

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Surveillance des effets indésirables des
produits phytopharmaceutiques dans le cadre
de la phytopharmacovigilance : illustration au
cas des expositions et risques alimentaires

Colloque « Exposition des populations aux produits
phytosanitaires et risques sanitaires

EHESP, IRSET, AAF - mardi 14 mars 2017

PHYTOPHARMACOVIGILANCE

PRINCIPES, FONCTIONNEMENT ET RÉALISATION

Qu'est-ce que la phytopharmacovigilance ?

Loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014

« En complément de la surveillance biologique du territoire prévue à [l'article L. 251-1](#), l'autorité administrative veille à la mise en place d'un dispositif de surveillance des effets indésirables des produits phytopharmaceutiques sur :

- l'homme, les animaux d'élevage, dont l'abeille domestique, les plantes cultivées, la biodiversité, la faune sauvage, l'eau et le sol, la qualité de l'air, les aliments, l'apparition de résistances à ces produits. »*

**Dispositif de surveillance *a posteriori*
complétant la surveillance biologique du territoire du MAAF**

- Un dispositif précisé par décret (n°2016-1595) et arrêté (16 février 2017)**
- Une taxe pour la mise en œuvre de la PPV (arrêté)**
- Une intégration à l'axe 3 du plan Ecophyto 2**

Les missions de l'Anses depuis le 1^{er} juillet 2015

Direction des autorisations de mise sur le marché (DAMM) (1^{er} juillet 2015)

- Réception des dossiers de demande d'AMM
- Délivrance des AMM

⇒ **comité de suivi des AMM**

Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR)

- Évaluation *a priori* à partir des dossiers des notifiants

⇒ **comités d'experts spécialisés « Substances et produits phytopharmaceutiques » et « Microorganismes et macroorganismes »**

Direction de l'évaluation des risques (DER)

- Mutualisation des effets indésirables
- Interprétation sanitaire
- Mise en œuvre de nouvelles études

⇒ **groupe de travail « Phytopharmacovigilance »**

La PPV pour quelle finalité ?

- Mutualiser les connaissances scientifiques sur les effets indésirables des produits phytopharmaceutiques et leur contexte
 - Pour la DAMM et la DEPR
 - Pour les Ministères
- Permettre, si nécessaire, l'adaptation des conditions d'AMM des produits aujourd'hui commercialisés
 - réduction de doses
 - conditions d'application
- Permettre la définition de mesures de gestion transversale
 - mesures à proximité des lieux accueillant des personnes vulnérables
- Contribuer à s'assurer du respect des interdictions d'usages de produits, notamment ceux dont les substances actives ne sont plus approuvées au niveau européen

Les trois piliers de la PPV

1. Réseaux de surveillance

14 partenaires: 4 Ministères, ANSP, CFB, CAP-TV, MSA, ONCFS, ITSAP, Inra, Ineris, Onema, LCSQA, Fédé Atmo

2. Etudes *ad hoc*

Équipes de recherche : Inra, CNRS, Inserm, Irstea

3. Signalements spontanés

Détenteurs d'AMM, fabricants, importateurs, distributeurs, utilisateurs professionnels, conseillers, formateurs

PPV

- **Une unité Anses/Direction de l'évaluation des risques**
⇒ Observatoire des résidus de pesticides et phytopharmacovigilance
- **Un GT Anses piloté par la DER** ⇒ analyse des données, besoin d'études
- **Un Copil interministériel** ⇒ définition des orientations stratégiques PPV
- **Un comité opérationnel avec les partenaires PPV** ⇒ organisation des échanges et de l'évolution des réseaux pour les besoins de la PPV

Organisation du réseau et valorisation des données – Pilier 1 (1/2)

En 2016 : un réseau de partenaires mobilisé et productif

- Des informations mises à disposition régulièrement par:
 - les Ministères de l'agriculture, la consommation, la santé et l'écologie (denrées alimentaires pour l'homme et pour l'animal, eaux destinées à la consommation humaine, milieux aquatiques, résistances, pratiques agricoles)
 - le BRGM (eaux souterraines)
 - les AASQA (air ambiant)
 - Santé publique France (imprégnation humaine)
 - la MSA (Phyt'attitude)
 - les CAP-TV (cas d'intoxications aigus chez l'homme)
 - le Centre François Baclesse (milieu agricole et cancers)
 - l'ITSAP (matrices apicoles)
 - l'ONCFS (cas d'intoxications de la faune sauvage)
 - le CAPAE-ouest (cas d'intoxications des animaux de rente et des animaux de compagnie)
 - l'INERIS (vente des produits phytopharmaceutiques)
- Élaboration de synthèses par la PPV puis prise en compte dans les évaluations des risques de la DEPR

Organisation du réseau et valorisation des données – Pilier 1 (2/2)

- Nature des substances étudiées en 2016
 - des substances récemment ré-approuvées dans le cadre du règlement n° 1107/2009
 - suite à un signalement
- Nature des informations descriptives disponibles par substance active
 - l'**utilisation** (vente, surfaces avec utilisation),
 - la **présence de cette substance active dans les milieux** (eau, alimentation, air ambiant, imprégnation humaine, abeille),
 - les **risques aigus et chroniques** pour les populations (alimentation, eau),
 - les **impacts observés aigus et chroniques** et les liens potentiels avec la substance active (santé humaine chez les professionnels et chez les particuliers, santé animale pour les animaux sauvages et les animaux d'élevage),
 - **phénomènes d'apparition de résistances.**

Mise en place d'études - Pilier 2

1. Objectifs

- Améliorer la connaissance des expositions, des risques et des impacts
- Investiguer des signalements
- Répondre à des questions spécifiques sur les expositions et les risques
- Mettre en place le dispositif : améliorer la qualité et l'accessibilité des informations issues des réseaux partenaires

2. Il ne s'agit pas de projets de recherche avec des questions ouvertes.

3. Exemples d'études financées dans le cadre de la PPV

- Appui au programme national de biosurveillance Estéban piloté par SpF
- Appui aux dispositifs des CAP-TV dans le cadre de la toxicovigilance
- Expertise du CNRS et de l'Inra pour le développement de méthodologie de surveillance des phénomènes de résistances

En 2016 : Construction d'un outil de déclaration des signalements

1. Public visé

- les acteurs exerçant une activité en lien avec les produits phytopharmaceutiques (détenteurs AMM, fabricants, importateurs, utilisateurs, etc)
- les professionnels de santé
- les autres types de déclarants

2. Signalements à déclarer : tous types d'effets

- **Pour les effets sur la santé humaine**, renvoi vers le dispositif Phyt'attitude ou vers le portail de déclaration des effets indésirables (portail de déclaration des événements de santé piloté par l'ASIP)
- **Pour les autres types d'effets**: mise à disposition d'un formulaire de déclaration sur le site de l'Anses

3. Mise en ligne début 2017

En 2016: des modalités de traitement des signalements stabilisées

1. Objectif: qualifier le signalement

- nature de l'effet
- ampleur spatio-temporelle
- circonstances de survenue et potentialité de survenue
- menace pour la population

2. Une procédure en 2 étapes

- *avec le partenaire dédié du réseau*: information réciproque et demande d'expertise
- *avec les professionnels*: demande d'informations complémentaires

3. Exemples de signalements en 2016

- clusters de cancers pédiatriques en zone viticole
- intoxication volontaire au chlorméquat
- dépassement de LMR par un herbicide sans usage autorisé

SURVEILLANCE DES EXPOSITIONS ET DES RISQUES ALIMENTAIRES LIÉS AUX RÉSIDUS DE PESTICIDES DANS LE CADRE DE LA PPV

Les outils : Etudes l'alimentation totale (EAT)

- Évaluation des expositions et caractérisation des risques
 - chez les enfants (3-18 ans) et les adultes (2011)
 - chez l'enfant en bas âge (en cours)
- Analyse des aliments « tels que consommés »

- Une méthodologie standardisée et reconnue par l'OMS
- Une exposition « bruit de fond » *via* les denrées telles que consommées
- Possibilité de comparaisons internationales

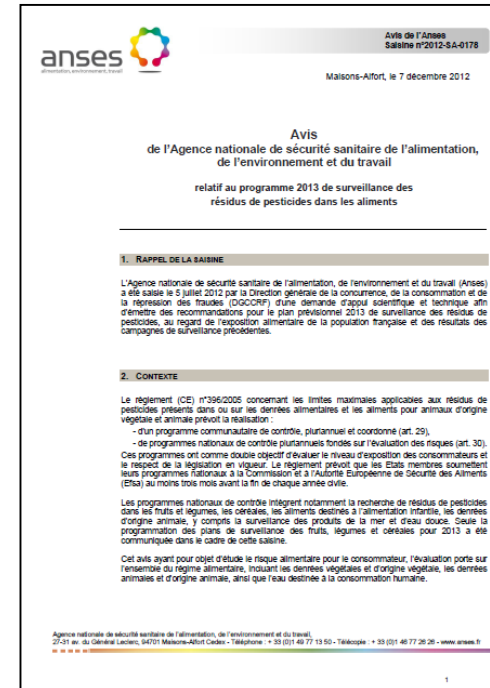


- Évaluation des **expositions chroniques** uniquement
- Étude renouvelée **tous les 5 ans** environ

Les outils : Programmes de surveillance des denrées alimentaires des Ministères (consommation, agriculture, santé)

- Évaluation des expositions et caractérisation des risques
 - chez les enfants (3-18 ans) et les adultes (tous les ans)
- Analyse des aliments non préparés (denrées brutes) et résultats du contrôle sanitaire des EDCH

- Une méthodologie mise en œuvre tous les ans par l'Efsa
- Possibilité d'un suivi annuel et de comparaisons européennes
- Calcul des expositions chroniques et aiguës



- Biais dans l'évaluation des expositions dû à la prise en compte des denrées brutes (sur ou sous-estimation)

Méthode d'évaluation des expositions et des risques

- Estimation de l'exposition du consommateur, pour un résidu



Quantité apportée
par chaque aliment

Quantité
consommée
(kg/jour)

Niveau
Résiduel
(mg/kg)

Ensemble
du régime
alimentaire



$$= 0,142 \quad \times \quad 0,0093$$

+



$$= 0,198 \quad \times \quad 0,0009$$

+



$$= 0,191 \quad \times \quad 0,0076$$

+



$$= 0,541 \quad \times \quad 0,0025$$

+



$$= 0,315 \quad \times \quad 0,0007$$

Exposition chronique

- Consommation moyenne
- Contamination moyenne observée dans chaque aliment

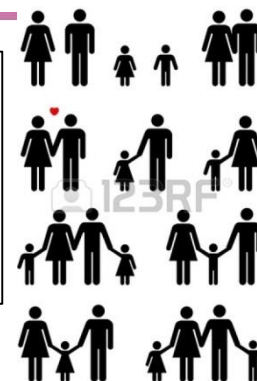
Exposition aiguë

- Consommation un jour donné
- Un aliment très fortement contaminé (p97,5 de contamination observée ou max. si effectif < 320).
- Contamination moyenne pour les autres aliments

Apports totaux = exposition alimentaire totale, rapportée au poids corporel de l'individu

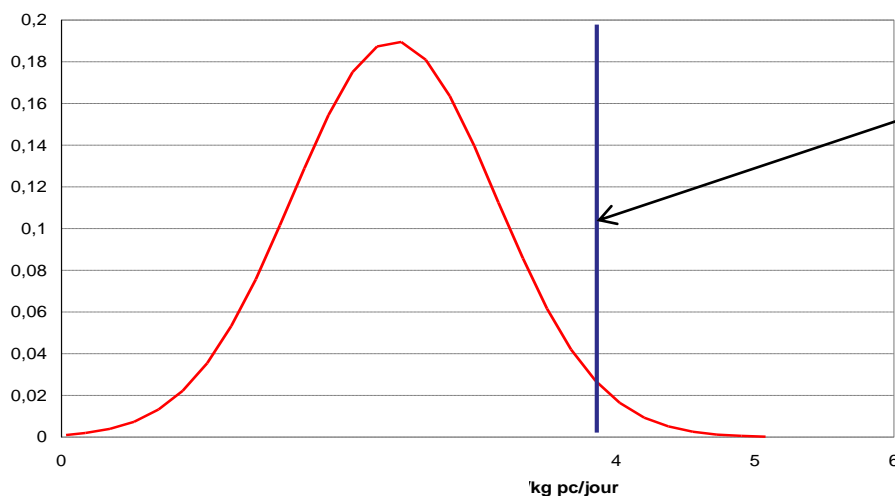
Consommations alimentaires estimées à partir d'études représentatives

Méthode d'évaluation des expositions et des risques



A partir des expositions individuelles, pour un résidu :

- **distribution** des expositions par population étudiée (adultes et enfants)
- calcul de la **probabilité de dépasser la VTR**
 - ✓ % de personnes ayant une exposition dépassant la VTR



Valeur toxicologique de référence (VTR):
- chronique : dose journalière admissible (DJA)
- aigue : valeur de référence aigue (ARfD)

Une substance est considérée comme prioritaire si la probabilité de dépasser la VTR n'est pas nulle (IC=95%).

Niveaux d'exposition ($\mu\text{g} / \text{kg p.c.} / \text{jour}$)

Pour les résultats non quantifiés (environ 99%) : estimation du niveau d'exposition entre 2 bornes (GEMS/Food, 1995)

- borne basse: résultats non quantifiés = 0
- borne haute: résultats non quantifiés = limite de quantification

Principaux résultats de l'EATi

- EATi (2010-2016), sur la base des données de consommation de la SFAE (Secteur français des aliments de l'enfance)
 - 5484 produits achetés
 - 457 échantillons réalisés
 - **469 résidus de pesticides recherchés**
- 92% des résidus de pesticide ne sont pas quantifiés
- Pas de résidus quantifiés dans 2/3 des aliments analysés
- Pour 278 résidus de pesticides, pas de dépassement des valeurs toxicologiques de référence
- Pour 3 substances, le risque ne peut être écarté:
 - 2 polluants organiques persistants: lindane et dieldrine
 - un produit de dégradation du propinèbe (le PTU), fongicide approuvé au niveau communautaire
- Pour 17 substances, nécessité d'acquérir en priorité des connaissances (danger ou recherche analytique)

Pour en savoir plus

- Phytopharmacovigilance
 - <https://www.anses.fr/fr/content/la-phytopharmacovigilance>
 - <https://www.anses.fr/fr/system/files/Anses-Phytopharmacovigilance.pdf>
- Expositions et risques alimentaires
 - EAT 2 : <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-de-l'alimentation-totale-eat>
 - EATi : <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile>
 - Programmes de surveillance des denrées alimentaires : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUT2013sa0138.pdf>