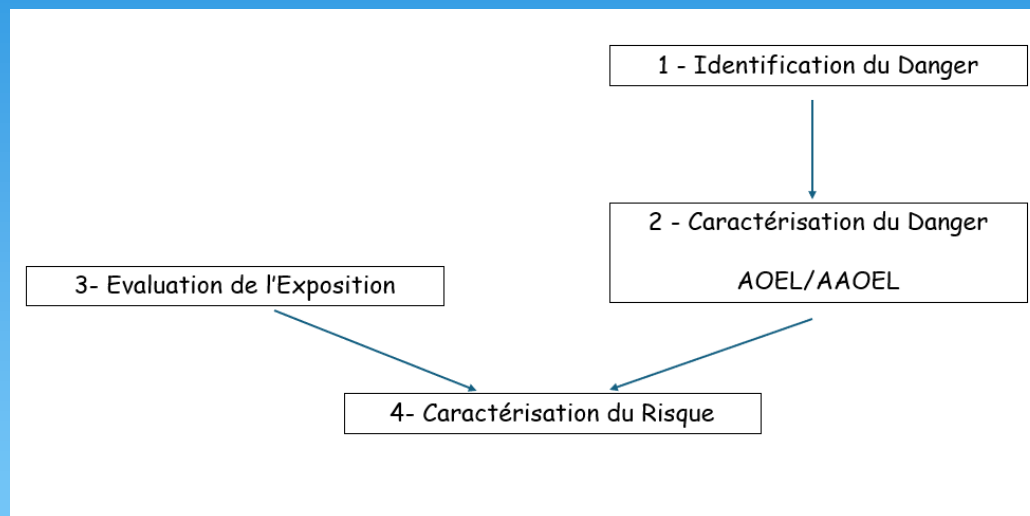


Evaluation du risque d'un produit phytosanitaire pour l'opérateur et le travailleur



Pr D Parent-Massin

Membre AAF

**Présidente d'honneur de la Société
Française de Toxicologie**

**Absence d'intérêt Industrie
Phytosanitaire**

Isabelle Thouvenin

Consultante

Intérêts Industrie Phytosanitaire

4 notions essentielles

Produits Phytosanitaires

- * Une matière active ou des matières actives
- * Formulations qui contiennent des co-formulants...

4 notions essentielles

Danger / Risque

Le danger est, en toxicologie, la propriété d'une substance d'avoir un effet toxique.

Le danger n'est pas synonyme de risque.



Le risque est, en toxicologie, la probabilité d'être exposé à une dose toxique compte tenu de l'exposition.

4 notions essentielles

CIRC/Agences d'évaluation

- * CIRC :
 - * Uniquement études publiées, protocole ?
 - * Identifie le **danger**

- * Efsa/Anses :
 - * Etudes réglementaires, confidentielles (!)
 - * Etudes publiées,
 - * Evalue le **risque**, sur la base du danger et de l'exposition

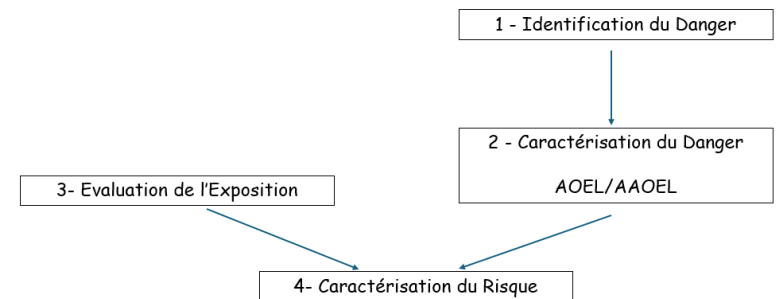
4 notions essentielles

L'analyse du risque

Evaluation du risque : Agences

Efsa

Etats membres



Gestion du risque : gestionnaires du risque

Autorisations

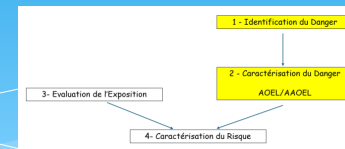
Contrôles

Communication du risque

Substance active

Identification/caractérisation du danger

Règlement (CE) 1107/2009(Directive 91/414/CEE)



- * Etude de toxicocinétique sur rat

- * Toxicité aigüe

- * Orale

- * Cutanée

- * Inhalation



- * Irritation cutanée

- * Irritation oculaire

- * Sensibilisation cutanée

- * Génotoxicité *in vitro*/in vivo

- * Toxicité orale 28 jours

- * Toxicité orale 90 jours rat

- * (substance est volatile, 28 et 90 jours cutanée, inhalation).

- * Cancérogénicité, chronique ou chronique/cancéro rat (2 ans) et souris (18 mois)

- * Toxicité reproduction 1/2 générations rat

- * Toxicité développement prénatal

- * Neurotoxicité retardée

- * Autres : perturbateur endocrinien, immunotoxicologie, etc

Identification et Caractérisation du Danger

Règlement (CE) 1107/2009(Directive 91/414/CEE)
Lignes directrices OCDE
Bonnes Pratiques de Laboratoire

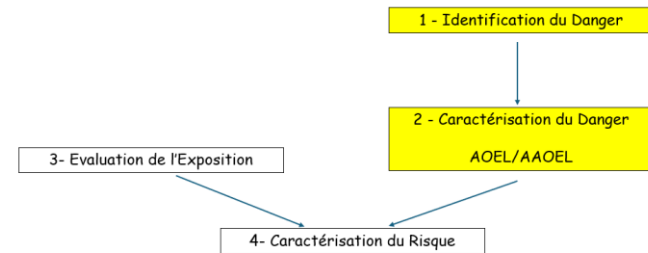


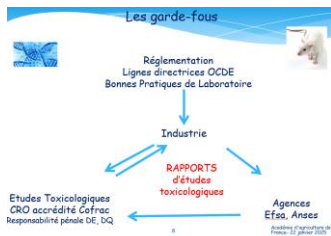
Industrie

**RAPPORTS
d'études
toxicologiques**

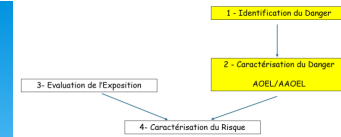
Etudes Toxicologiques
CRO accrédité Cofrac
Responsabilité pénale DE, DQ

Agences
Efsa, Anses





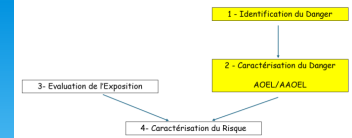
OCDE Guidelines



Les lignes directrices décrivent les **protocoles** qui doivent être suivis pour réaliser les études:

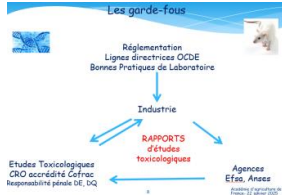
- toxicologie: nombre d'animaux, paramètres mesurés, tests statistiques....
- expologie: dosimétrie externe, analyses,...

<https://www.oecd.org/en/topics/testing-of-chemicals.html>

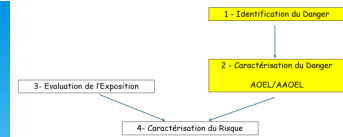


Contract Research Organisation (organisation de recherche sous contrat)

- Prestataire de service: obligation de moyens, pas de résultats
- Toxicologie, étude de résidus, mesures d'exposition, ...
- Accrédité (BPL), certaines études
 - Cofrac www.cofrac.fr (chimie, alimentaire) en France
 - ANSM (Médicaments)
 - FDA
- France : Plusieurs centaines d'emplois



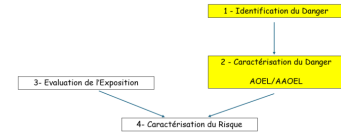
Rapport d'étude CRO



- C'est toute l'étude (plan d'étude, conduite de l'étude et rapport de l'étude) qui est dans un cadre BPL.
- Signé par le directeur d'étude
 - > La signature engage la responsabilité pénale du directeur d'étude
- Signé par le responsable Assurance Qualité
 - > La signature engage la responsabilité pénale
- Témoins historiques (toxicologie)

Les gardes fous

Réglementation
Lignes directrices OCDE
Bonnes Pratiques de Laboratoire



Industrie

RAPPORTS
d'études
toxicologiques

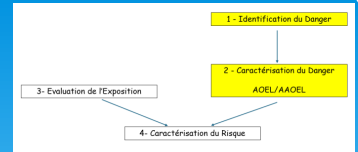
Etudes Toxicologiques
CRO accrédité Cofrac
Responsabilité pénale DE, DQ

Agences
Efsa, Anses



Valeurs toxicologiques de référence

Exposition humaine non alimentaire



$$\text{AOEL} = \text{Dose Sans Effet Adverse Observé} * \text{biodisponibilité} / (10 \times 10)$$

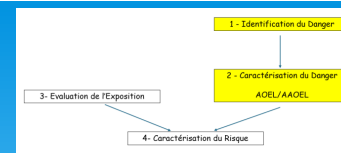
mg ($\mu\text{g}, \text{ng}$)/kg poids corporel par jour

- * DSEAO : Plus petite Dose Sans Effet Adverse (toxique) Observé chez l'animal le plus sensible dans une étude court terme, généralement 90 jours orale rat (ou chien)
- * Biodisponibilité : permet de transformer une dose orale en dose systémique (absorbée)
- * Facteurs de sécurité :
 - * FS1 = 10, variation inter-spécifique
 - * FS2 = 10, variation intra-spécifique

AAOEL : pas de guidance, ARfD alimentaire x biodisponibilité



Formulations (Produits) Etudes de toxicité



- * Dossier de toxicité court terme de la formulation pour déterminer le classement toxicologique :

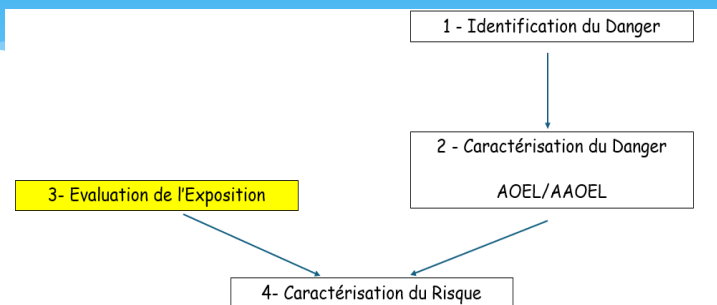
- * **Autrefois**

- * DL50 orale, cutanée et inhalation
- * Test d'irritation cutanée
- * Test d'irritation oculaire
- * Test de sensibilisation cutanée

- * **En 2025 :**

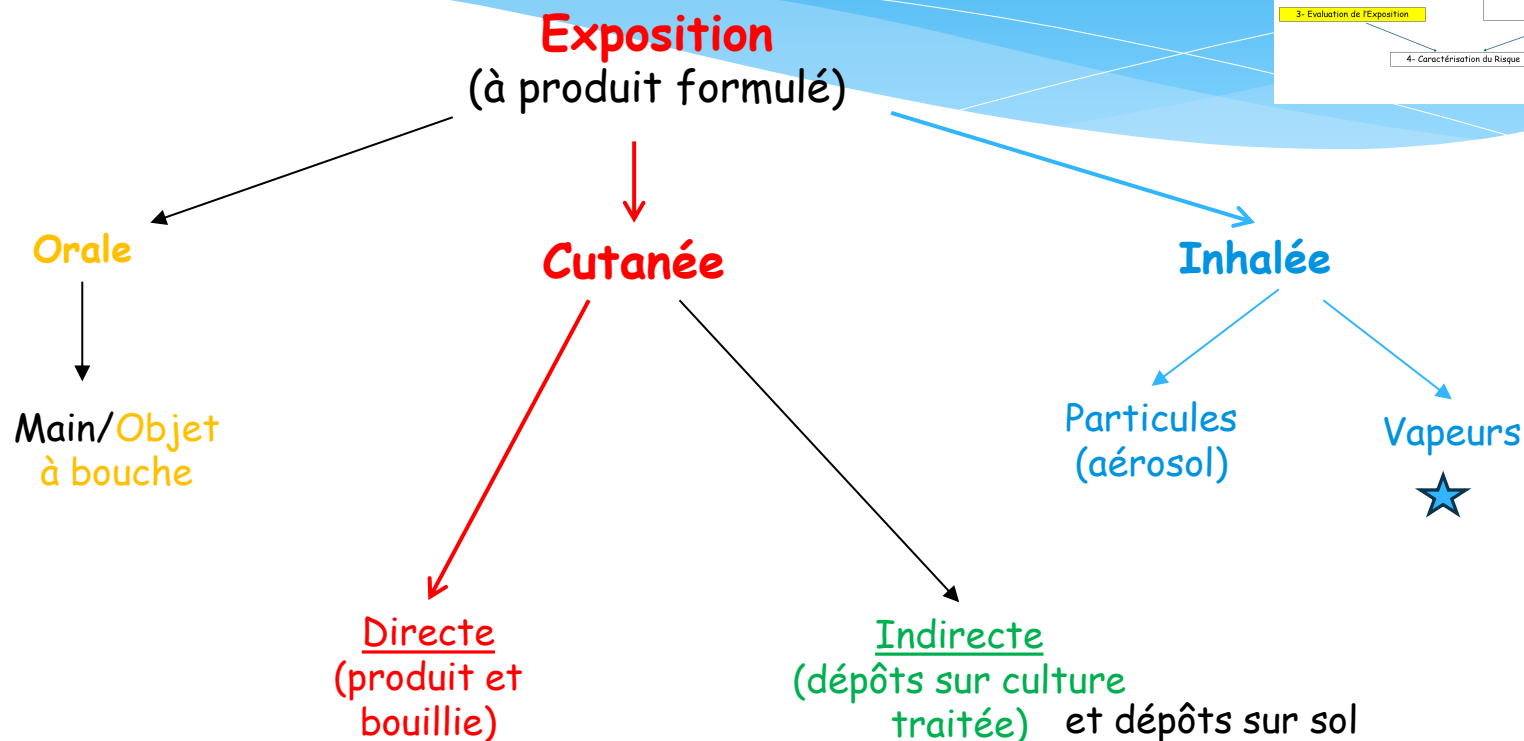
Ces études ne sont plus conduites, mais remplacées par un calcul du classement toxicologique, prenant en compte les données disponibles sur la(les) substance(s) active(s) et les co-formulants (ECHA).

Evaluation de l'exposition humaine non alimentaire aux PPP: qu'est-ce que c'est?



- * Exposition à un(des) **produit(s)** contenant au moins une substance active
- * Exposition **humaine**
 - * Opérateur
 - * Travailleur (rentrée)
 - * [Passant, riverain (adulte et enfant)]
- * Exposition **non alimentaire** (voies d'exposition)

Evaluation de l'exposition humaine non alimentaire aux PPP: qu'est-ce que c'est?

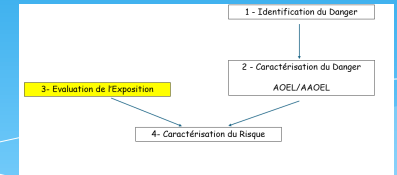


Opérateur: exposition **cutanée directe** et par **inhalation**

Travailleur: exposition **cutanée indirecte** [et par **inhalation (vapeurs)**]

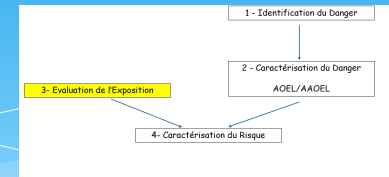
(passant/résident: exposition **cutanée indirecte**, par **inhalation** et aussi voie **orale** pour les enfants)

Evaluation de l'exposition humaine non alimentaire aux PPP: petit historique



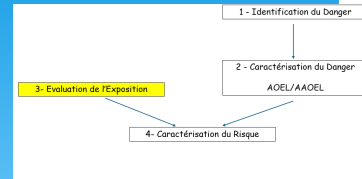
- * **Années 1990 à 2015:** Approche non harmonisée en Europe
- * **2015:** Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. **EFSA Journal 2014;12(10):3874**, Calculateur Excel
- * **Janvier 2022:** publication de la mise à jour du document guide EFSA après collecte de données et consultation publique. **EFSA Journal 2022;20(1):7032**, Calculateur en ligne

Evaluation de l'exposition humaine non alimentaire aux PPP: en pratique



- * Europe: dossier substance active, incluant au moins un produit/un scénario
- * France (et autres états membres) : homologation produit après (ré-)autorisation substance active
 - * Pour chaque produit, autant d'évaluations que d'usages (« pires cas ») pour les 4 populations (opérateur,)
 - * Scénario classique: entrée des paramètres liés à la substance, au produit, à la culture, ... dans le calculateur

Evaluation de l'exposition humaine non alimentaire aux PPP: en pratique, **scénario « classique »**



Opérateur

Travailleur (rentree)

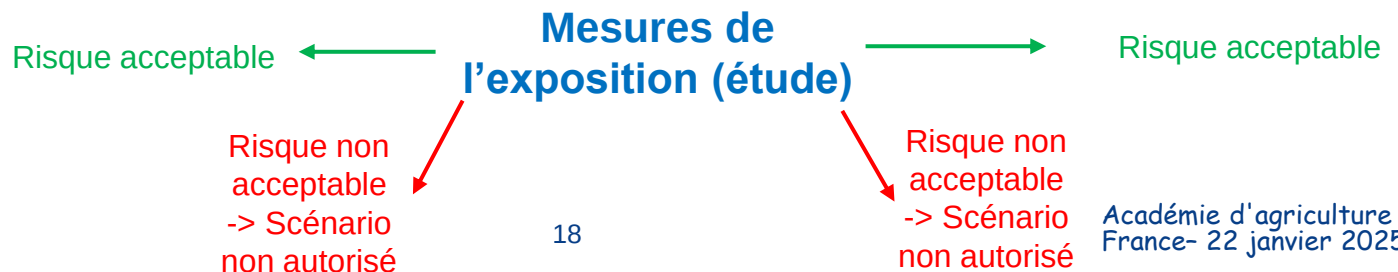
Niveau 1



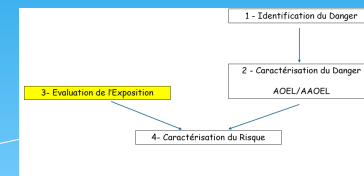
Niveau 2



Niveau 3



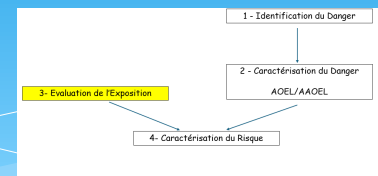
Evaluation de l'exposition humaine non alimentaire aux PPP: en pratique, **scénario pas « classique »**



- * Traitement de semences : modèle SeedTropex privé (accès par licence)
- * Opérateur non-professionnel : modèle Jardin (UPJ) et un modèle développé par l'Allemagne (accès réservé aux Ems)
- * En l'absence d'accès aux modèles existants, utilisation d'autres données? conduite d'une étude ?
 - > jusqu'à la prochaine mise à jour du DG EFSA (2028?)

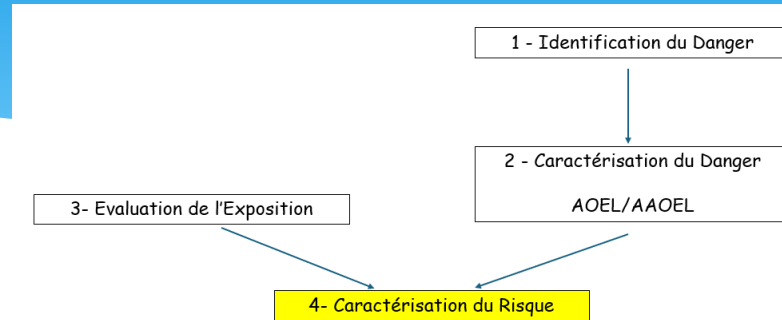
Pour les scénarios insuffisamment évalués, l'EFSA propose une approche plutôt conservatrice, qui permet de protéger les populations exposées.

Evaluation de l'exposition humaine non alimentaire aux PPP: en pratique



- * Quel que soit le scénario évalué, l'exposition déterminée via calculateur ou étude est exprimée en dose externe, c'est-à-dire par voie cutanée et/ou par inhalation (opérateur & travailleur).
- * Transformation en dose systémique (absorbée):
 - * Exposition cutanée * absorption cutanée
 - * Exposition par inhalation * 100%
- * Cette dose systémique peut alors être comparée à une valeur toxicologique de référence

Caractérisation du risque



- * Exposition < AOEL et AAOEL
Risque est acceptable
- * Exposition > AOEL et AAOEL
Risque non acceptable

Pour chaque scenario concerné



Conclusions

- * Les études de toxicité sur les formulations sont-elles suffisantes ?
- * L'évaluation de l'exposition des opérateurs s'est affinée au cours des 20 dernières années. Y-a-t-il des scénarios encore insuffisamment évalués ?
- * Les agriculteurs sont-ils bien protégés ?

-> Les présentations suivantes nous le diront