

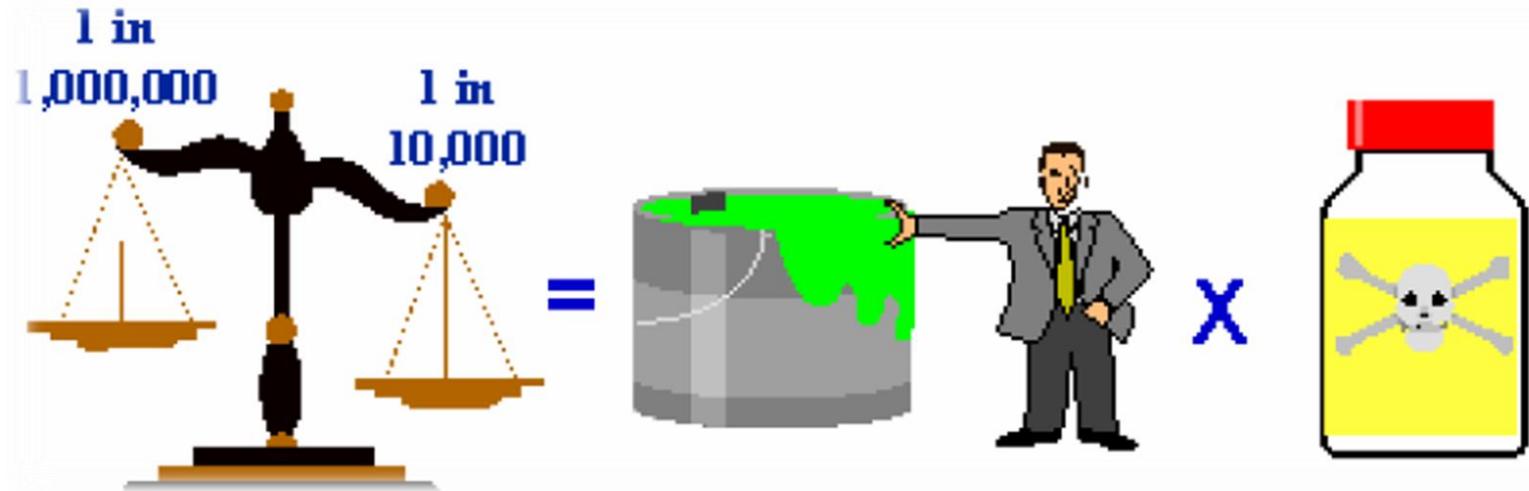
EVALUATION DU RISQUE TOXICOLOGIQUE DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES POUR LE CONSOMMATEUR

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

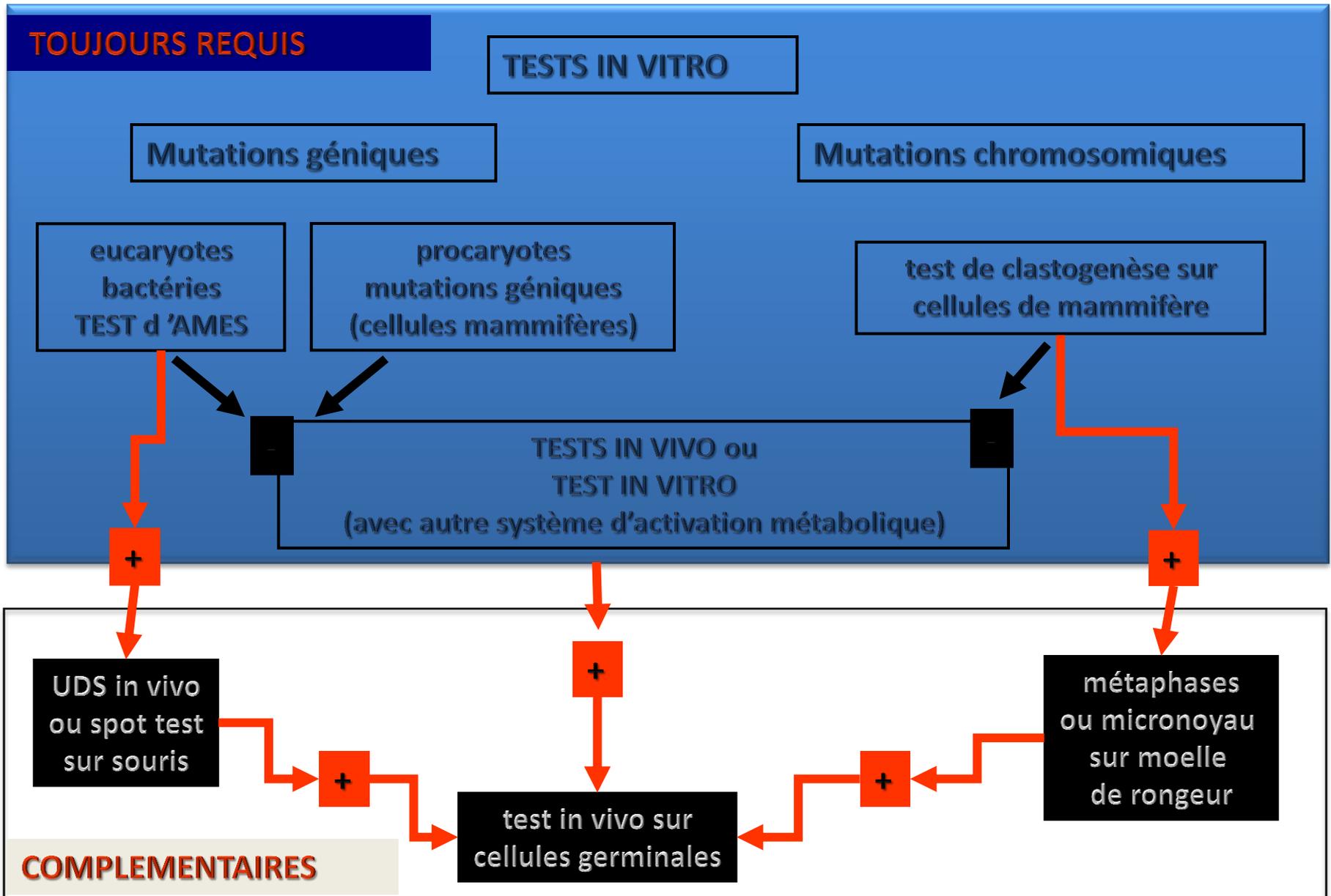
S
A
N
S

E
F
F
E
T

NOEL : no observable effect level

NOAEL : no observable adverse effect level

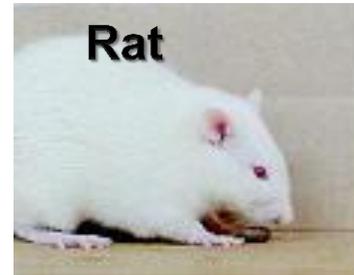
BATTERIE de TESTS (Règlement 117/2009)



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)

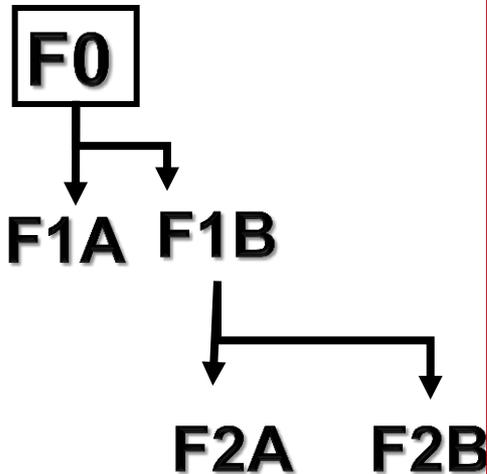
Parents : Mâles (120j avant accouplement)
Femelles : 14 j avant accouplement
⇒ sevrage des petits

Petits : Conception ⇒ sevrage

Génération

Parents

Petits



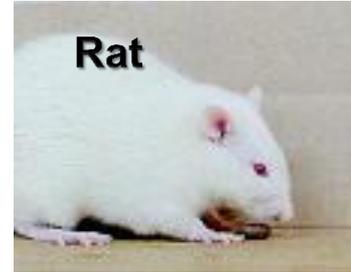
Fertilité
Gamétogenèse
Comportement
Cycle
Activité hormonale
Conception
Implantation
Développement de l'oeuf
Parturition
Lactation

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

Règlement
117/2009

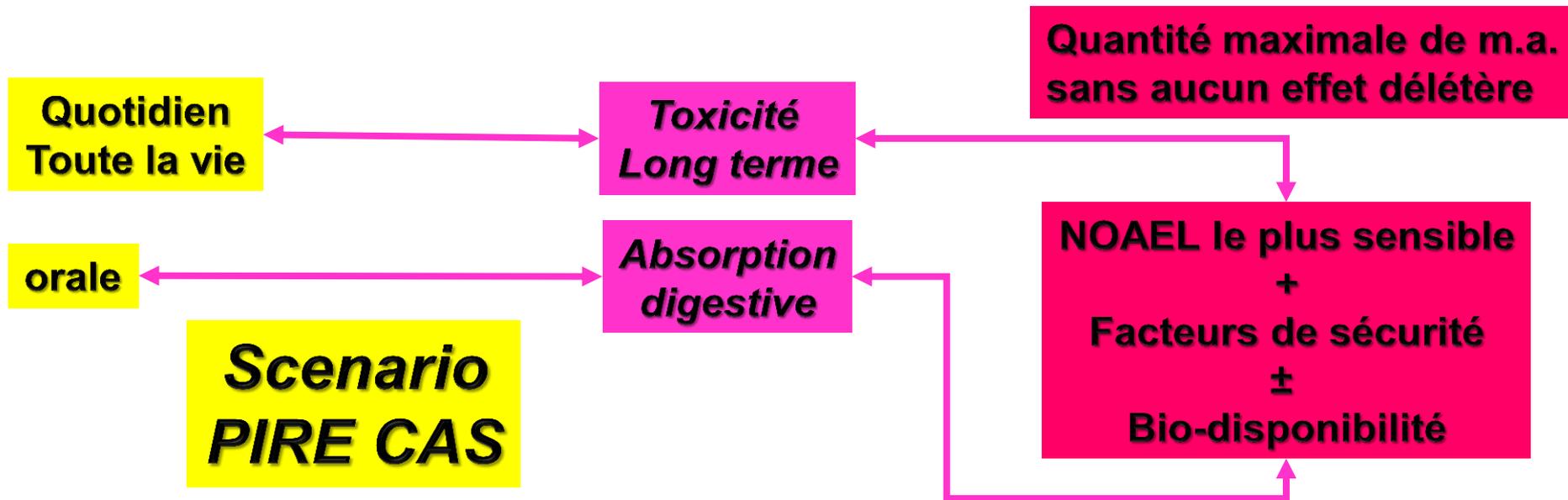
Eléments pour l'évaluation du Risque pour le consommateur



**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

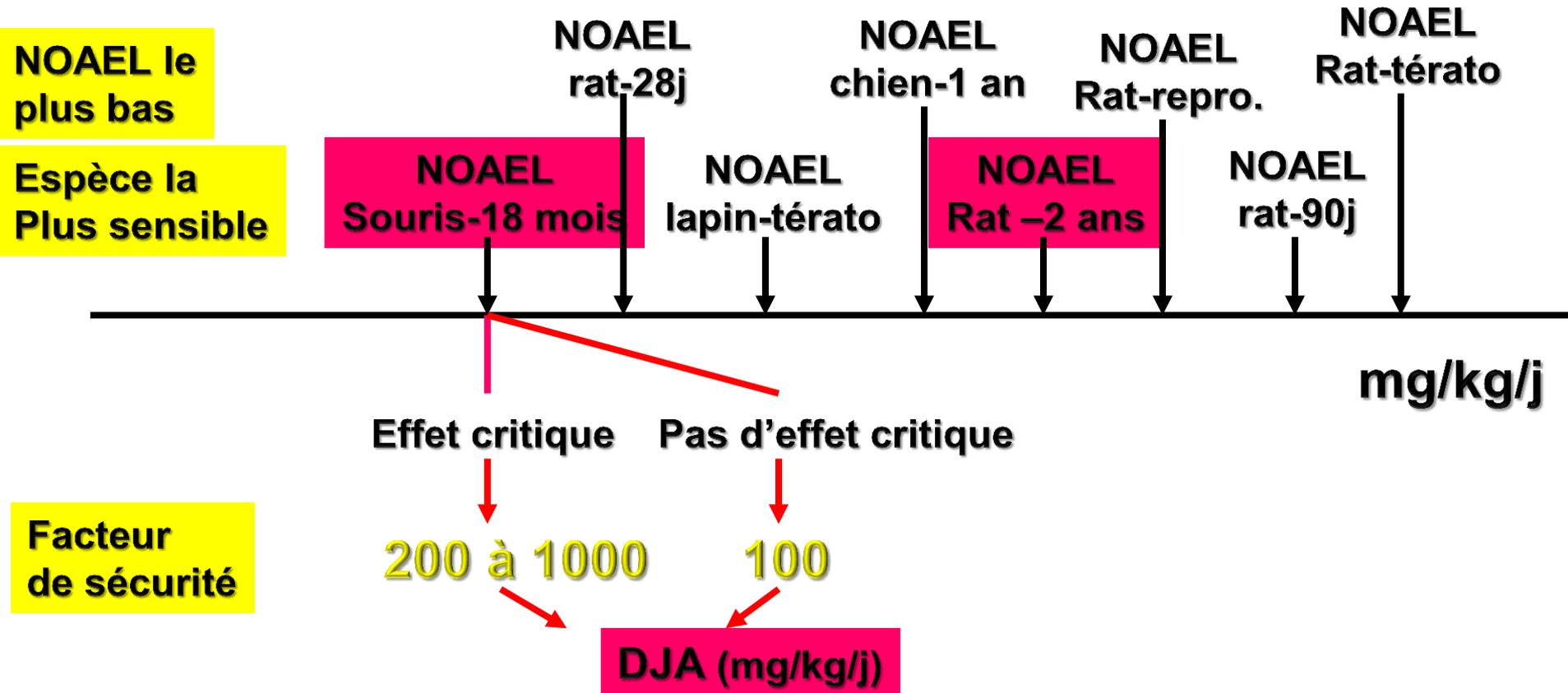
Autre NOAEL

Éléments pour l'évaluation du Risque pour le consommateur



Fixation de la Dose Journalière Admissible (DJA)

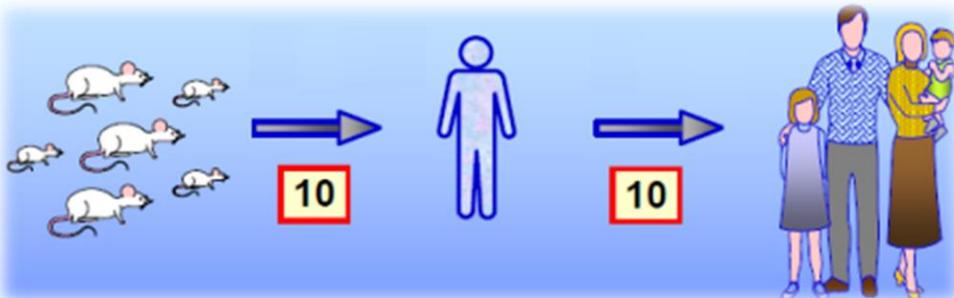
Dose journalière de m.a., prise sur la vie entière, sans risque pour le consommateur



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



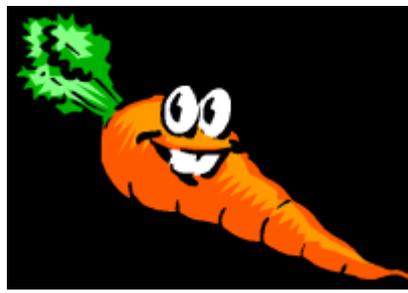
1 – Étude du métabolisme

(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^{mt} post récolte

8 essais
4 essais

Quantité (Extrapolation possible)

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

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) ?

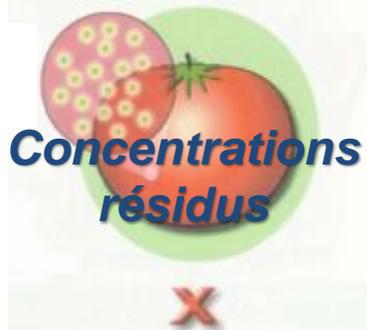


Evaluation du Risque pour le Consommateur

-évaluation du risque chronique

-évaluation du risque aigu

Pesticides ingérés



**Nourritures
consommées**



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

**2 - Risque à court terme
(Aigu)**

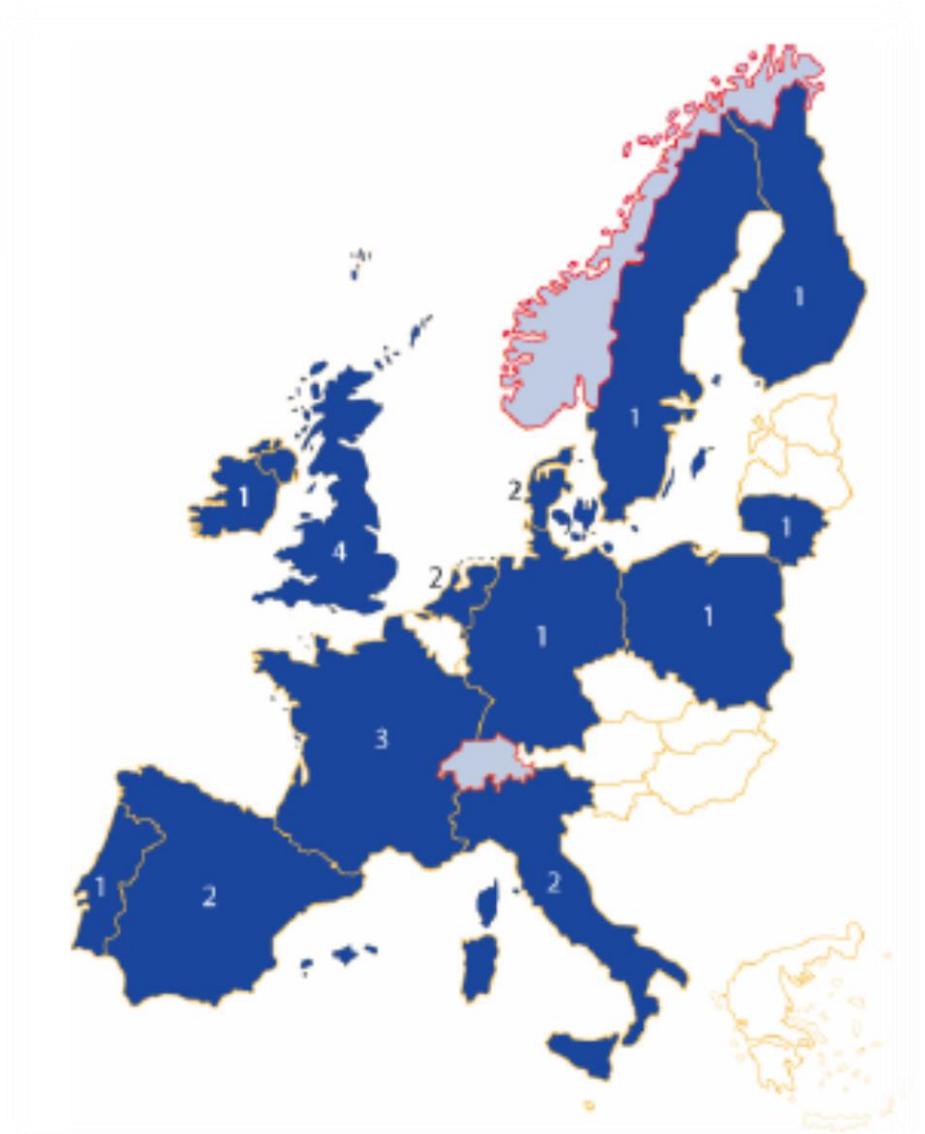
Données sur la consommation chronique

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^h)

(Organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthrines...)

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:

FS: toxicité aiguë, toxicité réitérée 30j, reprotoxicité...)
Facteur de Sécurité ≥ 100 (10 x 10)

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)

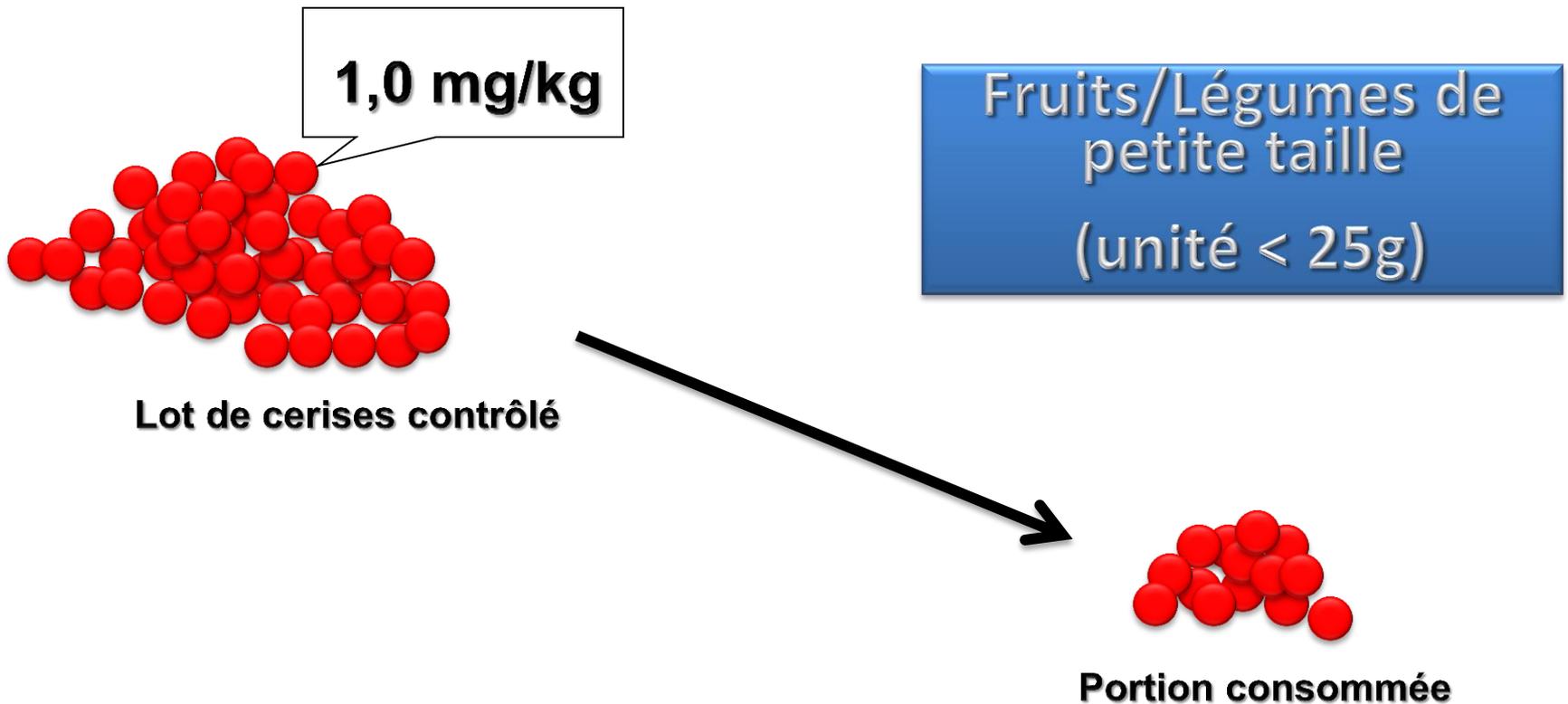
ACTEI (mg/kg pc/j)

(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)

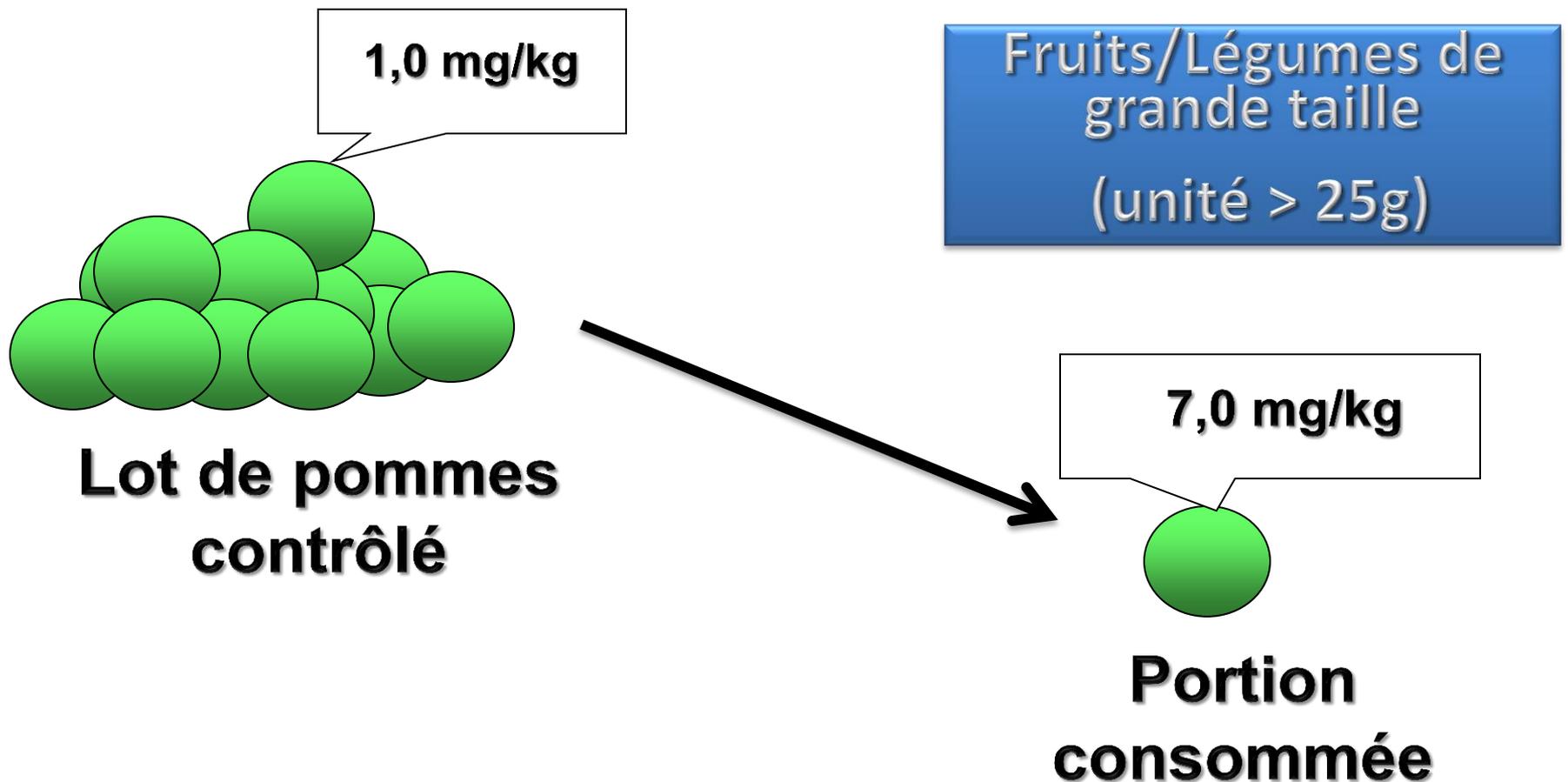
Fruits/Légumes de
petite taille
(unité < 25g)

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

$C^{97.5}$ = 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

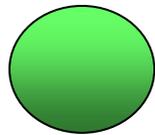
C^{97,5} = Consommation au percentile 97,5 des seuls consommateurs

HR = Résidu maximum observé dans les essais résidus

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

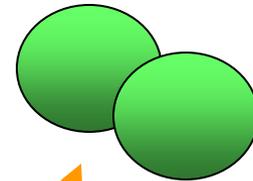
2 – Risque court terme (aigu)

1^{er} 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