effettiva esposizione – dei livelli di esposizione-tempo

Neoplasie e pesticidi : dati dall'Agricultural Health Study

- ACETACHLOR:
- Aumentato rischio di neoplasia polmonare (RR 1.74; 95% CI: 1.07–2.84) in utilizzatori (acetachlor e miscele acetachlor/atrazina) (RR 2.33; 95% CI: 1.30–4.17),
- Neoplasie del colon-retto tra gli utilizzatori (RR 1.75; 95% CI: 1.08–2.83)
- Incremento borderline di melanoma (RR 1.61; 95% CI: 0.98–2.66) e neoplasia pancreatiche (RR 2.36; 95% CI: 0.98–5.65)
- Problema di fondo: associazioni suggestive, ma assenza di relazioni dose-risposta e piccolo numeri.
- Impossibile raggiungere conclusioni definitive (Lerro et al., 2015)

Neoplasie e pesticidi : dati dall'Agricultural Health Study

- Pesticidi di differenti classi chimiche e funzionali associati a rischio di Linfoma non Hodgkin
- Suggesta pr la prima volta associazione tra DDT, lindano, permethrin, diazinon e terbufos con diversi LNH) (*Alavanja et al., 2014*)
- Nessuna associazione tra uso di metolachlor e neoplasia (di qualsiasi tipo) (n = 5 701)
- Neoplasie epatiche: incrementi sporadici, non statisticamente significativi Alachlor?) (Silver et al, 2015)

Classificazioni USEPA, PMRA (CA) e IARC

Pesticide	Type	Cancer type(s) with exposure-response in the AHS cohort	Organization		
			U.S. EPA	PMRA	IARC
Alachlor (Lee et al. 2004b)	Herbicide	All LH	Likely (high doses)/not likely (low doses)	Not registered in Canada	Not evaluated
Aldicarb (Lee et al. 2007a)	Insecticide	Colon	Group E	Not registered in Canada	Group 3
Carbaryl (Mahaian et al. 2007)	Insecticide	Melanoma	Likely	Under re-evaluation positiv	Group 3
Chlorpyrifos (Lee et al. 2004a , 2007b)	Insecticide	Lung, rectum	Group E	Negative	Not evaluated
Diazinon (Alavanja et al. 2004 ; Beane Freeman et al. 2005)	Insecticide	All cancers, all LH, leukemia, lung	Not likely	Negative	Not evaluated
Dicamba (Alavanja et al. 2004 ; Samanic et al. 2006)	Herbicide	Colon, lung	Not likely	Negative	Not evaluated
EPTC (Andreotti et al. 2007 ; van Bemmel et al. 2008)	Herbicide	All cancers, colon, leukemia, pancreas	Not likely	Negative	Not evaluated
Imazethapyr (Koutros et al. 2008)	Herbicide	Bladder, colon	Not likely	Under re-evaluation negativ	Not evaluated
Metolachlor (Alavanja et al. 2004)	Herbicide	Lung	Group C	Not registered in Canada	Not evaluated
Pendimethalin (Alavanja et al. 2004 ; Andreotti et al. 2005 ; Hou et al. 2008)	Herbicide	Lung, rectum, pancreas	Group C	Positive	Not evaluated
Permethrin (Busiacki et al. 2006 , 2009)	Insecticide	Myeloma	Likely	Positive	Group 3
Trifluralin (Kang et al. 2008)	Herbicide	Colon	Group C	Positive	Not

USEPA: US-Environmental Protection Agency

PMRA: Pest Management Regulation Agency – Canada

IARC: International Agency for the Research on Cancer

S.Weichental., C.Moase, P.Chan. A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort. Environ Health Perspect. 2010 Aug; 118(8): 1117–1125. Reproduced with permission from EHP.

Antiparassitari classificati da IARC

Gruppo IARC	Composti
Gruppo 1 Certamente cancerogeno per l'uomo	Arsenico e molecole contenenti arsenico
Gruppo 2A Probabilmente cancerogeno per l'uomo	Captafol
	Dimethyl carbamyl chloride
	Ethylene bromide
	Applicazione spray di insetticidi
Gruppo 2B possibilmente cancerogeno per l'uomo	Aramite
	Chlordane/eptachlo
	Chlorofenoxy acid
	Chlorophenols
	Chlortalonil
	DDTe
	Dibromochloropropane
	Dichloropropene
	Dichlorvos
	Hexachlorobenzen
	Hexachlorocyclohexanes
	Mirex
	Orto-phenylphenate
	Toxaphene
	Trifluralin

Neoplasie e pesticidi : ultimi dati IARC (Marzo 2015)

- L'erbicida glyphosate e gli insetticidi malathion e diazinon sono stati classificati come probabilmente cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2A).
- Gli insetticidi tetraclorvinfos e parathion sono stati classificati come probabilmente cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2B).
- Per il glyphosate, è stata giudicata limitata l'evidenza di cancerogenicità per l'uomo (linfoma non-Hodgkin), con evidenza convincente di cancerogenicità per gli animali da esperimento

ANTIPARASSITARI E CANCRO

Assenza di una evidenza accettabile di incremento di rischio neoplastico (esclusi i “vecchi” cancerogeni noti quali ad esempio i derivati arsenicali)

Mortalità per tutte le cause e per cancro inferiore all’atteso tra gli agricoltori (eccezioni: neoplasie di cute, labbra, prostata, linfomi Hodgkin e non Hodgkin, cervello, leucemie, mieloma multiplo)

L’argomento non può essere definito “emergente”, ma....

Esposizioni in utero o in infanzia??

Vinson et al, 2011: Esposizione a pesticidi e rischio di neoplasie nell’infanzia: dati da meta-analisi (OEM 2011)

Mannetje et al, 2011: Essere cresciuto in una fattoria e rischio di neoplasie dell’apparato emolinfopoietico (OEM 2011)

Essere cresciuto in una azienda agricola e rischio di linfoma NH (HR, 1.51; 95% CI, 1.15–1.98) (Hofmann et al., 2015)

Pesticidi e sistema nervoso

Patologie associate all'esposizione a pesticidi:

- Patologie del SNC (PD, *parkinsonismo*): paraquat; maneb; deltametrina
- Malattie del SNP: tutti i composti neurotossici
- Alterazioni neurocomportamentali: tutti i composti neurotossici
- Suicidi da alterazioni del comportamento: insetticidi neurotossici

PD: malattia di Parkinson; SNC: sistema nervoso centrale

SNP: sistema nervoso periferico

Insetticidi con meccanismo di azione neurotossico

- Organofosforici
 - Carbammati
 - Piretroidi
 - Alcuni organoclorurati
 - Derivati morfolinici
 - Formamidinici
- Inattivatori colinesterasi
- Agonista canali Na^+
- Agonista nicotinico
- Inattivazione MAO
Agonista octopaminergico

Qualche dato dall'Agricultural Health Study

Associazione con la comparsa della malattia di Parkinson dell'uso di 4 pesticidi: Paraquat Permethrin Rotenone Trifluralin e dell'uso di guanti nell'applicazione.

Paraquat: PD mitigato dall'uso di guanti

Permethrin: PD mitigato dall'uso di guanti

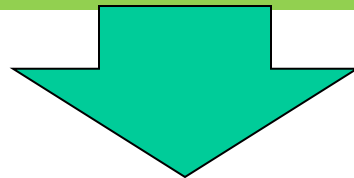
Rotenone: PD associato anche in presenza dell'uso di guanti

Trifluralin: associazione con PD mitigata dall'uso di 2 o più precauzioni

Furlong et al, Environment International 75 (2015) 144–50)

Pesticidi e comportamento

- Comportamento UMANO: prodotto di diverse funzioni (sensitive, motorie, associative)
- Sostanze neurotossiche possono agire su funzioni sensitive o motorie o entrambi, alterare l'apprendimento e il comportamento



È difficile:

1. Prevedere la neurotossicità comportamentale nell'uomo delle sostanze chimiche da studi animali (anche sui primati)
2. Negli studi epidemiologici discriminare l'effetto di singole esposizioni chimiche dall'effetto generale dell'ambiente

Bambini e pesticidi: alcuni dati (1)

- L'esposizione a basse dosi di deltamethrin (metabolita principale il *cis*-DBCA) sembra influenzare negativamente lo sviluppo cognitivo dei bambini di 6 anni (*Viel et al, 2015*)
- Esposizione a OP durante la gestazione associate con aumento del 60% del rischio di Autismo (OR = 2.0; 95% CI: 1.1, 3.6); idem piretroidi al terzo mese (OR = 3.3; 95% CI: 1.5, 7.4) (*Viel et al, 2015*)
- Bambini di madri residenti nei pressi di punti di applicazione di piretroidi prima del concepimento o al terzo trimestre: associati con autismo e ritardo di sviluppo (RS), con ORs compresi tra 1.7 to 2.3. Il rischio di RS é aumentato in coloro che erano in vicinanza di applicazioni di carbammati senza che fosse possibile identificare un periodo di vulnerabilità (*Shelton et al, 2014*)

Bambini e pesticidi: alcuni dati (2)

Review su 27 studi: solo uno negativo. Negli altri evidenza di dose risposta per effetti neurocomportamentali; 12 studi positivi per tossicità di sviluppo.

In 10 studi longitudinali di esposizione prenatale deficit cognitivo a 7 anni, e disturbi neurocomportamentali in neonati (anomalie dei riflessi) (*Muñoz-Quezada et al, 2013*)

Alcuni aspetti tuttora controversi

Nessuna evidenza di effetti neurocomportamentali in adulti esposti (*Berent et al., 2015*)

Possibile effetto sull'udito (presenza di ipotesi alternative) (*Gatto et al, 2014, REVIEW*)

Grande studio olandese: nessuna evidenza di Parkinson; dubbio per alte esposizioni; possibile associazione con benomyl: necessari altri studi. (*van der Mark et al, 2015*)

Pesticidi e comportamento: qualche conclusione

- Non esiste evidenza convincente per esposizioni croniche e a basse dosi
- Sfumate evidenze per condizioni di esposizione assai elevate (“*sheep dipping*”)
- Forte evidenza per soggetti con pregressi episodi di intossicazione acuta (specificità?)
- Gli OP causano effetti biochimici e morfologici consistenti con l’ipotesi di tossicità neurocomportamentale
- Anche a livello sperimentale effetti osservati a dosi capaci di inibire AChE

OP: pesticidi organofosforici (esteri)

AChE: acetil-colinesterasi

Effetti endocrini

- Alcuni antiparassitari possono interferire, a diversi livelli, con il sistema endocrino (inibizione o stimolazione di funzioni)
- L'alterazione endocrina può causare neoplasie, neurotossicità, effetti riproduttivi o di sviluppo
- Effetti possibili: modifiche della qualità del liquido spermatico (DBCP), criptorchidismo, ipospadia, neoplasie di testicolo, seno, utero, ovaio, alterazioni della fertilità e del rapporto tra i sessi alla nascita (DDT), alterazioni tiroidee (EBDTC)
- *La forza complessiva dell'evidenza, le dosi necessarie a causare l'effetto e gli stessi meccanismi d'azione sono ancora incerti*

DBCP: dibromo-cloro-propano

DDT: dicloro-difenil-tricloroetano

EBDTC: etilenebis-ditio-carbammati

Pesticidi e Sistema immunitario

Un'alterazione del Sistema immunitario può causare:

- Immunosoppressione, con aumentata suscettibilità a infezioni e neoplasie
- Immunostimolazione (possibile evoluzione in allergia e autoimmunità)
- Qualche evidenza di effetti subclinici, di significato incerto, in studi epidemiologici esperimenti su animali da laboratorio
- Non attribuito ancora alcun significato prognostico alle alterazioni osservate

Antiparassitari in grado di esercitare effetti sul sistema immunitario umano

Sostanze	Effetto	Parametro alterato	Fonte	Evidenza sperimentale
ALDICARB	Riduzione	Rapporto Helper/suppressor ↓	Fiore, 1986 Mirkin, 1990	NO
CLORDANE	Incremento/ riduzione	Linfociti CD1 (Timociti corticali) ↑ T-suppressor ↓ Risposta proliferativa a mitogeni ↓ Autoanticorpi (ASA-SMA-DNA) ↑	McConnachie, 1992	Sì
ERBICIDI FENOSI- CARBOSSILICI	Riduzione	T-totali ↓ T-suppressor ↓ T-citotossici ↓ Natural killer ↓	Faustini, 1996	Sì
MANCOZEB	Incremento	Risposta proliferativa a mitogeni ↑ Produzione interleuchina 2 ↑	Colosio, 1996	No (per mancozeb)
PENTACLORO- FENOLO	Riduzione	T-Helper ↓ Risposta proliferativa a mitogeni ↓	McConnachie, 1992 Colosio, 1993 Daniel, 1995	Sì
ORGANO- STANNICI (intoss. Acuta)	Riduzione	Funzionalità dei neutrofili ↓	Colosio, 1990	Sì

Pesticidi e dermatiti

ORGANOFOSFORICI

Dichlorvos	DAC
Naled	DIC/DAC
Thiometon	DAC
<i>PYRETHRUM</i>	DIC/DAC

ORGANOLORURATI

Aldrin	DIC
DDT	DIC
Dicofol	DAC
LindanO	DIC/DAC

DAC: dermatite allergica da contatto
DIC: dermatite irritativa da contatto

Pesticidi e apparato respiratorio

- Alcuni lavori pubblicati sono indirizzati agli effetti respiratori degli antiparassitari
- Effetti spesso non correlati all'esposizione a pesticidi bensì all'inalazione di contaminanti biologici quali miceti, batteri ed endotossine
- Possibile effetto asmogeno di alcuni pesticidi (piretroidi?). Dati assai limitati
- Irritazione sensitive delle vie aeree (piretroidi)
- Paraquat: effetto fibrogenico in esiti di intossicazioni acute per ingestione

“Take home messages”

- L'importanza della VdR in pre-marketing
- Evidenza effetti acuti chiara e indiscussa
- Sottostima di casi lievi e di media entità?
- Effetti cronici e a lungo termine: incertezze e dubbi, dati non univoci ma sufficienti a confermare la necessità di INTERVENTI PREVENTIVI
- Gruppi vulnerabili
- nuovi approcci per la valutazione e gestione del rischio attualmente in sviluppo
- Prepararsi al cambiamento del mercato

GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE