

## La phytopharmacovigilance : une surveillance intégrée des expositions des populations et des effets indésirables des produits phytopharmaceutiques.

Jean-Luc Volatier, R. Boissonnot, F. Botta, Françoise Eymery, Marie Fröchen, Michelle Hulin, Charlie Mathiot, A. Papadopoulos, Thomas Quintaine, J. Réty, et al.

### ► To cite this version:

Jean-Luc Volatier, R. Boissonnot, F. Botta, Françoise Eymery, Marie Fröchen, et al.. La phytopharmacovigilance : une surveillance intégrée des expositions des populations et des effets indésirables des produits phytopharmaceutiques.. Innovations Agronomiques, INRA, 2019, 73, pp.75-80. 10.15454/NZ-ZFB2 . hal-02282299

HAL Id: hal-02282299

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02282299>

Submitted on 9 Sep 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## **La phytopharmacovigilance : une surveillance intégrée des expositions des populations humaines et de l'environnement et des effets indésirables des produits phytopharmaceutiques**

**Volatier J.L.<sup>1</sup>, Boissonnot R., Botta F., Eymery F., Fröchen M., Hulin M., Mathiot C., Papadopoulos A., Quintaine T., Réty J., Merlo M., Yamada O.**

<sup>1</sup> Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)  
14, rue Pierre et Marie Curie, F- 94700 Maisons-Alfort

**Correspondance** : Jean-Luc.Volatier@anses.fr

### **Résumé**

La phytopharmacovigilance (PPV) est un dispositif intégratif mis en place par l'Anses dans le cadre de la loi d'avenir pour l'agriculture de 2014. Sa mission est de détecter les effets indésirables des produits phytopharmaceutiques pour la santé humaine et pour l'environnement. La PPV repose sur trois piliers : un réseau de partenaires gestionnaires de systèmes de surveillance ou de vigilance permettant de détecter des signaux, la déclaration spontanée d'effets indésirables obligatoire pour les acteurs professionnels et des études visant à consolider les réseaux des partenaires ou investiguer des signalements. Dans le domaine de l'alimentation humaine, les plans de surveillance des administrations recueillent les concentrations en résidus de pesticides dans les aliments. Celles-ci sont combinées avec les données de consommation alimentaire individuelle pour estimer les expositions des consommateurs qui peuvent être comparées pour l'évaluation des risques avec les doses journalières admissibles. De façon plus réaliste, les études de l'alimentation totale estiment les expositions aux résidus de pesticides dans les aliments tels que consommés, après préparation et cuisson. Ces expositions sont mises en regard des pratiques agricoles. Elles sont aussi utilisées dans les études épidémiologiques pour étudier le lien éventuel entre résidus de pesticides dans les aliments et survenue des pathologies chroniques.

**Mots-clés** : Vigilance, Santé humaine, Produits phytopharmaceutiques, Résidus, Aliments, Etude de l'alimentation totale, Exposition, Surveillance, Evaluation du risque.

### **Abstract : Phytopharmacovigilance: an integrated monitoring system of human and environmental exposure and undesirable effects of phytopharmaceutical products**

The phytopharmacovigilance (PPV) is an integrated tool developed by the French Food Environment and Occupational Health Safety Agency (Anses) following the Agriculture Act of 2014 in France. PPV aims to detect undesirable effects of plant protection products (PPP) on human health and the environment. It relies on three pillars : a network of partners managing monitoring or vigilance systems, spontaneous declaration of undesirable effects by the population (mandatory for professionals) and studies to complete the data provided by the network of partners. In the field of food safety, governmental surveillance plans provide data on residues of PPPs in food products. This data is combined with intake data to estimate exposure to residues. Dietary exposures are compared to acceptable daily intakes for risk assessment. Total diet studies provide more realistic exposure data considering concentrations of pesticide residues in food as consumed, after preparation and cooking. Dietary exposures are also interpreted by considering agricultural practices and use of PPs. Finally, epidemiological studies like cohorts try to identify links between dietary exposure to PPPs and health.

**Keywords** : Vigilance, Human health, Phytopharmaceutical products, Residues, Food, Total Diet Studies, Exposure assessment, Monitoring, Risk assessment.

## 1. Présentation de la phytopharmacovigilance

Dans le cadre de la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014, la mise en place d'un dispositif de phytopharmacovigilance a été confiée à l'Anses. L'objectif de ce dispositif de vigilance est d'identifier et caractériser les effets indésirables des produits phytopharmaceutiques (PPP) sur la santé humaine et les écosystèmes dans leur ensemble, ainsi que les phénomènes d'apparition de résistances.

La phytopharmacovigilance vient compléter les missions de l'Anses en matière d'évaluation *a priori* des risques liés aux PPP et de délivrance et de retrait des décisions d'autorisations de mise sur le marché (AMM) dans le cadre du règlement européen 1107/2009. Par ailleurs, ce dispositif s'inscrit dans l'axe 3 du plan Ecophyto 2 (Évaluer, maîtriser et réduire les risques et les impacts des produits phytopharmaceutiques sur la santé humaine et sur l'environnement).

L'objectif de la phytopharmacovigilance est **de détecter au plus tôt les signaux qui peuvent amener à prendre des mesures de prévention ou de limitation des risques liés aux PPP**. Pour répondre à cet objectif, la phytopharmacovigilance repose sur trois modalités complémentaires de recueil de données et de production de connaissances: (1) un réseau de dispositifs de surveillance ou de vigilance, (2) le recueil et l'analyse de signalements spontanés et (3) des études *ad hoc*.

### 1.1 Le réseau de dispositifs partenaires

La phytopharmacovigilance repose sur la collecte systématique et régulière d'informations produites par les dispositifs de surveillance et de vigilance déjà existants, concernant l'homme, les animaux d'élevage et sauvages (dont l'abeille domestique), les écosystèmes dans leur intégralité (biodiversité, cultures, faune, flore, air, eau, sol) mais aussi les aliments et l'apparition de phénomènes de résistance aux PPP.

Le réseau de dispositifs de vigilance et surveillance comprend les plans de surveillance des ministères sur l'eau, les aliments et les mortalités massives aiguës des abeilles ainsi que le recueil des effets non intentionnels dans le cadre de la Surveillance Biologique du Territoire (SBT). Participent également à ce réseau : les Centres anti-poison et de toxicovigilance (CAP-TV) coordonnés par l'Anses, le dispositif Phyt'attitude de la Mutualité sociale agricole (MSA), les études de l'Agence nationale de santé publique France (Santé Publique France) dans le cadre de sa mission de suivi des effets sur la santé humaine et des expositions, la cohorte Agrican (Agriculture et Cancer) pilotée par le Centre François Baclesse, le réseau SAGIR pour les effets éventuels sur la faune sauvage géré par l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS), l'Institut technique scientifique de l'abeille et de la pollinisation (ITSAP), le Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) ainsi que les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA).

Les organismes participant à la phytopharmacovigilance sont désignés par l'arrêté du 16 février 2017<sup>1</sup>.

L'ensemble des données collectées sont rassemblées dans des fiches de synthèse par substance mises en ligne sur le site de l'Anses<sup>2</sup>.

### 1.2 La déclaration spontanée d'effets indésirables

En complément des données collectées par les dispositifs de surveillance et de vigilance partenaires, l'Anses reçoit **des signalements des acteurs professionnels** comme les titulaires d'AMM, les fabricants, les importateurs, les distributeurs ou utilisateurs professionnels de PPP, les conseillers et

<sup>1</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/2/16/AGRG1704711A/jo/texte>

<sup>2</sup> <https://www.anses.fr/fr/content/les-fiches-de-phytopharmacovigilance-pour-plus-d%E2%80%99informations-sur-les-substances>

formateurs de ces utilisateurs. Plus largement, les professionnels de santé ainsi que toute autre personne peuvent signaler des événements sanitaires indésirables à la phytopharmacovigilance. A cette fin, l'Anses a mis en place un outil des signalements des effets indésirables sur son site<sup>3</sup>. D'ores et déjà, certains signaux ont conduit à des modifications des conditions d'AMM.

### 1.3 Les études ad-hoc

Enfin, des études *ad hoc* sont réalisées lorsque les informations disponibles *via* les réseaux ou les signalements sont peu nombreuses ou ne permettent pas de conclure quant à l'existence d'une association entre une exposition et la survenue d'effets indésirables. Ainsi, l'Anses a souhaité la mise en place d'une campagne exploratoire de surveillance des pesticides dans l'air ambiant qui permettra de disposer d'une photographie, au niveau national, de la présence des PPP dans l'air. La connaissance des expositions professionnelles, de celles des riverains ainsi que de l'impact des PPP sur la biodiversité constituent également des sujets d'études prioritaires pour la PPV.

Sur la base de l'ensemble de ces informations, la phytopharmacovigilance contribue à :

- Permettre, si nécessaire, l'adaptation des conditions d'AMM des produits aujourd'hui commercialisés (par exemple par la réduction des doses, l'adaptation des conditions d'application ou le retrait d'une AMM) ;
- Définir des mesures de gestion transversale, par exemple pour la protection des personnes vivant à proximité des zones traitées ;
- 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.

Une présentation plus détaillée de la phytopharmacovigilance est disponible sur le site internet de l'Anses ou dans l'article rédigé par (Merlo, 2018).

## 2. Intérêt de l'approche intégrative de la phytopharmacovigilance pour mieux caractériser et interpréter les expositions alimentaires

En matière d'expositions des consommateurs aux résidus de produits phytopharmaceutiques, la phytopharmacovigilance repose principalement sur les dispositifs suivants : les plans de surveillance et de contrôle de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) du ministère en charge de l'agriculture et ceux de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) du ministère en charge de l'économie, la Direction Générale de la Santé du ministère en charge de la santé pour l'eau de distribution. Les études de l'alimentation totale EAT pilotées par l'Anses (Anses, 2016) et les travaux de recherche en la matière qui complètent ces principales sources de données.

En complément de la population générale, des populations de consommateurs nécessitent des études spécifiques du fait de leur exposition ou de leur sensibilité particulière. On peut citer notamment les enfants dont les enfants en bas âge, les femmes enceintes, les riverains de zones agricoles consommant des produits du jardin potentiellement exposés à une dérive de pulvérisation, les habitants de territoires ultramarins.

<sup>3</sup> <https://www.anses.fr/fr/content/signalement-deffets-ind%C3%A9sirables-li%C3%A9s-%C3%A0-l'utilisation-de-produits-phytopharmaceutiques>

Les expositions alimentaires chroniques aux PPP calculées dans le cadre de la phytopharmacovigilance reposent sur la méthode standard de calcul utilisée au niveau européen par l'Autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA) et s'appuyant sur les consommations alimentaires individuelles, les moyennes de concentration en résidus présents dans les aliments et le poids corporel des consommateurs.

$$E_i = 1/p_i \times \sum_j c_{ij} \times t_j$$

Où :

$E_i$  est l'exposition de l'individu  $i$

$p_i$  est le poids de l'individu  $i$

$c_{ij}$  est la consommation sur longue période de l'individu  $i$  pour l'aliment  $j$

$t_j$  est la teneur ou concentration du résidu ou substance étudiée dans l'aliment  $j$

Le fondement théorique de cette approche est qu'un consommateur peut être exposé parfois à une concentration supérieure à la moyenne des concentrations en résidus dans un aliment donné, parfois à une valeur inférieure à cette moyenne mais que sur longue période il est exposé à une concentration moyenne (application de la loi des grands nombres aux nombreux actes de consommation pour un consommateur au cours de sa vie). Cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée pour un consommateur s'approvisionnant de façon particulière. C'est notamment le cas d'un consommateur consommant régulièrement ou occasionnellement des aliments d'agriculture biologique, auquel cas la part de consommation de ces produits dans le régime alimentaire doit être prise en compte ainsi que la différence de concentration en résidus entre les produits d'agriculture biologique et les produits conventionnels.

Une autre exception à l'application de la formule ci-dessus est l'eau de distribution dans la mesure où un foyer consommant de l'eau du robinet est exposé à la concentration moyenne de l'eau du réseau auquel le foyer est connecté et non à la concentration moyenne de l'ensemble des réseaux. Des petits réseaux de distribution en milieu rural peuvent parfois subir des concentrations en résidus de pesticides nettement plus élevées que la moyenne des réseaux. La variabilité géographique des concentrations en résidus de pesticides dans l'eau distribuée est connue au travers de la base SISE-Eaux du ministère en charge de la Santé. Cette variabilité géographique a été considérée dans l'étude de l'Observatoire des Résidus de Pesticides de l'Anses, sur la contribution de l'eau aux expositions par voie alimentaire aux pesticides, (Anses, 2013).

L'approche intégrative de la phytopharmacovigilance a aussi pour objectif de prendre en compte simultanément les différentes sources et voies d'exposition. Le projet d'étude d'exposition des riverains de zones agricoles mené en collaboration avec Santé Publique France va ainsi considérer de façon intégrée les expositions par voie aérienne ou cutanée et par voie alimentaire en comparant les doses internes de résidus ou imprégnations et les comportements alimentaires, notamment le recours à la consommation d'aliments du jardin (autoconsommation).

### 3. Des usages agricoles aux résidus dans les aliments

La phytopharmacovigilance s'appuie sur les études observant les usages des PPP. On peut citer la base de données des ventes (BNVD) gérée par l'INERIS qui tend à produire des données de plus en plus fines du point de vue géographique (consultable sur <https://bnvd.ineris.fr/>). On peut aussi citer les études pratiques agricoles d'Agreste, service statistique du ministère en charge de l'agriculture. Ces études sont consultables à l'adresse <http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/pratiques-cultureales/>.

Ces données permettent d'identifier les couples aliments-substances pour lesquels la présence de résidus est très probable. Elles sont présentées dans les fiches PPV par substance de l'Anses publiées à l'adresse suivante à la date de rédaction de cet article : <https://www.anses.fr/fr/content/fiches-de-phytopharmacovigilance-ppv?page=1>. Par exemple la fiche de la substance Iprodione montre que ce fongicide est principalement utilisé sur colza, vigne, cerise, carotte et salade. Cette information apporte un élément d'interprétation aux nombreuses données de résidus non détectés dans les aliments. En effet, une non détection peut signifier une absence de résidus mais elle peut aussi signifier une présence de résidus à des niveaux inférieurs aux limites de détection.

Cependant, il convient également de rechercher des résidus dans des aliments qui ne devraient pas théoriquement en contenir compte tenu des usages autorisés et des pratiques agricoles. En effet, il est possible que des dérives de pulvérisation ou des pratiques agricoles différentes pour des produits importés ou des usages d'une même substance pour d'autres objectifs que la protection des cultures puissent conduire à la présence inattendue de résidus de pesticides dans les aliments. La détection récente de l'herbicide prosulfocarbe sur des pommes alors que cette substance n'est pas autorisée pour cette culture s'explique par la dérive de pulvérisation observée pour cette substance à partir de cultures céréalières. Les conditions d'autorisation de mise sur le marché pour les produits à base de prosulfocarbe ont été modifiées suite à ce signalement de la phytopharmacovigilance : utilisation obligatoire de buses anti-dérive, distance minimale entre le lieu d'épandage et les cultures voisines sensibles (vergers, cressonnières...etc).

#### **4. L'intégration des expositions des consommateurs aux études épidémiologiques**

La phytopharmacovigilance est attentive aux signaux provenant des études épidémiologiques et notamment celles mettant en relation les expositions des consommateurs aux résidus de PPP et des effets sanitaires.

Principalement, deux grandes sources de données sur les pathologies des populations peuvent être mobilisées :

- Les grandes cohortes épidémiologiques telles que les études Nutrinet ou E4N pour la population générale ou les études Elfe et Eden pour les femmes enceintes et les jeunes enfants,
- Les bases de données médico-administratives issues de la Sécurité sociale.

Ces deux types de données peuvent être utilisés simultanément si elles sont connectées entre elles.

Les expositions des consommateurs sont caractérisées dans les cohortes soit par analyse chimique des concentrations en substances ou métabolites dans les tissus ou fluides biologiques humains tels que les cheveux, le sang ou les urines, soit par calcul des expositions selon le modèle décrit en partie 2. Dans le premier cas, la mesure de la concentration biologique ou imprégnation est la conséquence de diverses expositions dont l'exposition par voie alimentaire.

La contribution de la phytopharmacovigilance à la seconde approche de l'exposition par calcul consiste notamment à faciliter l'accès des épidémiologistes aux données de concentration en résidus de pesticides dans les aliments. Ces données sont associées aux données de consommation alimentaire recueillies dans les cohortes pour calculer des expositions alimentaires chroniques. C'est ce qui a été fait pour la cohorte Elfe dans le cadre du projet ANR Popeye « Exposition aux pesticides dans la cohorte mères-enfants Elfe et issues de grossesse ». La publication en open data des données brutes de résidus dans les aliments issues des études de l'alimentation totale EAT2 (Anses, 2011) et EAT infantile (Anses, 2016) participe à cette démarche.

Une voie d'avenir pourrait constituer à mettre en relation les grandes bases de données privées sur les achats alimentaires des ménages avec les bases de données médico-administratives de la sécurité sociale dans une optique de fouille de données pour générer des hypothèses. Cette voie est difficile car les achats alimentaires des ménages ne permettent pas d'identifier les consommations individuelles et notamment celles des adultes et des enfants au sein du ménage. Elles ne couvrent pas non plus la consommation hors domicile. Dans tous les cas, le recours à des données détaillées de concentrations de résidus dans les aliments est nécessaire.

## Conclusion

La phytopharmacovigilance constitue une nouvelle approche intégrative de recueil et d'interprétation des signaux d'effets indésirables des produits phytopharmaceutiques sur l'homme et l'environnement. Les expositions par voie alimentaire des consommateurs font partie des données observées. Pour être interprétées, elles doivent être comparées aux autres sources et voies d'exposition comme les voies aériennes ou cutanées. Les données d'imprégnation c'est-à-dire les concentrations des substances ou de leurs métabolites dans les tissus ou fluides biologiques doivent être mises en relation avec les données d'exposition alimentaire et de résidus dans les aliments pour être interprétées. Ces résidus doivent aussi être mis en relation avec les pratiques agricoles et les importations pour comprendre leur origine. Enfin, les données d'exposition par voie alimentaire sont indispensables à l'interprétation des données épidémiologiques pour la population générale comme pour les populations particulières (jeunes enfants, femmes enceintes...). Une approche intégrative des expositions et des risques est donc nécessaire dans ce domaine des produits phytopharmaceutiques, ce qui nécessite de la part de la phytopharmacovigilance un mode de fonctionnement en réseau avec de nombreux partenaires d'horizons et de disciplines diverses et complémentaires.

## Références bibliographiques

Anses, 2011. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT2) tome 2 Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques, 362 pages

Anses, 2013. Evaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution, contribution à l'exposition alimentaire totale, rapport d'étude scientifique, Observatoire des Résidus de Pesticides, septembre, 211 pages

Anses, 2016. Etude de l'alimentation totale infantile, tome 2 – partie 4 résultats relatifs aux résidus de pesticides, rapport d'expertise collective, septembre, 372 pages

Merlo M., 2018. La phytopharmacovigilance : une surveillance intégrée des effets indésirables des produits phytopharmaceutiques, 48<sup>ème</sup> congrès du Groupe Français des Pesticides, 30 mai-1<sup>er</sup> juin 2018, Limoges

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).