

## 8- Notion des organismes cibles et non cibles

Par mode d'action, on entend généralement le mécanisme par lequel la substance va exercer son effet sur la cible biologique du ravageur visé ; mais cette cible peut exister aussi chez d'autres individus non-cibles.

Par exemple les insecticides carbamates, ils inhibent l'acétylcholinestérase qui est une enzyme intervenant dans le processus de la neurotransmission, cette cible existe aussi chez les mammifères, homme compris, qui sont des organismes non-cibles mais dont le fonctionnement du système nerveux pourra être perturbé lors d'exposition à ces produits peu spécifiques.

Il faut noter que chez les organismes cibles et non cibles, ces produits peuvent entraîner d'autres effets sans lien avec le mécanisme d'action principal, mais on ne parle pas dans ce cas de mode d'action, ces effets étant qualifiés de secondaires, ce terme ne préjugeant en rien de leur importance biologique

Les pesticides peuvent nuire aux plantes ciblées et non ciblées. Ils peuvent endommager les plantes dites phytotoxiques. Les herbicides sont les plus néfastes aux plantes non ciblées.

## 9 - Evaluation de risque

L'évaluation des risques liés aux pesticides est une étape clé dans la prévention de la contamination de l'environnement. En effet, l'utilisation des pesticides engendre un certain nombre de risques à l'égard de la composition chimique de l'air, de l'eau et du sol qui se traduisent par des pollutions dont les conséquences toxicologiques (pour l'homme) et écotoxicologiques (pour les organismes vivants autres que l'homme) peuvent être préjudiciables à la qualité de l'environnement

l'évaluation des risques repose sur une évaluation des impacts qui résultent du croisement de l'exposition et des effets vis-à-vis de la cible considérée.

L'exposition peut être assimilée à la présence du pesticide pendant un temps donné dans un compartiment donné (eau, sol, air), l'effet se rapporte à l'action toxique du pesticide sur l'organisme vivant

Par exemple, la présence dans l'eau d'un pesticide à des concentrations au-delà d'un seuil d'acceptabilité (0,1 µg/L pour le seuil réglementaire de potabilité de l'eau) ou la toxicité sur des populations ou sur des individus peuvent constituer des descripteurs d'impacts.

### **Risque = Danger x Exposition**

Pour l'évaluation des risques :

- **Prospective (= a priori)** : avant que les substances soient mises sur le marché.
  - Niveau européen (EFSA ; 2-3 ans)
  - Niveau national (DPR ANSES ; 10 mois)
  - Niveau zonal (Etat membre)
- **Rétrospective (= a posteriori)** : une fois qu'elles ont été commercialisées et utilisées.

## **Deux composantes à l'évaluation des risques sont :**

### **1- Exposition**

Dépend du devenir des substances dans l'environnement, du milieu considéré, du climat, etc...

Valeurs d'exposition des écosystèmes aux substances estimées à l'aide de modèles ou mesurées dans l'environnement:

- à Predicted Environmental Concentration (**PEC**) = Concentration prévisible dans l'environnement
- à Measured Environmental Concentration (**MEC**) = Concentration mesurée dans l'environnement

### **2- Danger**

Caractéristique intrinsèque des substances ; Evaluation = Tests de toxicité

- à Predicted No Effect Concentration (**PNEC**) = Concentration prévisible sans effet

donc

**Quotient de risque = PEC/PNEC ou MEC/PNEC**

QR < 1 : aucun effet néfaste n'est prévu et l'écosystème est considéré comme protégé.

QR = 1 : des effets néfastes pourraient survenir.

**QR > 1 : des effets néfastes surviendront probablement.**

Cela se traduit par la définition de concentrations admissibles ou de niveaux d'exposition acceptables avec la proposition de paramètres d'évaluation du risque comme la dose journalière admissible (DJA), la concentration écologiquement admissible (ou acceptable) ou la concentration environnementale sans effet (PNEC).

Ces paramètres de toxicité sont comparés aux concentrations environnementales prévisibles (PEC) pour définir des rapports toxicité/exposition ( $TER = PEC / PNEC$ ) qui sont utilisés pour l'évaluation des risques.

Classiquement, on considère quatre grandes étapes pour l'évaluation des risques :

- Identification des dangers,
- Caractérisation des dangers,
- Evaluation de l'exposition alimentaire,
- Caractérisation du risque.

## **Limites de l'évaluation des risques**

Expositions répétées \_ Effets chroniques (y compris évolutifs) ?

•Contamination par des mélanges \_ Effets synergiques ?

•Toxicité des co-formulants et des produits de dégradation ?

•Effets sur des organismes a priori non sensibles

\_ Effets indirects ?

•Conséquences sur la fonctionnalité des écosystèmes ?

•Interactions avec autres facteurs de stress ?

\_ Développement et mise en œuvre de méthodes dédiées pour améliorer l'évaluation a priori et a posteriori

## 10- Toxicité

**1- Toxicité aiguë** : La toxicité aiguë d'une substance chimique est estimée par des séries de tests réalisés sur des animaux de laboratoire.

La valeur la plus utilisée est la dose létale 50 (DL50) qui correspond à la quantité de substance active qui, administrée en une fois, par ingestion, inhalation ou voie cutanée, entraîne la mort de 50% des animaux testés. Plus la DL 50 est basse, plus le produit est dangereux

**2- Toxicité chronique** : La toxicité d'une substance chimique administrée en doses répétées est également estimée par des tests normalisés sur des animaux de laboratoire.

L'effet carcinogène et l'effet sur la reproduction sont ainsi estimés. Par ces études, une dose sans effet (NOAEL) peut être déterminée. Cela correspond à la dose maximale n'entraînant pas d'effet statistiquement significatif sur le groupe testé.

Tous ces tests permettent la détermination d'une Dose Journalière Acceptable (DJA ou ADI en anglais) qui indique la quantité de substance qu'un humain peut ingérer chaque jour, durant toute sa vie, sans danger pour sa santé.

## 11- Homologation des pesticides

Pour vendre ou utiliser un pesticide, celui-ci doit d'abord être homologué en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

*L'homologation d'un pesticide est une décision prise par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Cette décision est prise en fonction des données scientifiques fournies par le fabricant.*

Beaucoup de données sont exigées pour homologuer un pesticide, notamment :

- l'efficacité du produit dans des conditions environnementales propres ;
- la toxicité pour les humains, les animaux et les plantes;

- les résidus dans l'alimentation humaine et celle du bétail;
- le devenir du produit dans l'environnement;
- la chimie du pesticide.

Une décision est prise une fois qu'un examen complet de la sécurité, de l'efficacité et des avantages du produit est effectué. Lorsqu'un pesticide est homologué, il reçoit un numéro d'homologation de produit antiparasitaire unique.

Ce numéro donne au fabricant le droit de distribuer, de vendre et de fabriquer le pesticide

Lors de la soumission d'une demande d'homologation, le titulaire doit fournir plusieurs renseignements sur l'emploi proposé du produit dont notamment : le type de parasites ciblés (mauvaises herbes, insectes, champignons, etc.) ; les cultures visées, le dosage, les modes et le nombre d'applications, les mélanges possibles, les équipements requis et le délai avant récolte proposé.

Pour les risques liés au cancer, des tests de longue durée sont aussi effectués sur les animaux de laboratoire pour estimer les niveaux auxquels il est peu probable que survienne un risque non négligeable. Finalement, des études sur la toxicité développementale pour le fœtus lorsque la mère est exposée ainsi que des études sur la reproduction sont requises.

## **11.1 Le Dossier d'Homologation**

La mise en vente et l'utilisation des produits phytosanitaires sont soumises en France, comme dans tous les Etats de l'Union Européenne, à une autorisation préalable. Elle est délivrée en France par le Ministère en charge de l'agriculture. Cette autorisation est accordée aux produits suffisamment efficaces et qui ne présentent pas de risque inacceptable pour le consommateur, les agriculteurs et l'environnement.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un produit à usage phytosanitaire est demandée par le manufacturier aux diverses instances nationales, européennes ou internationales après constitution d'un dossier de demande d'homologation qui doit argumenter en particulier deux rubriques : l'efficacité et l'innocuité. Ce dossier doit apporter la preuve que le produit est efficace sur le ou les ravageurs visés sur la ou les cultures pour lesquelles l'usage est demandé et dans des conditions d'utilisation précises. Ces éléments constituent le dossier biologique qui est examiné en France par le Comité d'Homologation constitué d'experts et de représentants des Ministères. Ce dossier doit également contenir tous les éléments prouvant l'innocuité du produit : c'est le dossier toxicologique qui doit apporter toutes les données concernant l'identité et les propriétés physico-chimiques de la molécule, le détail des études des toxicités aiguë, à moyen et long termes, les effets spécifiques sur la santé, des études de métabolisme dans divers milieux, d'écotoxicité, d'évaluation des niveaux résiduels dans les denrées, etc... Ce dossier est examiné par la Commission dite des Toxiques, plus spécialement chargée des produits phytosanitaires, Les instances d'expertises identifient le danger,évaluent le risque, alors que la gestion du risque et la communication incombent au pouvoir politique.

Après examen des dossiers et concertation des deux instances, le résultat est notifié au pétitionnaire sous la forme d'un refus (retrait), d'un maintien en étude sans autorisation de vente, d'une autorisation provisoire de vente, ou d'une homologation.

## **11.2 Composition du dossier toxicologique**

La constitution d'un dossier toxicologique d'homologation par le pétitionnaire, pour satisfaire les conditions nécessaires à l'introduction d'un dossier d'insertion d'une substance active dans la liste communautaire ou d'un dossier d'autorisation d'un produit phytopharmaceutique (nature des données, protocoles techniques) doit se conformer à la réglementation

Il doit donc obligatoirement contenir :

des renseignements sur la substance active ainsi que des renseignements sur la formulation (identification, propriétés physico-chimiques ; structure chimique, stabilité, solubilité, inflammabilité, cinétique de dégradation...) ; des renseignements toxicologiques concernant la substance active et ses principaux produits de transformation (dégradation et métabolisme) vis-à-vis de la faune, la flore, et l'environnement. Différents types d'essais sont réalisés sur les animaux de laboratoire et doivent porter sur un nombre suffisant d'espèces (au moins deux espèces différentes) selon les bonnes pratiques de laboratoire, Le choix des voies d'administration du produit est important ainsi que l'inclusion de groupes témoins.

Des données écotoxicologiques (rémanence dans le sol, l'eau, les végétaux et animaux).

Une évaluation des concentrations maximales tolérables dans les aliments.

D'autres précisions peuvent être demandées :

Détermination de l'exposition des applicateurs (mesures des présentes dans l'air (VME : Valeur Moyenne d'Exposition) en milieu industriel ou agricole, pénétration cutanée chez le personnel en contact, dosage dans le milieu biologique...)

Le but de l'expérimentation animale est de détecter les effets néfastes induits par la substance testée, de rechercher les fonctions physiologiques ou cellulaires les plus sensibles, d'établir les relations doses - effets, et de définir les doses sans effets.

Pour cela, les composés vont subir un protocole d'évaluation basé sur une série de tests :

Toxicité aiguë : Il s'agit d'une administration unique d'une forte dose du produit qui permet de déterminer la dose létale 50 (DL50), exprimée en mg/kg. La durée de l'observation est de 14 jours.

Des essais d'irritation de la peau et des yeux sont effectués dans le but de déterminer les indices d'irritation (manifestations cutanées ou ophtalmologiques réversible de nature inflammatoire).

Des essais d'effets allergiques ou immunologiques doivent être réalisés après administration répétée du produit et pour permettre de définir les éventuelles propriétés allergisantes ou immunosuppressives ainsi que sa toxicité par exposition répétée à court terme (28 – 90 jours).

Des essais de toxicité par exposition répétée à long terme sont réalisés en cas de persistance des résidus dans les aliments, d'accumulation dans les tissus ou de contact ou de manipulation répétée.

Différentes doses sont testées. Le produit est administré chaque jour par la voie la plus appropriée sur une longue durée pouvant aller jusqu'à la durée de vie de l'animal. Outre la précision du profil toxicologique complet du produit, ces essais permettent de déterminer deux paramètres importants que sont la dose sans effet (correspond à la dose la plus élevée qui ne provoque aucun effet détectable chez les animaux testés) et la concentration maximale tolérable.

Des tests de mutagenèse et de génotoxicité sont souvent utilisés comme tests rapides d'évaluation de la cancérogenèse. On dispose de nombreux tests qui permettent d'évaluer les mutations ainsi que les altérations de l'ADN.

Des études de cancérogenèse, qui peuvent être couplées avec les études de toxicité à long terme, nécessitent un grand nombre d'animaux des deux sexes et des sacrifices périodiques étant donné le délai très long d'apparition de la tumeur.

Des études sur la reproduction concernent toute une série d'effets recherchés chez le mâle (spermatogenèse, fertilité) et chez la femelle (cycles sexuels, fécondation, implantation et développement du fœtus).

Des études de tératogénèse concernent le développement anatomique et fonctionnel de l'embryon pour déceler toutes sortes de malformations.

Des études de dégradation du produit et de métabolisme sont effectuées.

L'examen des dossiers par les autorités compétentes aboutit :

→ au classement des substances actives et spécialités, → à l'attribution de phrases de risque et de prudence, → se référant au risque d'explosion, et aux conditions de conservation des produits phytosanitaires, → à la fixation de Limites Maximales de Résidus, → à la détermination de délais d'emploi avant récolte

Bien entendu, ces conclusions ne sont pas établies grâce aux seules informations d'ordre toxicologique mais aussi physico-chimiques, écotoxicologiques, de métabolisme, de comportement dans l'environnement des résidus ainsi que l'exposition des applicateurs.

### 11.3 Fixation de la limite maximale de résidus (LMR)

La définition de résidu a été précisée par la Directive 90/642/CE du 27 novembre 1990, puis traduite en droit français par l'arrêté du 5 août 1992 qui applique ce terme non seulement aux reliquats de la substance active, mais aussi, le cas échéant, aux produits de métabolisation, de dégradation ou de réaction.

La LMR est un paramètre réglementaire que l'on pourrait assimiler à la quantité maximale de résidu d'un produit donné qui ne doit pas être dépassée dans une denrée alimentaire donnée.

Elle est proposée par le pétitionnaire dans le dossier d'homologation à partir d'études réalisées sur chaque culture pour laquelle un usage est sollicité, dans des conditions d'application et de prélèvements correspondants aux Bonnes Pratiques Agricoles Critiques, en nombre suffisant, bien dispersés dans le temps et dans l'espace. Après évaluation des résultats de ces études, un calcul statistique permet d'obtenir une LMR pour chaque culture faisant l'objet d'une autorisation d'usage.

Les Limites Maximales de Résidus (LMR) sont fixées à partir d'essais conduits selon les Bonnes Pratiques Agricoles et les Bonnes Pratiques de Laboratoire. Pour chaque culture proposée à l'homologation, les études de résidus doivent être conduites selon des exigences européennes précisément définies et très strictes.

Les essais et les analyses doivent être effectués selon le principe des Bonnes Pratiques de Laboratoire c'est à dire par les personnels des laboratoires accrédités.

Les résultats obtenus à partir de ces essais permettent de fixer les Limites Maximales de Résidus dans les parties consommables des végétaux. Ces LMR sont fixées par arrêtés ministériels et publiées au Journal Officiel.

Alors que dans le passé les Limites Maximales de Résidus étaient fixées dans chaque Etat membre de l'Union Européenne, dorénavant elles le sont au niveau Européen facilitant ainsi la libre circulation des denrées entre les Etats membres.

En France, la LMR proposée était examinée par la « Commission des Toxiques » qui la transmettait à la DGCCRF qui la soumettait au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (AFSSA depuis 2002) et à l'Académie Nationale de Médecine, après ces divers avis elle était publiée au JO sous forme d'arrêté.

L'harmonisation des LMR au niveau communautaire étant un processus initié il y a plus de 20 ans et qui se poursuit encore actuellement ; cette situation « transitoire » se traduit par l'existence de deux systèmes, l'un « semi-facultatif » dans lequel les LMR nationales sont supérieures ou égales aux LMR communautaires, l'autre dit « obligatoire », dans lequel les LMR nationales sont identiques aux LMR communautaires et qui supplantera à terme le premier système. Ces données sont mentionnées dans les Directives 76/895 modifiée 97/41 (fruits et légumes), 86/362 modifiée 97/41 (céréales), 86/363 modifiée 98/82 (aliments d'origine animale) , 90/642 modifiée 98/82 (fruits et légumes et végétaux divers), 91/321 modifiée 99/50 (préparations pour nourrissons) et 96/5 modifiée 99/39 (préparations à base de céréales et aliments pour bébés).

Les LMR fixées sous les Directives 76/895 – 86/362 – 86/363 et 90/462 s'appliquaient aux produits frais, aux produits réfrigérés / congelés non cuits assimilés aux produits frais, aux produits séchés (fruits, légumineuses, thé, houblon) sans précision du facteur de concentration. Dorénavant l'existence d'une LMR pour produits frais légalise les résidus dans les produits transformés qui en dérivent, la LMR pour produits transformés sera déduite de la LMR pour produits frais, compte tenu des facteurs de concentration / dilution inhérents aux procédés et de la proportion du produit frais qui entre dans la préparation composite.

Cette limite est le seuil à ne pas dépasser pour que le produit puisse être mis légalement sur le marché. Elle s'exprime en mg/kg (ppm) ou µg/kg (ppb) sur la base de l'aliment frais.

Les LMR sont fixées dans des conditions qui garantissent l'innocuité à l'égard du consommateur et son dépassement constitue une faute au regard de la réglementation.

Les LMR ne doivent donc pas être perçues comme une limite de danger mais comme une valeur réglementaire fixant la limite maximale de résidus à ne pas dépasser dans les denrées. Il n'y a donc pas de lien direct entre la toxicité des produits et la valeur de la LMR.

Sa détermination doit prendre en considération les niveaux résiduels présents à la récolte dans les conditions normales d'emploi ainsi que l'évaluation toxicologique du produit exprimé par la dose journalière admissible (D.J.A.).

La dose journalière admissible (DJA)

La DJA est la dose qu'un individu peut ingérer chaque jour pendant toute sa vie sans qu'il en résulte d'inconvénient pour sa santé. Elle s'exprime en poids de substance par unité de poids corporel (ex : mg/kg). Elle est bien évidemment déduite d'expérimentations animales qui permettent de déterminer une DJA chez l'animal. Cette valeur est extrapolée à l'Homme par application d'un premier facteur de sécurité fixé à 10 (changement d'espèce animal / homme) puis d'un deuxième facteur de sécurité également fixé à 10 et qualifié d'intraspécifique pour tenir compte de l'extrême variabilité individuelle de l'espèce humaine. La DJA chez l'Homme est donc déduite de la DJA établie chez l'animal en divisant cette dernière par un facteur de sécurité de 100, lequel n'est pas immuable puisqu'il est modulable en fonction des données scientifiques. Il n'est pas rare du tout de voir ce facteur porté à 500 par exemple si le produit présente une forte toxicité, à 1500 si le produit possède des propriétés mutagènes et même à 5000 s'il y a un doute sur sa non-cancérogénicité.

L'évaluation globale se fait en considérant que tous les fruits et légumes peuvent s'avérer des vecteurs de résidus et tient compte du pourcentage de la DJA qui provient du fruit ou du légume lui-même ainsi que dans certains cas particuliers (des enfants par exemple ; voir paragraphe 6.3.2.4 : « Les études de comparaison avec la DJA ») ; des adaptations sont alors effectuées selon le poids moyen et la tranche d'âge.

Les différents coefficients de sécurité utilisés permettent d'assurer la sécurité du consommateur.

Si les LMR sont respectées il n'y a pas de risques de dépassement de la DJA. De plus, les pesticides éventuellement présents dans les fruits ou légumes au moment de la cueillette ne sont pas systématiquement ingérés par le consommateur du fait du lavage, épiluchage...

Le respect d'un cahier des charges par le producteur constitue une garantie de la qualité. Le but d'une fixation de LMR est de légaliser la présence des résidus et de permettre un contrôle qui sert à vérifier que les produits phytosanitaires sont utilisés conformément aux bonnes pratiques agricoles. Cet objectif sera d'autant mieux atteint que le contrôle est effectué en

amont dans la chaîne agroalimentaire à savoir sur les fruits et légumes quittant les lieux de production.

#### 11.4 Délai d'emploi avant récolte

Le délai d'emploi avant récolte ou délai de carence est l'intervalle qui sépare la dernière application de la substance active ou spécialité et la récolte du produit. Il est exprimé en jours et ne peut légalement pas être inférieure à deux jours. Ce délai constitue un autre critère d'appréciation totalement compréhensible par le producteur qu'il doit obligatoirement respecter conformément aux Bonnes Pratiques Agricoles.

#### 11.5 Conditions d'utilisation

Elles sont aujourd'hui un des moyens de limiter la toxicité des pesticides par :

Une protection suffisante de l'utilisateur lors de l'application ; l'utilisation des produits pour ce à quoi ils sont destinés ; un bon réglage des appareils de traitement ; le respect scrupuleux des doses et des délais de traitement avant récolte.

Avant toute application, l'utilisateur doit respecter les bonnes pratiques d'utilisation des produits phytosanitaires :

- Définir les besoins : en définissant la cible, les exigences de la production en tenant compte de la toxicité environnementale du produit,...
- Lire les étiquettes : légalement sur tout emballage doivent figurer tous les renseignements nécessaires à la bonne utilisation du produit tels que des informations générales (nom commercial, catégorie, formulation, substance active, autorisation de vente...) des informations techniques (usage, dose, conditions d'application, mode d'emploi, mélange...) et des informations toxicologiques (symboles et indications de danger, phrases de risque, conseils de prudence).
- Respecter les bonnes pratiques d'application : en veillant au bon réglage et au bon nettoyage du pulvérisateur...
- conserver les produits phytosanitaires dans de bonnes conditions : local réservé, aéré, fermé à clé permettant de conserver les produits dans leur emballage d'origine.