

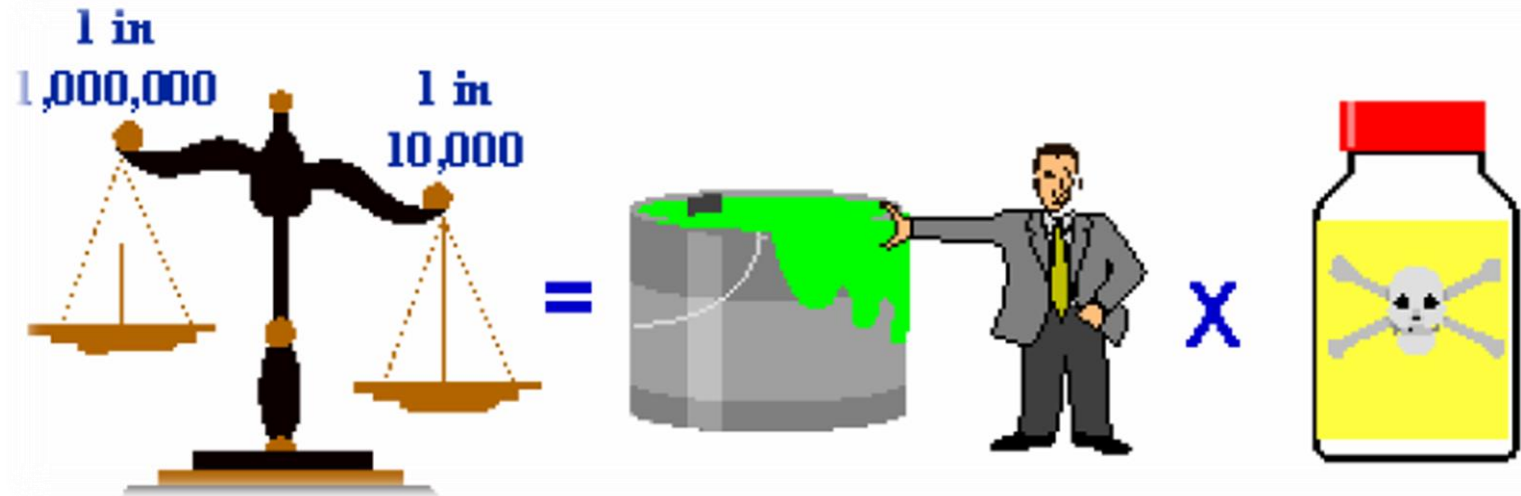
# EVALUATION DU RISQUE TOXICOLOGIQUE DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES POUR LE CONSOMMATEUR

**DANIEL MARZIN**

Université Lille 2



**Risque** = **danger** x exposition



**DOSIS SOLA FACIT VENENUM**

# Evaluation du Danger



# EVALUATION ET IDENTIFICATION DU DANGER DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES

- *Propriétés physico chimiques*
- *Absorption, distribution, métabolisme excrétion (ADME )*
- *Toxicité aiguë (DL50, irritation, sensibilisation)*
- *Toxicité subaiguë (28j, 90j, 1 an)*
- *Génotoxicité*
- *Toxicité chronique et long terme (cancérogénèse)*
- *Toxicité pour la reproduction et le développement*
- *Neurotoxicité retardée*
- *Tolérance locale*
- *Recherches sur les mécanismes...*

Règlement

117/2009

CLASSIFICATION  
(IARC, UE...)

D.S.E. - NOEL

Coefficient de sécurité

DJA  
ARfD

# TESTS DE TOXICITE AIGUE



**VOIE ORALE**

**VOIE CUTANÉE**

**INHALATION**

***Examen « restreint »***

***Létalité***

***Effets sévères***

***Doses sans effet***



**IRRITATION CUTANÉE**

**IRRITATION OCULAIRE**

***Présence***

***ou***

***absence***



**SENSIBILISATION**

**C  
L  
A  
S  
S  
I  
F  
I  
C  
A  
T  
I  
O  
N**

# TESTS DE TOXICITE A COURT ET MOYEN ET LONG TERME

## ADME

28 j / ORALE

*Sélection des doses*

28 j / CUTANÉE

*Absorption cutanée*

± 28 j / INHALATION

90 j / ORALE

*Examens approfondis  
Symptomatologie  
Comportement  
Hématologie,  
Biochimie,  
Histopathologie...*

1 an / ORALE

Rat

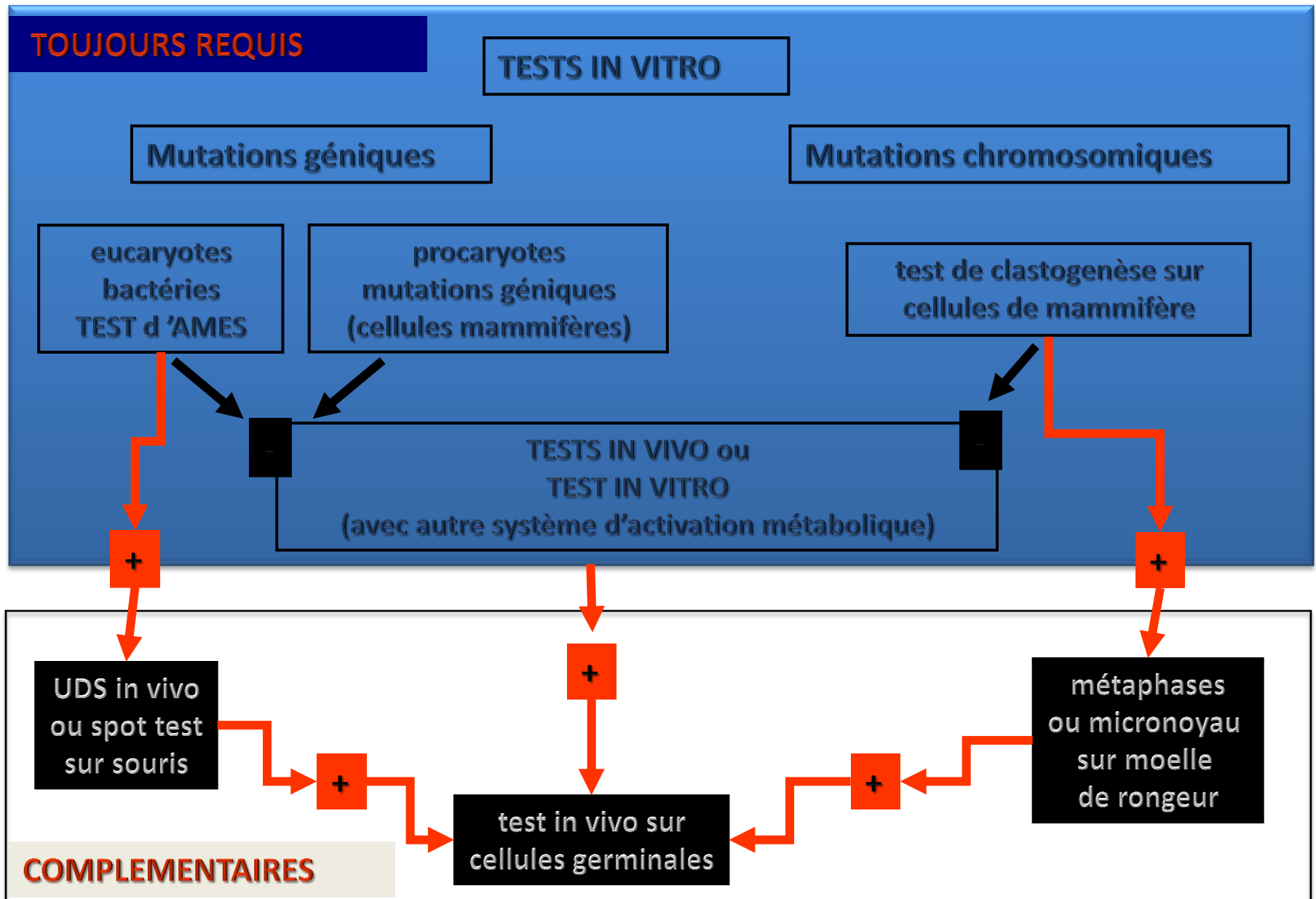
chien

D  
O  
S  
E  
  
S  
A  
N  
S  
  
E  
F  
F  
E  
T

**NOEL** : no observable effect level

**NOAEL** : no observable adverse effect level

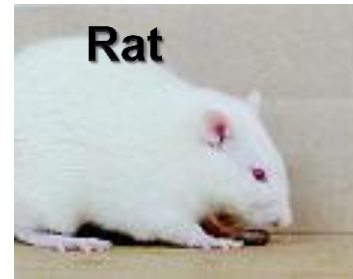
# BATTERIE de TESTS (Règlement 117/2009)



# TESTS DE CANCEROGENESE

**2 ESPÈCES Rongeurs/  
VOIE ORALE**

- **VIE ENTIÈRE**
- **50 ♀ + 50 ♂**
- **3 doses + 1 témoin**



**2 ans**



**18 mois**

## • **RESULTATS**

- **DE L'INCIDENCE TUMORALE**
- **« LATENCE »**
- **MALIGNITE**

**« BILAN STATISTIQUE ET BIOLOGIQUE »**

- **Mécanismes ? Interactions facteurs modulateurs ? Généralisation ?**
- **MÉTHODES RIGOUREUSES (BPL) - JUGEMENT SCIENTIFIQUE +++**



# TOXICITE POUR LA REPRODUCTION



## Etude multi-génération

Exposition  
(nourriture)

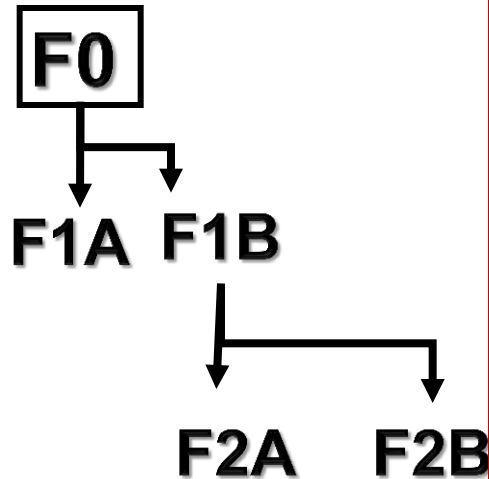
Parents : Mâles (120j avant accouplement)  
Femelles : 14 j avant accouplement  
⇒ sevrage des petits

Petits : Conception ⇒ sevrage

### Génération

### Parents

### Petits

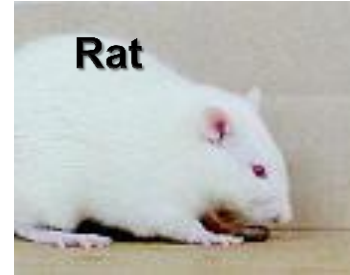


Fertilité  
Gamétogenèse  
Comportement  
Cycle  
Activité hormonale  
Conception  
Implantation  
Développement de l'oeuf  
Parturition  
Lactation ....

Développement  
pré/post-natal  
  
Mortalité  
Croissance  
Poids  
Anomalies de structure  
Anomalies fonctionnelles  
...

# TOXICITE POUR LA REPRODUCTION

**Etudes de tératogénèse  
Embryo foeto toxicité**



Exposition pendant l'organogénèse J6 - J15-17  
(nourriture ou gavage)

J6 – J18

**Toxicité maternelle**

**Examen des portées**

**Survie**

**Poids**

**Comportement**

**Toxicité fœtale**

**Examen des portées**

**Survie**

**Poids**

**Sexe ratio**

**Malformations externes**

**Malformations internes**

**Tissus mous**

**Squelette**

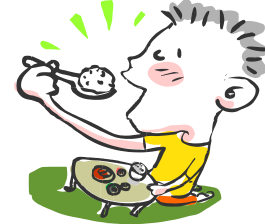
# Produits phytosanitaires non autorisés

Cancérogènes      catégories 1 et 2

Mutagènes                      catégories 1 et 2

Reprotoxiques      catégories 1 et 2

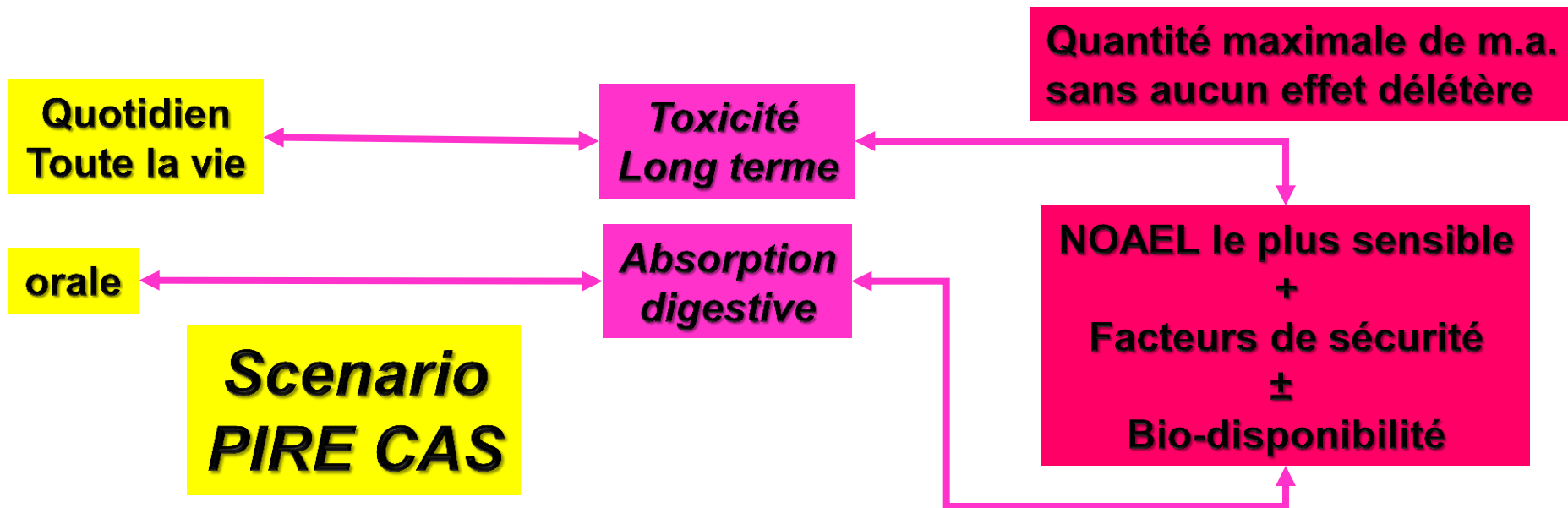
# Eléments pour l'évaluation du Risque pour le consommateur



**Autorisation que si l'exposition du consommateur  
pour l'ensemble des usages proposés  
< DJA (*Dose Journalière Admissible*)**

## Tous les consommateurs

- Nourrisson, bambin, adulte, vieillard
- Omnivore, végétarien, végétalien
- Différents pays d'Europe



# Éléments pour l'évaluation du Risque pour le consommateur



## Fixation de la Dose Journalière Admissible (DJA)

### Données humaines rares

- ↪ Dose la plus faible
- ↪ Espèce animal le plus sensible

Exposition quotidienne

Analyse  
du  
profil toxicologique

Effets critiques

Reproduction  
Développement

CMR 1 ou 2

Effets irréversibles  
à dose Inférieure  
dans d'autres tests

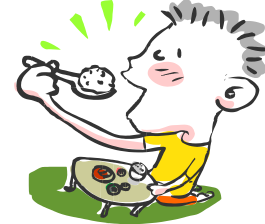
NOAEL long terme  
(1-2 ans)

NOAEL reproduction  
ou développement

Bannissement

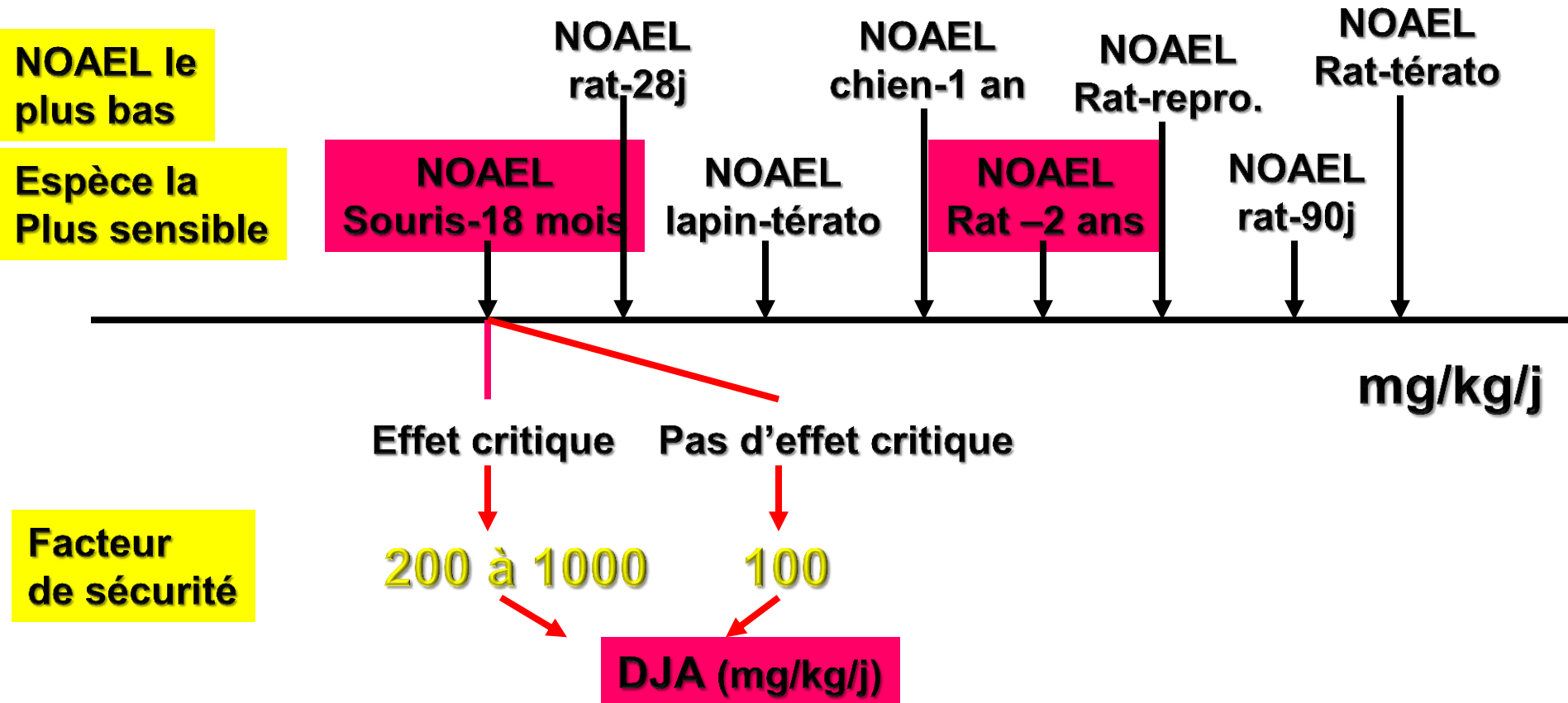
Autre NOAEL

# Éléments pour l'évaluation du Risque pour le consommateur

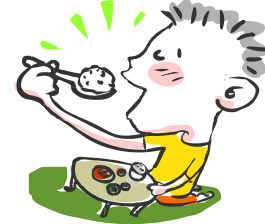


## Fixation de la Dose Journalière Admissible (DJA)

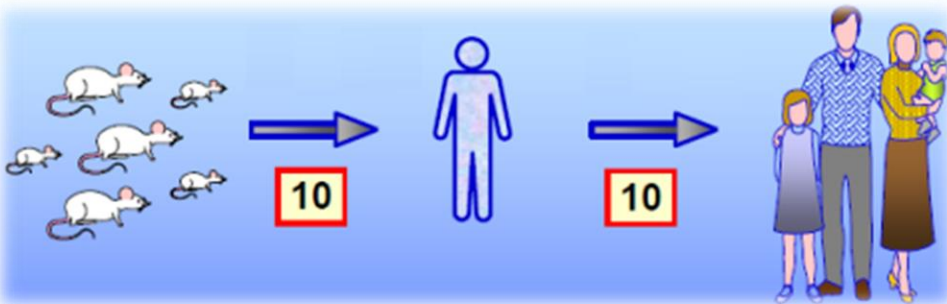
**Dose journalière de m.a., prise sur la vie entière, sans risque pour le consommateur**



# Eléments pour l'évaluation du Risque pour le consommateur



## Fixation de la Dose Journalière Admissible (DJA)



Extrapolation animal-homme

10

Extrapolation intra-espèce

10

Effets critiques  
(reproduction, développement, cancérogenèse)

NOAEL sélectionné

100

Effet critique

200 - 1000

**DJA**

# Evaluation de l'Exposition





# Evaluation de l'Exposition

## 2 étapes



### 1 – Étude du métabolisme

**(définition du résidu, plantes et animaux)**

### 2 - Études des résidus

**(Proposition d'une LMR, produits végétaux et animaux)**

**LMR limite maximale de résidus**

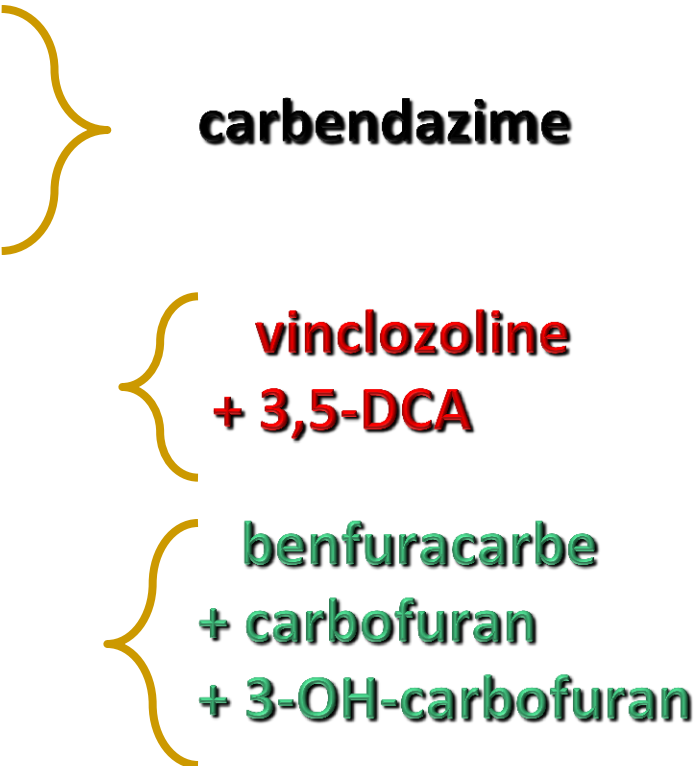


# ■ 1 - Etude de métabolisme plante (Que devient la s.a. dans la plante ?)

- 1 - Estimer la répartition**
- 2 - Estimer les concentrations**
- 3 - Identifier les molécules**
- 4 - Déterminer l'efficacité d'extraction**
- 5 - Proposer une définition du résidu**

## Substance appliquée

## Molécules recherchées

- **deltaméthrine**
  - **bénomyl**
  - **carbendazime**
  - **thiophanate méthyle**
  - **vinclozoline**
  - **benfuracarbe**
- deltaméthrine**
- carbendazime**
- vinclozoline  
+ 3,5-DCA**
- benfuracarbe  
+ carbofuran  
+ 3-OH-carbofuran**
- 

# Etude métabolisme animaux domestiques

(si résidus > 0,10 mg/kg dans l'alimentation animale)

(Que devient la s.a. chez l'animal ?)

- 1 - Estimer l'excrétion, la répartition tissus
- 2 - Estimer teneurs parties consommables
- 3 - Identifier les molécules
- 4 - Efficacité d'extraction
- 5 - Proposer une définition du résidu

# Evaluation de l'Exposition

## 2 étapes

- 1 - Métabolisme  
(définition du résidu, plantes et animaux)
- 2 - Etudes résidus  
(Proposition d'une LMR, produits végétaux et animaux)

# Essais Résidus dans la plante

(Quelle teneur en résidus dans la plante ?)

- 1 - Définir la BPA critique
- 2 - Répondre à des critères de qualité
- 3 - Répondre à des critères de quantité

BPA = bonne pratique agricole

## 1 - Définir la BPA critique

- Délai Avant Récolte minimum (DAR)
- Dose maximale
- Nombre d'applications maximum
  - pire cas pour chaque culture

## 2 – Qualité

- Essais conduits sous BPL

## 3 - Quantité et localisation

- Zone Nord et Sud Europe
- Sur deux saisons végétatives
- Culture majeure/mineure

# Quantité (Culture majeure)

	- consommation	>7.5 g/pers/j
et/ou	- surface cultivée	>10 000 ha
ou	- production	> 200 000 T/an

**Culture majeure**  
**Culture mineure**

**Au moins**  
**8 essais/zone**  
**4 essais/zone**

**Culture sous abris**  
**Trait<sup>mt</sup> post récolte**

**8 essais**  
**4 essais**



# Quantité (Extrapolation possible)

<b>8 essais oranges</b>	→	<b>Citrus</b>
<b>+ 8 essais mandarine</b>		
<b>Carotte</b>	→	<b>Salsifis, Navet,</b>
<b>Rutabaga</b>		
<b>Oignon</b>	→	<b>Ail</b>
<b>Tomate/poivron</b>	→	<b>Aubergine</b>
<b>Blé</b>	→	<b>Triticale, Seigle</b>
<b>Orge</b>	→	<b>Avoine</b>
<b>Maïs</b>	→	<b>Millet, Sorgho</b>

# Essais Résidu dans la plante

Etudes complémentaires

# 1 – Stabilité des résidus sous congélation

**(vérifier l'absence de dégradation sous congélation, analyses souvent réalisées délai de plusieurs mois)**



## 2 – Etudes de transformation industrielles

### OBJECTIFS

- Vérifier le devenir du résidu sous l'effet de diverses transformations
  - lavage,
  - épluchage,
  - cuisson,
  - stérilisation, pasteurisation,
  - Vinification, panification...).
- Proposer éventuellement une définition du résidu pour les produits transformés.



# Etudes d'alimentation animale

## OBJECTIFS

- Quelles teneurs en résidus dans les produits animaux ?
- Est-il nécessaire de fixer des LMR pour les produits animaux ?



# Etude Alimentation Animale

## Méthodologie

- 1 – Calculer l'ingestion théorique (1 x)
- 2 – Réaliser les études aux doses 1 x, 3-5x et 10x
- 3 – Calculer les teneurs prévisibles dans les produits animaux (lait, œuf, viande, graisse, abats, miel...)

# Etudes de rotation culturale

## OBJECTIFS

- Les traitements réalisés sur une culture peuvent-ils se traduire par la présence de résidus dans la/les culture(s) suivante(s) ?
- Si oui, quelle est la nature des résidus détectés dans la/les culture(s) suivante(s) ?



## Evaluation du Risque pour le Consommateur

-évaluation du risque chronique

-évaluation du risque aigu



# *Pesticides ingérés*



**Concentrations  
résidus**



**Nourritures  
consommées**



**1 - Risque à long terme  
(Chronique)**

**2 - Risque à court terme  
(Aigu)**

# Données sur la consommation chronique

**Risque chronique**  
(EFSA PRIMo rev.2)

**13 Etats membres**

**22 Régimes EU  
+ 4 Régimes FAO**

(Consommations moyennes)



## 1 – Risque long terme (chronique)

# Référence toxicologique

**DJA** (mg/kg p.c./j)

(Dose Journalière Acceptable, ADI)

$$(DJA = DSE / FS)$$

DSE : Dose Sans Effet (études animaux long terme)

FS : Facteur de Sécurité >100 (10 x10)

## 1 – Risque long terme (chronique)

**AJMT** (mg/kg pc/j)

(Apport Journalier Maximum Théorique/TMDI)

$$\sum \frac{(\text{Conso. Journalière}_{a-n} \times \text{LMR}_{a-n})}{\text{Poids Corporel}}$$

---

Pour chaque type de régime

## 1 – Risque long terme (chronique)

**Critère de  
décision**

**AJMT < DJA**

(TMDI)

<

(ADI)

**Pour chaque type de régime**

**si AJMT > DJA**

**AJEI** (IEDI)

**(Apport Journalier Estimatif International)**

$$\sum (\text{Conso}_{a-n} \times \text{STMR}_{a-n} \times \text{Ft}_{a-n})$$

---

**Poids Corporel**

**STMR = Médiane des résidus obtenus dans un essai contrôlé au champ  
(en anglais : Supervised Trials Median Residue)**

**FT : facteur de transformation**

si  $AJEI > DJA$

Pour au moins 1 des  
régimes

- Proposer évaluations plus détaillées ?
- Modifier des pratiques agricoles (  $DAR$  )
- Supprimer certains usages

**1 - Risque à long terme (Chronique)**

**2 - Risque à court terme (Aigu)**



## 2 – Risque court terme (aigu)

**Ne concerne que les molécules dont l'effet toxique se manifeste rapidement, dès la première ingestion**

(quantité qu'il convient de ne pas dépasser en 24<sup>h</sup>)

(Organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthrinés...)

## 2 – Risque court terme (aigu)

### Référence toxicologique

**ARfD** (mg/kg p.c./j)  
(Dose de Référence Aiguë)

$$(ARfD = DSE_{CT} / FS)$$

DSE: Dose Sans Effet

(études animaux court terme:

toxicité aiguë, toxicité réitérée 30j, reprotoxicité...)  
Facteur de Sécurité  $\geq 100$  (10 x 10)

FS:

# Données sur la consommation aiguë

2 – Risque aigu  
(EFSA PRIMo rev.2)

**11 Etats membres**

**19 régimes**

**(consommations Perc. 97,5)**



## 2 – Risque court terme (aigu)

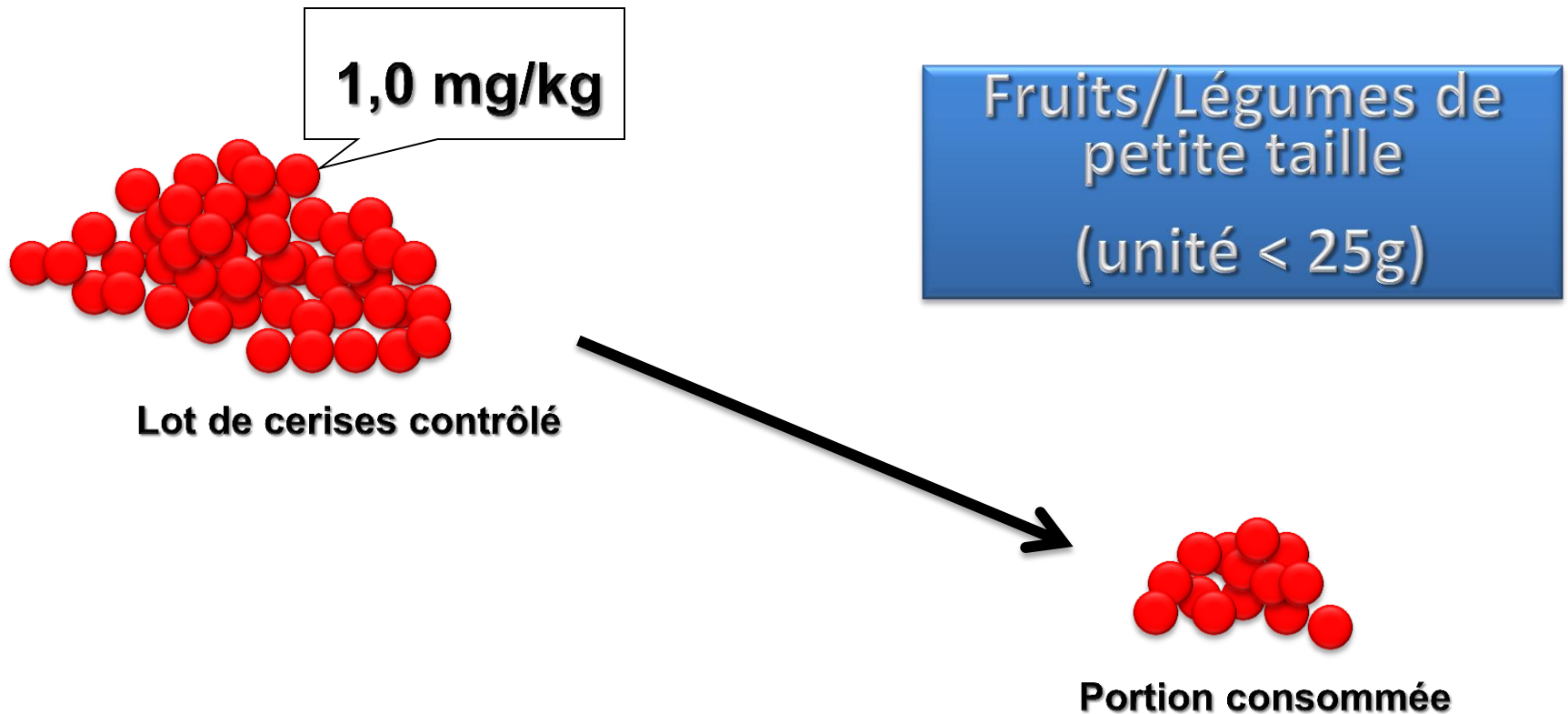
**ACTEI** (mg/kg pc/j)

(Apport Court Terme Estimatif International/ IESTI)

**1 – Fruits et légumes de petite taille (unité <25g)**

**2 – Fruits et légumes de grande taille**

## 2 – Risque court terme (aigu)



## 2 – Risque court terme (aigu)

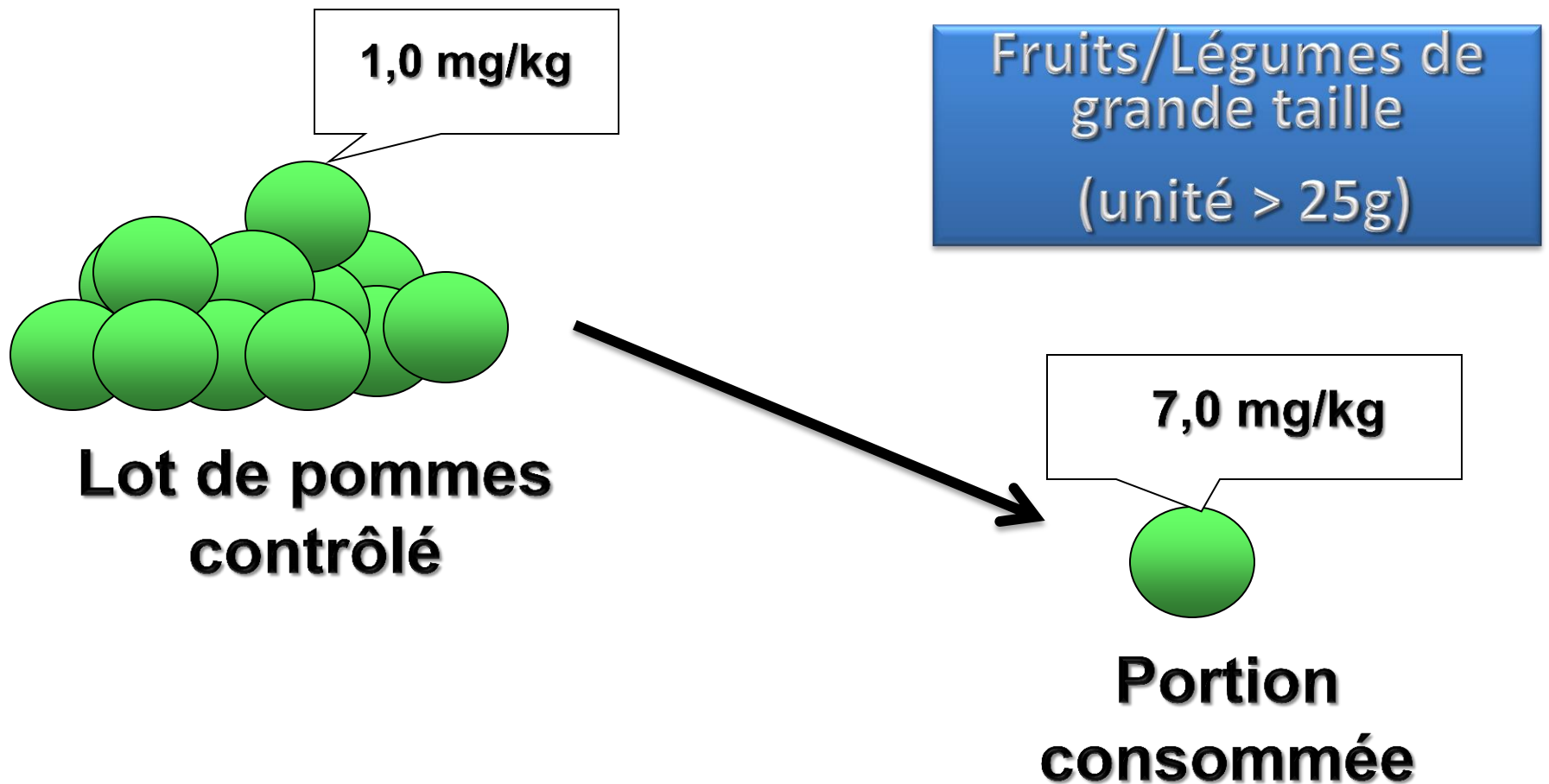
Fruits/Légumes de  
petite taille  
(unité < 25g)

$$\text{ACTEI} = \frac{C^{97.5} \times \text{HR}}{\text{Poids Corporel}}$$

$C^{97.5}$  = Consommation au percentile 97,5 pour les seuls consommateurs

HR = Résidu maximum observé dans les essais résidus

## 2 – Risque court terme (aigu)



## 2 – Risque court terme (aigu)

Fruits/Légumes de  
grande taille  
(unité >25g)

$$\text{ACTEI} = \frac{(U \times \text{HR} \times V) + (C^{97,5} - U) \times \text{HR}}{\text{Poids Corporel}}$$

**U** = Poids de l'unité

**C<sup>97,5</sup>** = Consommation au percentile 97,5 des seuls consommateurs

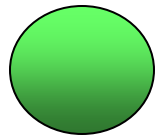
**HR** = Résidu maximum observé dans les essais résidus

**V** = Facteur de variabilité (3, 5, 7 ou 10)



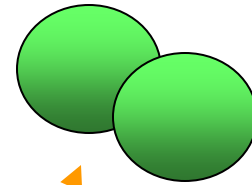
## 2 – Risque court terme (aigu)

1<sup>er</sup> fruit consommé



$(U \times HR \times V)$

Autres fruits consommés



$+ (C^{97,5} - U) \times HR$

**ACTEI =**

**Poids Corporel**

## 2 – Risque court terme (aigu)

**Critère de  
décision**

**ACTEI < ARfD**

(IESTI)

(ARfD)

**si ACTEI > ARfD**

**Pour au moins 1 des  
régimes**

- Proposer évaluations + détaillées ?
- Modifier des pratiques agricoles ( ~~DAR~~ )
- Supprimer certains usages

# BILAN

## Directive 91/414 puis Règlement 117/2009

### Diminution du nombre de substances actives

- > 1000 → ≈300
- Raisons: toxicité, écotoxicité, rentabilité
- Produits chimiques et produits Bio (ex: Roténone)

### Conséquences

- Augmentation de la sécurité
  - pour l'applicateur, les « bystanders » et les ouvriers
  - pour le consommateur
  - pour l'environnement

# CONCLUSIONS

## Evaluation du risque consommateur

- Concerne tous les types de toxicité
- Concerne tous les types de consommateurs
- Situations de pire cas
- Concerne les effets à court et à long terme
- Les LMR ne sont pas des index de toxicité

## Conséquences

- Un dépassement ponctuel de LMR ne signifie pas qu'il existe un risque pour le consommateur
  - les DJA sont calculées pour une consommation à vie