

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif au rapport d'expertise collective de l'Inserm
« Pesticides. Effets sur la santé »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 13 juin 2013 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) d'une demande d'avis relatif à un rapport d'expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) sur les effets des pesticides, biocides et produits phytopharmaceutiques, sur la santé.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Inserm a réalisé une étude bibliographique portant sur les effets de l'exposition aux pesticides pour la santé humaine. Les données épidémiologiques ou expérimentales publiées dans la littérature scientifique ont été analysées par le groupe d'experts ; cette étude a été rendue publique lors d'une présentation à l'Assemblée Nationale le 13 juin 2013. L'ouvrage¹ est disponible depuis fin septembre 2013 et la version électronique a été rendue accessible à l'Anses en novembre 2013. Cet ouvrage est accompagné d'une synthèse qui reprend les grandes lignes de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force, ainsi que des recommandations.

La Direction Générale de l'Alimentation a adressé le 13 juin 2013 à l'Anses une lettre de saisine dans laquelle elle demande d'« analyser les données présentées dans ce rapport sur les substances actives phytopharmaceutiques et de formuler si nécessaire des recommandations concernant les autorisations de mise sur le marché (AMM) des produits contenant ces substances actives et en particulier ceux destinés aux amateurs, notamment à base de glyphosate ainsi que d'« indiquer, notamment si certains de ces produits doivent être réservés à l'application par des opérateurs agréés ».

La très grande majorité des substances identifiées par le rapport de l'Inserm comme ayant une présomption de lien moyenne ou forte avec la survenue d'effets sur la santé concerne des substances aujourd'hui interdites, appartenant au groupe des insecticides organochlorés telles que le DDT ou le toxaphène ou des insecticides à propriétés d'inhibiteurs des cholinestérases comme le terbufos ou le propoxur. La demande visant des recommandations concernant les AMM, seules

¹ INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013

les données relatives aux substances actives phytopharmaceutiques pour lesquelles le rapport de l'Inserm relève une présomption de lien² avec une ou plusieurs pathologies et qui sont autorisées³ dans l'Union européenne ont été analysées dans le cadre de cette saisine.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 "Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003)".

L'expertise a été réalisée par la Direction des produits réglementés de l'Anses et le Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques" a été consulté le 25 mars 2014 et le 29 avril 2014.

3. PRESENTATION DE LA DEMARCHE

3.1 Introduction

L'approche adoptée dans le présent avis vise à mettre en perspective des données issues de plusieurs disciplines différentes que sont la toxicologie expérimentale, l'évaluation des risques et l'épidémiologie. L'exercice est d'autant plus complexe que les corpus de données sur une même substance active peuvent être différents. L'évaluation effectuée a priori se fonde sur un répertoire de tests expérimentaux validés, de données bibliographiques et de données relatives à l'exposition dans les conditions d'utilisation. Cette évaluation prend également en compte les données de surveillance et/ou de suivi post-homologation notamment à l'occasion des réexamens des substances et des produits. L'expertise de l'Inserm s'appuie sur les données publiées de la littérature.

Par ailleurs, l'Efsa a publié à l'automne 2013 une revue⁴ exhaustive de la littérature des études épidémiologiques qui se sont intéressées au lien entre exposition aux pesticides et effets sur la santé humaine, accompagnée d'une base de données regroupant toutes les études épidémiologiques analysées dans le rapport d'étude (disponible en ligne). Cette revue a été intégrée dans la réponse à la saisine.

Enfin, des éléments disponibles, notamment les évaluations réalisées par d'autres organismes, tels que l'US EPA, ont été pris en compte.

La saisine adressée à l'Anses portant sur une analyse des données présentées dans le rapport d'expertise de l'Inserm sur les substances actives phytopharmaceutiques, l'analyse a été abordée sous l'angle « substance » en renseignant les effets et les pathologies.

L'analyse des données issues des différentes sources (i.e. évaluation européenne, rapport d'expertise de l'Inserm, rapport de l'Efsa) avait pour objectif de faire apparaître les convergences et les divergences et de déterminer si des investigations complémentaires seraient nécessaires pour consolider l'évaluation du risque sanitaire (actualisation des évaluations, besoin de nouvelles études,...). En effet, l'évaluation du risque et des impacts sanitaires doit être globale et doit prendre en considération l'ensemble des informations disponibles, leurs valeurs et limites

² Selon la cotation définie par le collectif d'experts.

³ Substances actives approuvées au titre du règlement (CE) n°1107/2009.

⁴ NTZANI EE, CHONDROGIORGIS M, NTRITSOS G, EVANGELOU E, TZOULAKI I, 2013. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. Efsa supporting publication 2013:EN-497, 159 pp. <http://www.Efsa.europa.eu/en/supporting/pub/497e.htm>

respectives ; elle doit être également évolutive dans le temps car toute nouvelle information doit être prise en compte.

Dans cette optique, un bilan comparatif a été dressé entre les données du rapport d'expertise de l'Inserm qui ont présidé à l'établissement de liens de présomption entre certaines substances actives et une ou plusieurs maladies ou conditions pathologiques, celles du rapport de l'Efsa et celles disponibles dans les dossiers soumis dans le cadre de l'évaluation ayant conduit à l'approbation des substances. Pour chacune des substances actives considérées, il s'est agi d'établir s'il existait :

- des différences en termes d'inventaire des informations ;
- des divergences d'interprétation des études ;
- des éléments nécessitant une actualisation des conclusions de l'évaluation, avec comme conséquence la nécessité ou non de réviser les AMM des produits comprenant ces substances.

3.2 Sources et caractéristiques de données

3.2.1 Evaluation des risques réglementaire a priori, danger, exposition

Le règlement (CE) n°1107/2009⁵ et ses règlements d'exécution relatifs à l'approbation des substances actives et à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et notamment le règlement (UE) n°546/2011⁶ qui porte sur les critères d'acceptabilité du risque, sont des documents détaillés qui indiquent les données techniques que doivent contenir les dossiers, ainsi que les méthodologies à mettre en œuvre pour les obtenir, et précisent, le cas échéant, les valeurs seuils au-delà desquelles le risque doit être considéré comme inacceptable ou des essais complémentaires nécessaires pour affiner l'évaluation. Ces règlements, complétés par divers documents guides, permettent que l'évaluation des dossiers soit réalisée de façon harmonisée au sein de l'Union européenne.

Les **substances actives** phytopharmaceutiques autorisées dans l'Union européenne ont ainsi fait l'objet d'une évaluation impliquant l'ensemble des Etats membres. Les dossiers étudiés dans le cadre de cette évaluation permettent de caractériser les propriétés intrinsèques de ces substances et donc les dangers qu'elles présentent, pour l'homme et l'environnement. Ils doivent comporter les éléments suivants :

- Synthèse et propriétés physico-chimiques ;
- Méthodes d'analyse validées dans les végétaux, l'eau, le sol, l'air et les denrées d'origine animale susceptibles de contenir des résidus de la substance ;
- Données sur le mécanisme d'action biologique, pour au moins un usage ;
- Etudes de toxicité et de métabolisme chez les mammifères, réalisées en appliquant les lignes directrices de l'Union européenne ou de l'OCDE⁷ et dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire, en particulier :
 - o métabolisme chez l'animal ;
 - o toxicité aiguë par voie orale, cutanée, inhalation, irritation cutanée, oculaire et hypersensibilisation retardée cutanée ;
 - o mutagénicité ;
 - o toxicité par administration orale répétée à court et long terme et étude de cancérogenèse ;
 - o toxicité pour la reproduction sur deux générations et le développement.

⁵ Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

⁶ Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

⁷ Organisation de coopération et de développement économiques.

Dans ces études, sont suivis et mesurés chez les animaux de nombreux paramètres physiologiques, biochimiques et histologiques. Ils permettent d'étudier la relation dose-effet, le mécanisme d'action toxicologique, la réversibilité des effets, l'existence d'un seuil pour les effets indésirables, la spécificité d'espèce et la potentialité d'une extrapolation des effets à l'homme.

Une dose sans effet néfaste ou *NOAEL* (*No Observed Adverse Effect Level*) est fixée pour chaque étude. La *NOAEL* est définie comme la dose la plus élevée d'une substance qui ne provoque pas d'effet néfaste chez des animaux soumis à expérimentation.

Sur la base des résultats de ces études, des doses toxicologiques de références sont calculées :

- La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).
- La dose de référence aiguë ou Acute Reference Dose (ARfD) d'un produit chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).
- Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur ou AOEL (Acceptable Operator Exposure Level) est la quantité maximum de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet néfaste pour sa santé ; c'est une dose interne qui prend en compte les différentes voies d'exposition de l'opérateur, c'est-à-dire les voies cutanée, respiratoire et orale.

L'évaluation des **produits phytopharmaceutiques** concerne la qualité et l'efficacité des préparations, les risques que leur utilisation peut entraîner pour l'applicateur du traitement, le travailleur agricole intervenant sur le végétal traité, toute personne passant à proximité lors de l'application et les personnes résidant à proximité de parcelles cultivées, les risques pour le consommateur, et les risques pour l'environnement et la faune sauvage. Le dossier de demande d'AMM est présenté pour un ou plusieurs usages, un usage étant défini par la culture traitée et la cible du traitement (parasites, adventices, ..), associés à des conditions d'emploi précisant notamment la quantité de produit utilisée par hectare ainsi que la période et la fréquence d'utilisation.

Les dossiers doivent contenir les éléments permettant de caractériser les préparations, en lien avec leurs propriétés physico-chimiques (inflammabilité, pH...) et leurs teneurs en substances actives et en co-formulants, et de déterminer les dangers associés.

L'évaluation des risques prend en compte le danger déterminé pour la préparation et le niveau d'exposition, mesuré lors d'essais ou estimé par des modèles. Pour chacun des usages demandés, trois grandes catégories de risques sont évaluées :

- Les risques pour l'opérateur⁸ ou utilisateur, le travailleur, le passant et les résidents,

⁸ Aux fins du règlement (CE) n° 1107/2009, les définitions suivantes s'appliquent :

- a) on entend par opérateurs les personnes qui participent à des activités en rapport avec l'application d'un produit phytopharmaceutique, telles que le mélange, le chargement, l'application, ou avec le nettoyage et l'entretien d'un équipement contenant un produit phytopharmaceutique. Les opérateurs peuvent être des professionnels ou des amateurs ;
- b) on entend par travailleurs les personnes qui, dans le cadre de leur travail, pénètrent dans une zone ayant préalablement été traitée avec un produit phytopharmaceutique ou manipulent une culture traitée avec un produit phytopharmaceutique ;
- c) on entend par personnes présentes les personnes qui se trouvent fortuitement dans un espace où un produit phytopharmaceutique est ou a été appliqué, ou dans un espace adjacent, à une fin autre que celle de travailler dans l'espace traité ou avec le produit traité ;
- d) les résidents sont des personnes qui habitent, travaillent ou fréquentent une institution à proximité des espaces traités avec des produits phytopharmaceutiques, à une fin autre que celle de travailler dans l'espace traité ou avec les produits traités.

- Les risques chroniques et aigus pour les consommateurs, adultes, bambins (enfants âgés de 13 à 18 mois) et nourrissons, pour des régimes alimentaires différents,
- Les risques pour l'environnement et pour les organismes terrestres et aquatiques.

Dans le cadre de l'examen relatif au renouvellement des AMM, des données issues de différents réseaux de surveillance (présence dans les eaux, toxicovigilance, etc.) sont intégrées dans l'évaluation.

Ces résultats sont ensuite examinés en regard des critères décisionnels (appelés « principes uniformes ») indiqués dans le règlement (UE) n° 546/2011, qui permettent de conclure si les risques évalués sont acceptables ou non.

Par ailleurs au niveau national les produits phytopharmaceutiques pouvant être employés par des utilisateurs non professionnels doivent être conformes au décret n°2010/1755⁹ et aux arrêtés¹⁰ du 30 décembre 2010 relatifs à la cession des produits phytopharmaceutiques à des utilisateurs non professionnels et notamment aux conditions d'emballage des produits phytopharmaceutiques.

3.2.2 Rapport d'expertise collective de l'Inserm

Données épidémiologiques

Le collectif d'experts de l'Inserm a effectué un inventaire et une analyse des études épidémiologiques disponibles de la littérature relatives à plusieurs maladies ou conditions pathologiques en lien possible avec l'exposition aux pesticides : 8 localisations cancéreuses, 3 pathologies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique), troubles cognitifs ou anxiodépresseurs, effets sur la fonction de reproduction (fertilité, grossesse et développement de l'enfant), cancers de l'enfant. Ces pathologies sont celles qui ont été identifiées dans les travaux antérieurs comme potentiellement en lien avec une exposition aux pesticides.

La méthode utilisée pour la recherche bibliographique (mots clés, bases de données, période d'étude, etc.) ainsi que les critères sélectionnés pour juger de la qualité des études épidémiologiques ne sont pas décrits dans le rapport.

Les études d'épidémiologie environnementale et professionnelle comprennent les études de cohorte (prospective ou rétrospective), les études cas-témoins (rétrospectives) et les études transversales. Les études d'épidémiologie analytique ou étiologique (cohortes, études cas-témoins) analysent l'association entre facteurs de risque¹¹ et maladie. La force de l'association entre le facteur et la maladie est mesurée par des estimateurs de risque statistique : risque relatif, odds ratio, ...

Le collectif d'experts de l'Inserm a établi une hiérarchie dans la pertinence des études, plaçant en tête la méta-analyse, puis la revue systématique, l'étude de cohorte et enfin l'étude cas-témoins. Sur la base de cette hiérarchie, un système de cotation sous la forme de croix a été défini pour apprécier la présomption du lien d'association entre l'exposition et la survenue de l'effet sur la santé d'après l'analyse des résultats des études ; pour chaque maladie ou condition pathologique investiguée, cette cotation peut varier en fonction de la qualité, du type et du nombre des études disponibles, ainsi par exemple :

(++) : présomption forte : d'après les résultats d'une méta-analyse, de plusieurs études de cohortes ou d'au moins une étude de cohorte et deux cas-témoins ou de plus de deux études cas-témoins ;

(+) : présomption moyenne : d'après les résultats d'une cohorte ou d'une étude cas-témoins nichée ou de deux études cas-témoins ;

(±) : présomption faible : d'après les résultats d'une étude cas-témoins.

⁹ Décret n°2010-1755 du 30 décembre 2010 relatif à la cession des produits phytopharmaceutiques aux utilisateurs non professionnels et aux conditions de vente et d'emploi de ces produits.

¹⁰ Arrêté du 30 décembre 2010 relatif aux conditions d'emballage des produits phytopharmaceutiques pouvant être employés par des utilisateurs non professionnels et arrêté du 30 décembre 2010 interdisant l'emploi de certains produits phytopharmaceutiques par des utilisateurs non professionnels (JORF du 12 février 2011).

¹¹ Un facteur F est un facteur de risque pour une maladie M si l'exposition au facteur F modifie la probabilité d'apparition de la maladie M.

La connaissance des expositions est un élément clé en épidémiologie environnementale et professionnelle pour éviter les biais de classement (par exemple : sujets classés comme exposés alors qu'ils ne le sont pas). Cependant la caractérisation des expositions et la reconstitution des expositions passées s'avèrent très complexes en raison de nombreux facteurs, notamment :

- La grande hétérogénéité des activités agricoles : le terme « agriculteur » recouvre une multitude de situations professionnelles comme par exemple les grandes cultures, le secteur du maraîchage et cultures sous serre, voire des activités d'élevage associées à l'exploitation agricole qui génèrent d'autres facteurs de risque comme l'exposition à des virus animaux, des allergènes, des moisissures, ... mais aussi le statut d'exploitant ou de salarié de l'agriculteur, la taille de l'exploitation, ... ;
- L'exposition à d'autres substances ou mélanges chimiques comme les fumées de diesel, certains biocides ;
- La diversité et l'évolution des produits dans le temps ;
- L'absence de traçabilité de l'utilisation des produits.

Différentes méthodes (directes et indirectes) ont été développées pour évaluer l'exposition telles que le dosage de marqueurs biologiques, les dosages dans l'environnement, les questionnaires ad hoc, les matrices emploi/culture, l'étude des calendriers professionnels, les données de vente, les données d'occupation des sols, etc. Des comparaisons entre ces différents outils ont été effectuées : ainsi Blair et Zahm¹² (1993) ont comparé l'auto-déclaration de l'utilisation de pesticides par les participants aux informations obtenues chez les distributeurs et ont trouvé une concordance de 59 % seulement pour les herbicides et les insecticides. Ces différents outils peuvent être combinés entre eux mais à ce jour aucun n'a été validé comme méthode de référence pour estimer l'exposition.

Par ailleurs, il convient de rappeler les éléments suivants relatifs à l'interprétation des résultats des études épidémiologiques. La maîtrise des facteurs de confusion est essentielle dans les études épidémiologiques. Un facteur de confusion est une variable qui est statistiquement liée avec le facteur de risque examiné ou l'exposition. Les facteurs de confusion modifient l'estimation de la relation entre l'exposition et la maladie. Ainsi du fait de cette confusion, un lien réel peut être méconnu ou au contraire un lien inexistant dans la réalité peut être suggéré.

Plausibilité biologique : données mécanistiques

L'observation d'une association statistiquement significative entre une exposition et une maladie ne signifie pas nécessairement lien de causalité. Afin de pouvoir démontrer un lien de causalité, un certain nombre de critères doivent être examinés (critères de Hill) tels que :

- Force de l'association (estimateurs de risque et leur intervalle de confiance) ;
- Absence de biais majeur, prise en compte des autres facteurs de risque connus ;
- Relation dose-réponse ;
- Cohérence chronologique ;
- Constance de l'association et reproductibilité des résultats des études ;
- Une modification de l'exposition au facteur de risque induit une modification de l'incidence de la maladie ;
- Plausibilité biologique : cohérence avec les données physiopathologiques, données issues de l'expérimentation.

Une évaluation rigoureuse de la plausibilité biologique s'appuie sur un état des connaissances actualisées, fondées sur des données expérimentales tirées le plus souvent d'une revue de la littérature. Dans le cadre de cette saisine, les données issues des études réalisées pour répondre

¹² BLAIR A, ZAHM HS. Patterns of pesticide use among farmers: implication for epidemiologic research. *Epidemiology*, 1993, 4 : 55-62

aux exigences réglementaires lors de la soumission des dossiers doivent également être prises en compte.

Les publications scientifiques ont généralement pour objet de présenter une démonstration à l'appui ou à l'encontre d'une hypothèse. Elles contiennent un résumé concis du contexte des travaux, des méthodes utilisées, des résultats les plus marquants et de leur interprétation par les auteurs. Des modèles et protocoles expérimentaux originaux peuvent être mis en œuvre. La revue par les pairs atteste de la qualité du travail pour sa cohérence, son originalité ou encore ses apports à l'état des connaissances, sans pour autant procéder à un contrôle systématique d'un ensemble de détails (données brutes, environnement expérimental, ...).

Les études fournies dans le cadre des procédures de mise sur le marché des produits sont conduites selon des protocoles et des méthodes définis dans des lignes directrices et dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire. Pour chaque expérience, l'ensemble des données individuelles (données « brutes ») est annexé au rapport d'étude.

Des études mécanistiques menées *in vitro* et *in vivo* sont essentielles pour apporter des arguments en faveur d'une hypothèse compatible. C'est l'analyse de l'ensemble des données apportées par l'épidémiologie et les études expérimentales, en particulier celles réalisées *in vivo* qui permettent de mieux prendre en compte la biodisponibilité et le métabolisme, qui consolidera *in fine* les résultats.

3.2.3 Revue bibliographique des études épidémiologiques de l'Efsa

L'Efsa a commandité en 2012 une revue exhaustive de toutes les études épidémiologiques publiées entre le 1^{er} janvier 2006 et le 30 septembre 2012, investiguant l'association entre pesticides et survenue de tout effet sur la santé, quel qu'il soit. Les publications rapportant des séries d'intoxications aiguës ou des cas cliniques, les études de biosurveillance sans relation avec les effets de santé ainsi que les études conduites sur animaux ou systèmes cellulaires humains n'ont pas été incluses ; seules les études épidémiologiques traitant d'effets de santé ont été retenues. Une recherche a également été effectuée sur le terme « pesticide » dans la base de « littérature grise » produite en Europe : aucune référence n'a été retrouvée après 2006. Les publications dans lesquelles des données quantitatives permettant de mesurer les associations étaient manquantes ont été exclues.

Les études de cohortes, les études cas-témoins et les études transversales ont été incluses. Chaque étude a été soumise à une évaluation de son éligibilité basée sur une méthode incluant 12 critères tels que type de l'étude, description précise des critères d'inclusion, niveau de précision dans la description de l'exposition, robustesse dans la mesure de l'exposition, ajustement sur les facteurs de confusion, mode de détermination de l'effet sur la santé, taille de l'échantillon, etc. Parmi ces 12 critères, 3 avaient trait au degré de précision dans la description/mesure de l'exposition, ce qui peut expliquer qu'un grand nombre d'études épidémiologiques n'aient pas été retenues.

Un total de 602 publications a été retenu et analysé ; la majorité des études étaient des études cas-témoins (38 %) et des enquêtes transversales (32 %) ; les études de cohorte représentaient 25 % et les études cas-témoins nichées 5 %. Près de la moitié de ces études ont été menées sur le continent américain, et 30 % en Europe. Parmi ces études, 29 % s'intéressaient au cancer, 15 % à la santé de l'enfant, 11 % à la santé reproductive, 11 % aux maladies neurologiques, 6 % à des pathologies endocriniennes, 4 % aux maladies respiratoires, 4 % aux pathologies neuropsychiatriques. Sur cette base bibliographique consolidée, des méta-analyses ont été tentées en ciblant les principaux effets de santé ainsi que les effets identifiés par des méta-analyses valides, publiées après 2006 ; 2 méta-analyses seulement ont pu être conduites sur les leucémies de l'enfant et sur la maladie de Parkinson. Ce rapport est accompagné d'une base de données disponible en ligne¹³.

¹³ <http://www.Efsa.europa.eu/en/supporting/pub/497e.htm>

3.3 Substances actives retenues

Le rapport d'expertise de l'Inserm est structuré autour d'une approche par pathologie ; en effet la très grande majorité des études épidémiologiques s'est intéressée à la survenue de maladies ou de conditions pathologiques dans des populations exposées aux « pesticides » sans distinction, terme générique englobant dans la réalité une grande variété de situations. Cependant certaines études épidémiologiques ont pu mettre en évidence des résultats observés pour des grandes catégories (herbicides, insecticides, fongicides), des familles chimiques (herbicides chlorophénoxy, carbamates, organophosphorés, ...) ou encore plusieurs substances actives spécifiques (cf tableaux en pages 143 à 146 de l'annexe 2 de l'ouvrage « synthèse et recommandations ») ; dans ces tableaux figurent un grand nombre de substances actives interdites en France et en Europe depuis de nombreuses années pour lesquelles la présomption de lien avec la survenue d'effets sur la santé a été cotée moyenne ou forte, associée à une hypothèse mécanistique compatible. Il s'agit essentiellement d'insecticides organochlorés, de carbamates et d'organophosphorés.

La saisine de l'Anses visant des recommandations concernant les AMM, seules les substances actives phytopharmaceutiques pour lesquelles le rapport de l'Inserm relève une présomption de lien¹⁴ avec une ou plusieurs pathologies et qui sont autorisées dans l'Union européenne ont été examinées. Ces substances actives sont les suivantes :

- chlorpyrifos ;
- mancozèbe et manèbe ;
- 2,4-D, MCPA et mécoprop ;
- glyphosate.

Le rapport d'expertise de l'Inserm met cependant en garde le lecteur : « Pour l'ensemble des tableaux, les substances actives mentionnées sont celles qui ont fait l'objet d'études mais ne sont peut-être pas les seules impliquées ».

Ces 7 substances actives ont chacune fait l'objet d'une analyse comparative détaillée à partir des 3 sources de données.

4. ANALYSE PAR SUBSTANCE ACTIVE- CONSEQUENCES SUR LES AMM

4.1 Chlorpyrifos

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe :
 - une présomption moyenne (+) de lien entre exposition au chlorpyrifos et survenue de leucémies chez les applicateurs, d'après les résultats d'une cohorte (Lee et coll., 2004¹⁵), soutenue par une hypothèse mécanistique compatible (++) ;
 - une présomption faible (±) de lien entre exposition au chlorpyrifos et survenue de LNH¹⁶ chez les agriculteurs, d'après les résultats d'une étude cas-témoins (Waddell et coll., 2001¹⁷), soutenue par une hypothèse mécanistique compatible (++).

Le rapport d'expertise de l'Inserm fait état de propriétés génotoxiques, pro-oxydantes et immunotoxiques du chlorpyrifos et d'une présomption de lien entre l'exposition d'applicateurs à cette substance et certaines hémopathies malignes.

¹⁴ Selon la cotation définie par le collectif d'experts.

¹⁵ LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004a, **96** : 1781 - 1789.

¹⁶ LNH : lymphomes non hodgkiniens.

¹⁷ WADDELL BL, ZAHM SH, BARIS D, WEISENBURGER DD, HOLMES F, et coll. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 509-517.

La revue bibliographique de l'Efsa a identifié 26 études investiguant les associations entre exposition générique aux pesticides et les différentes formes de leucémies. Des résultats significatifs ont été retrouvés pour 7 études différentes ; à l'exception de la cohorte AHS (Agricultural Health Study), toutes ces études étaient jugées de qualité médiocre. La méta-analyse a montré un effet poolé non significatif (OR 1.26 ; IC 95 % 0.93-1.17)¹⁸ et présentait une certaine hétérogénéité. Les méta-analyses précédemment publiées par Merhi (2007)¹⁹ et van Maele-Fabry (2008)²⁰ suggéraient une association statistiquement significative, bien que faible, entre exposition professionnelle aux pesticides et hémopathies malignes. Les auteurs soulignaient cependant les limites de ces études, notamment, le manque de données sur les expositions et la définition précise de l'exposition, la prise en compte d'autres facteurs de risque et la définition précise du type de leucémie.

Pour ce qui concerne les lymphomes non hodgkiniens, une grande variété de définitions a été utilisée dans 44 études épidémiologiques dont 21 provenaient de la cohorte AHS (lymphomes non précisé, syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes diffus à grandes cellules, lymphomes folliculaires,...). Cinq de ces études étaient prospectives et 7 investigaient l'association avec des marqueurs biologiques d'exposition (organochlorés). Parmi ces études, aucune substance appartenant comme le chlorpyrifos à la famille des organophosphorés ne ressortait en association.

Il est à noter que les éléments disponibles lors de l'évaluation européenne n'ont pas conduit à proposer un classement pour les propriétés mutagènes ou pour la cancérogénicité. De plus, un paragraphe du document préliminaire pour la réévaluation du chlorpyrifos par l'USEPA²¹ (2011) mentionne que « les résultats de l'étude AHS sur le cancer du poumon et le cancer colo-rectal appellent des investigations complémentaires et que les liens avec les cancers du sein et de la prostate sont faibles et nécessitent une surveillance de la littérature. Il n'existe pas de preuve manifeste à l'appui d'un lien avec les autres types de cancers : pancréas, cerveau, mélanomes, oesophage, rein, tous cancers lympho-hématopoïétiques confondus et LNH, leucémie et myélome multiple ».

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut en outre qu'il existe une présomption moyenne (+) de lien entre exposition *in utero* au chlorpyrifos et troubles du neurodéveloppement d'après les résultats d'une cohorte (Rauh et coll., 2006²²), soutenue par une hypothèse mécanistique compatible (++).

Le rapport d'expertise de l'Inserm estime que des indications de la neurotoxicité potentielle de l'exposition *in utero* aux pesticides, en particulier organophosphorés, se sont accumulées ; ainsi des associations avec l'exposition prénatale au chlorpyrifos ont été observées à l'âge de 3 et 7 ans dans une étude et montrent une diminution du QI global et de la mémoire de travail, l'existence d'une susceptibilité génétique (PON1²³) de la mère ou de l'enfant semblant moduler la force de ces associations. Malgré la réserve émise sur le fait que la plupart des études ont été conduites aux Etats-Unis dans des minorités ethniques ou des populations à faibles revenus soumises à d'autres expositions environnementales et d'autres vulnérabilités qui peuvent interférer avec les associations observées, les experts ont conclu à une présomption moyenne de lien.

La revue bibliographique de l'Efsa aborde la question de l'impact des pesticides sur le neurodéveloppement et mentionne l'existence de 31 études épidémiologiques qui ont évalué l'association entre l'exposition aux pesticides et certains aspects du neurodéveloppement dont les effectifs varient de 25 à 1041 sujets. Dans 27 de ces études, l'exposition a été estimée à l'aide d'un marqueur biologique. Un grand nombre de pesticides étaient étudiés, dont le plus souvent des

¹⁸ OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

¹⁹ MERHI M, RAYNAL H, CAHUZAC E, VINSON F, CRAVEDI JP, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 1209-1226.

²⁰ VAN MAELE-FABRY G, DUHAYON S, MERTENS C, LISON D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2008, **106** : 121-137.

²¹ USEPA Memorandum. Chlorpyrifos: preliminary human health risk assessment for registration review, 30/06/2011.

²² RAUH VA, GARFINKEL R, PERERA FP, ANDREWS HF, HOEPNER L, et coll. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006, **118** : e1845-e1859.

²³ PON1: gène codant pour la paraoxonase 1, enzyme impliquée dans la détoxification de molécules organophosphorées.

organophosphorés, soit individuellement (chlorpyrifos, malathion) soit en tant que groupe. La difficulté de synthétiser ces données est soulignée, en raison de l'hétérogénéité et de la complexité des méthodes utilisées pour évaluer les effets sur le neurodéveloppement (35 méthodes exploratoires comprenant des échelles, scores, questionnaires, tests, ...) qui ne permettent pas la comparaison des études épidémiologiques entre elles.

Le rapport précise qu'aucune méta-analyse n'a été publiée en ce qui concerne ces effets. De plus les résultats épidémiologiques portaient sur des effets discrets et n'étaient pas statistiquement significatifs dans la grande majorité. La conclusion de cette revue bibliographique souligne qu'en raison du grand nombre et de la diversité des études, ces résultats doivent être interprétés avec précaution et que le niveau de preuve est insuffisant pour suggérer une association entre l'exposition aux pesticides et la survenue de troubles du neurodéveloppement.

Sur la base de nouvelles données soumises sur la toxicité du chlorpyrifos-éthyl (étude de l'activité des cholinestérases chez le jeune rat et l'adulte après exposition aiguë ou répétée²⁴), l'Efsa a publié le 22 avril dernier ses conclusions relatives à la réévaluation du risque²⁵ du chlorpyrifos²⁶ qui pourront conduire à l'adoption des nouvelles valeurs de référence, beaucoup plus conservatrices que celles précédemment fixées (divisées par 10), ce qui entraînera une réévaluation de risque pour toutes les préparations à base de chlorpyrifos-éthyl actuellement sur le marché.

Les nouvelles valeurs toxicologiques de référence publiées par l'Efsa sont les suivantes :

- DJA : 0,001 mg/kg p.c.²⁷/j ;
- AOEL : 0,001 mg/kg p.c./j ;
- ARfD : 0,005 mg/kg p.c.

La dose journalière admissible (DJA) du chlorpyrifos-éthyl, fixée lors de son approbation, est de 0,01 mg/kg p.c./j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé, obtenue dans des études de toxicité 2 ans par voie orale chez le rat, la souris et le chien.

Toutefois, la DJA du chlorpyrifos-éthyl, publiée par l'Efsa le 22 avril dernier est de 0,001 mg/kg p.c./j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude comparative d'inhibition des cholinestérases érythrocytaires après administration répétée par voie orale chez le rat.

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL) du chlorpyrifos-éthyl, fixé lors de son approbation, est de 0,01 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans des études de toxicité 90 jours par voie orale chez la souris, le rat et le chien.

Toutefois, l'AOEL du chlorpyrifos-éthyl, publié par l'Efsa le 22 avril dernier est de 0,001 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé, obtenue dans une étude comparative d'inhibition des cholinestérases érythrocytaires après administration répétée par voie orale chez le rat.

La dose de référence aiguë (ARfD) du chlorpyrifos-éthyl, fixée lors de son approbation, est de 0,1 mg/kg p.c./j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans

²⁴ Comparison of Cholinesterase (ChE) inhibition in young adult and preweaning CD Rats after acute and repeated Chlorpyrifos or Chlorpyrifos-Oxon exposures. M. S. Marty, Ph.D., A. K. Andrus, M.S. June 2010. (MRID 48139301). DAS Report No. K-044793-332; DAS Ref. G110. Non publié.

²⁵ EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Conclusion on the peer review of the pesticide human health risk assessment of the active substance chlorpyrifos. EFSA Journal 2014;12(4):3640, 34 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3640 www.efsa.europa.eu/efsajournal.

²⁶ La substance active « chlorpyrifos » existe sous 2 formes, le chlorpyrifos (dérivé éthyl) et le chlorpyrifos-méthyl, tous 2 approuvés dans l'union européenne. Les conclusions de l'Efsa ne portent que sur la forme éthyl et la décision finale de la Commission est en attente. Les données portant sur la forme méthyl sont en cours d'analyse au niveau européen.

²⁷ p.c. : poids corporel.

effet néfaste observé obtenue dans des études de neurotoxicité aiguë et retardée, par voie orale chez le rat.

Toutefois, l'ARfD du chlorpyrifos-éthyl, publiée par l'Efsa le 22 avril dernier est de 0,005 mg/kg p.c./j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude d'inhibition comparative des cholinestérases érythrocytaires après administration unique par voie orale chez le rat.

En ce qui concerne le risque pour les consommateurs, cette réévaluation devrait être conduite dans un cadre européen et sous l'égide de l'Efsa afin d'identifier quels sont les usages qui resteront acceptables en s'appuyant sur les nouvelles valeurs toxicologiques de référence dès lors que la Commission aura rendu sa décision.

Il est à noter que les chlorpyrifos-éthyl et -méthyl apparaissent parmi les substances les plus fréquemment retrouvées dans l'Etude Alimentation Totale 2²⁸. Ainsi, le chlorpyrifos-éthyl est retrouvé dans les fruits, les légumes et les merguez et le chlorpyrifos-méthyl dans les céréales, les fruits, les légumes et les produits à base de blé ou de riz.

Compte tenu des conclusions de l'Efsa et de l'impact attendu de la révision des valeurs toxicologiques de référence du chlorpyrifos sur l'acceptabilité des risques -au sens du règlement (CE) n°1107/2009- pour la santé humaine, il conviendra de procéder à une réévaluation dans les plus brefs délais des préparations contenant le chlorpyrifos, dès confirmation de l'adoption au niveau européen des nouvelles valeurs de référence. Les détenteurs d'AMM devraient à cette fin soumettre les éléments requis.

Il est à noter que l'Anses procède actuellement dans ses avis sur les préparations à base de chlorpyrifos-éthyl à une double évaluation de risque, utilisant les valeurs actuelles et les valeurs publiées par l'Efsa et préconise d'utiliser les nouvelles valeurs sans attendre.

Par ailleurs, il convient de préciser qu'aucune préparation contenant du chlorpyrifos destinée à l'usage amateur n'est actuellement sur le marché en France.

4.2 Mancozèbe

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe :
 - une présomption moyenne (+) de lien entre exposition au mancozèbe/manèbe et survenue de leucémies sur la base d'une étude cas témoins nichée dans une cohorte (cohorte United Farm Workers of America, Mills et coll., 2005²⁹), non soutenue par une hypothèse mécanistique ;
 - une présomption moyenne (+) de lien entre exposition au mancozèbe/manèbe et survenue de mélanome d'après les résultats d'une étude cas témoins nichée dans la cohorte AHS (Dennis et coll., 2010³⁰), non soutenue par une hypothèse mécanistique ;

L'expertise Inserm a fondé ses conclusions en agrégeant les données épidémiologiques et mécanistiques relatives au manèbe à celles du mancozèbe et les données spécifiques au mancozèbe apparaissent lacunaires.

Pour ce qui concerne les hémopathies malignes, certaines études épidémiologiques n'ont pas distingué les carbamates anticholinestérasiques insecticides des dithiocarbamates fongicides, ce qui a conduit à étudier ensemble des substances de profil toxicologique très différents.

²⁸ Etude Alimentation Totale 2 (EAT 2) : étude menée par l'Anses ; www.anses.fr/Documents/PASER2006sa0361Ra1.pdf.

²⁹ MILLS PK, YANG R, RIORDAN D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*. 2005, 16(7) : 823-830.

³⁰ DENNIS LK, LYNCH CF, SANDLER DP, ALAVANJA MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2010, 118 : 812-817.

Pour la présomption de lien entre leucémies et mancozèbe, l'expertise s'appuie sur les résultats d'une étude cas/témoins nichée dans une cohorte et les valeurs de risque de leucémies n'étaient significatives que pour les femmes, ceci sans hypothèse mécanistique compatible.

La revue bibliographique de l'Efsa a identifié 26 études investiguant les associations entre exposition générique aux pesticides et les différentes formes de leucémies. Des résultats significatifs ont été retrouvés pour 7 études différentes ; à l'exception de la cohorte AHS, toutes ces études étaient de qualité médiocre. La méta-analyse a montré un effet poolé non significatif (OR 1.26 ; IC 95 % 0.93-1.17) et présentait une certaine hétérogénéité. Les méta-analyses précédemment publiées par Merhi (2007) et van Maele-Fabry (2008) suggéraient une association statistiquement significative, bien que faible, entre exposition professionnelle aux pesticides et hémopathies malignes. Les auteurs soulignaient cependant les limites de ces études, notamment, le manque de données sur les expositions et la définition précise de l'exposition, la prise en compte d'autres facteurs de risque et la définition précise du type de leucémie. Un lien spécifique avec l'exposition au mancozèbe n'est pas évoqué.

Pour le mélanome, l'expertise de l'Inserm s'appuie sur une étude cas témoins nichée dans la cohorte AHS qui montre une relation dose-effet significative en cas d'utilisation de mancozèbe/manèbe (sans distinction) pendant plus de 63 jours ainsi qu'un excès de risque en cas de co-exposition aux dérivés de l'arsenic. Par ailleurs la revue de l'Efsa indique à l'issue de l'analyse de cette étude que ces résultats n'ont pas été reproduits dans d'autres études. Il n'existe pas d'hypothèse mécanistique compatible.

Il faut enfin signaler la possibilité d'un lien entre la maladie de Parkinson et le mélanome cutané : les traitements de la maladie ou la maladie elle-même entraîneraient un risque de survenue de mélanome multiplié par 4 (Ferreira et coll., 2010³¹ ; Liu et coll., 2011³²).

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe une présomption faible (\pm) de lien entre exposition au mancozèbe/manèbe, **associée au paraquat** et survenue de maladie de Parkinson d'après les résultats d'une étude cas témoins (Costello et coll., 2009³³), soutenue par au moins un mécanisme de toxicité.

De nombreuses études ont mis en évidence un lien générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. Peu d'études ont porté sur des fongicides. Les études menées en population générale en Californie montrent une association avec le manèbe ; le mancozèbe n'est pas explicitement cité. Le collectif d'experts de l'Inserm s'appuie essentiellement sur des données expérimentales et mécanistiques obtenues avec le manèbe ainsi que sur une présomption de lien qualifiée de faible en cas de co-exposition manèbe-paraquat.

Même si le mancozèbe et le manèbe sont 2 fongicides –chimiquement proches- appartenant au groupe des éthylène-bis-dithiocarbamates, ils constituent cependant des substances actives distinctes au plan réglementaire et il est difficile d'interpréter des résultats agrégés d'études épidémiologiques. Il conviendrait de les traiter séparément.

L'évaluation européenne du mancozèbe conclut à l'absence de cancérogénicité et de génotoxicité. Il est à remarquer que l'étude de neurotoxicité du développement conduite avec du mancozèbe a montré l'absence d'effets chez le jeune rat à des doses toxiques pour la mère et à des niveaux de doses tératogènes dans la même espèce. Les malformations relevées dans les études de tératogénicité du projet de rapport d'évaluation européen sont très probablement dues aux propriétés inhibitrices de la fonction thyroïdienne de l'ETU³⁴, l'un des produits de dégradation du

³¹ LIU R, GAO X, LU Y, CHEN H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology* 2011, **76** : 2002-2009.

³² FERREIRA JJ, NEUTEL D, MESTRE T, COELHO M, ROSA MM et coll. Skin cancer and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010, **25** : 139-148.

³³ COSTELLO S, COCKBURN M, BRONSTEIN J, ZHANG X, RITZ B. Parkinson's Disease and Residential Exposure to Maneb and Paraquat From Agricultural Applications in the Central Valley of California. *Am J Epidemiol* 2009, **169** : 919-926.

³⁴ ETU : éthylène thiourée.

mancozèbe. Les parts relatives des effets directs de l'ETU sur le développement embryofœtal et des effets toxiques chez la mère restent à clarifier.

Ces points devront être actualisés lors de la soumission en 2015³⁵ du dossier de demande de renouvellement de l'approbation de la substance active mancozèbe, notamment en ce qui concerne les effets sur le système nerveux central et le potentiel cancérigène, ainsi que les potentiels effets perturbateurs endocriniens (effets antithyroïdiens de l'ETU). Ce dossier³⁶ intégrera une revue récente de la littérature et éventuellement des études complémentaires.

L'Anses recommande de prendre en compte l'ensemble de ces éléments lors de la soumission du dossier de demande de renouvellement de l'approbation programmée en 2015.

En ce qui concerne spécifiquement les utilisateurs non professionnels, il convient dans les délais les plus brefs de s'assurer de la conformité de tous les produits contenant du mancozèbe et autorisés en jardin d'amateur aux décrets et arrêtés du 30 décembre 2010 concernant l'usage des produits phytopharmaceutiques par des utilisateurs non professionnels.

4.3 Manèbe

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe :
 - une présomption moyenne (+) de lien entre exposition au mancozèbe/manèbe et survenue de leucémies sur la base d'une étude cas témoins nichée dans une cohorte (cohorte United Farm Workers of America, Mills et coll., 2005), non soutenue par une hypothèse mécanistique ;
 - une présomption moyenne (+) de lien entre exposition au mancozèbe/manèbe et survenue de mélanome d'après les résultats d'une étude cas témoins nichée dans la cohorte AHS (Dennis et coll., 2008), non soutenue par une hypothèse mécanistique ;

L'expertise Inserm a fondé ses conclusions en agrégeant les données épidémiologiques et mécanistiques relatives au manèbe à celles du mancozèbe et les données spécifiques au manèbe apparaissent lacunaires.

Pour ce qui concerne les hémopathies malignes, certaines études épidémiologiques n'ont pas distingué les carbamates anticholinestérasiques insecticides des dithiocarbamates fongicides, ce qui a conduit à étudier ensemble des substances de profil toxicologique très différents.

Pour la présomption de lien avec les leucémies, le manèbe n'est pas explicitement cité ; l'expertise s'appuie sur les résultats d'une étude cas/témoins nichée dans une cohorte obtenus avec le mancozèbe (valeurs de risque significatives pour les femmes).

La revue bibliographique de l'Efsa a identifié 26 études investiguant les associations entre exposition générique aux pesticides et les différentes formes de leucémies. Des résultats significatifs ont été retrouvés pour 7 études différentes ; à l'exception de la cohorte AHS, toutes ces études étaient de qualité médiocre. La méta-analyse a montré un effet poolé non significatif (OR 1,26 ; IC 95 % 0,93-1,17) et présentait une certaine hétérogénéité. Les méta-analyses précédemment publiées par Merhi (2007) et van Maele-Fabry (2008) suggéraient une association statistiquement significative, bien que faible, entre exposition professionnelle aux pesticides et hémopathies malignes. Les auteurs soulignaient cependant les limites de ces études, notamment, le manque de données sur les expositions et la définition précise de l'exposition, la prise en compte d'autres facteurs de risque et la définition précise du type de leucémie. Un lien spécifique avec le manèbe n'est pas évoqué.

Pour le mélanome, l'expertise de l'Inserm s'appuie sur une étude cas témoins nichée dans la cohorte AHS qui montre une relation dose-effet significative en cas d'utilisation de

³⁵ La date d'expiration de l'approbation de la substance active mancozèbe a été reportée au 31 janvier 2018 par le règlement d'exécution (UE) n° 762/2013 du 07/08/2013 modifiant le règlement d'exécution (UE) n° 540/2011.

³⁶ Règlement d'exécution (UE) N° 844/2012 de la Commission du 18 septembre 2012 établissant les dispositions nécessaires à la mise en œuvre de la procédure de renouvellement des substances actives, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

mancozèbe/manèbe (sans distinction) pendant plus de 63 jours ainsi qu'un excès de risque en cas de co-exposition aux dérivés de l'arsenic. Par ailleurs la revue de l'Efsa indique à l'issue de l'analyse de cette étude que ces résultats n'ont pas été reproduits dans d'autres études. Il n'existe pas d'hypothèse mécanistique compatible.

Il faut enfin signaler la possibilité d'un lien entre la maladie de Parkinson et le mélanome cutané : les traitements de la maladie ou la maladie elle-même entraîneraient un risque de survenue de mélanome multiplié par 4 (Ferreira et coll., 2010³⁷ ; Liu et coll., 2011³⁸)

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe une présomption faible (\pm) de lien entre exposition au mancozèbe/manèbe, **associée au paraquat** et survenue de maladie de Parkinson d'après les résultats d'une étude cas témoins (Costello et coll., 2009), soutenue par au moins un mécanisme de toxicité.

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. Peu d'études ont porté sur des fongicides. L'expertise s'appuie essentiellement sur des données expérimentales obtenues avec le manèbe dans des études *in vitro*, portant principalement sur la perturbation de neuromédiateurs dans des systèmes cellulaires ; cependant l'extrapolation des résultats de ces études à l'animal voire à l'homme s'avère délicate. Au plan épidémiologique, un risque 1,75 fois plus élevé de maladie de Parkinson a été observé en cas de co-exposition manèbe-paraquat, alors qu'il n'existait pas d'association en cas d'exposition à une seule des 2 substances. Ce résultat pourrait être soutenu par une hypothèse mécanistique compatible ; en effet, plusieurs études sur des modèles animaux co-exposés au manèbe et au paraquat ont montré une certaine potentialisation des effets neurotoxiques des 2 substances actives. Ces effets seraient dus à la perturbation du transport des neuromédiateurs et à une augmentation du stress oxydant.

Même si le manèbe et le mancozèbe sont 2 fongicides –chimiquement proches- appartenant au groupe des éthylène-bis-dithiocarbamates, ils constituent cependant des substances actives distinctes au plan réglementaire et il est difficile d'interpréter des résultats agrégés d'études épidémiologiques. Il conviendrait de les traiter séparément.

L'évaluation européenne du manèbe conclut à l'absence de cancérogénicité et de génotoxicité ; cette évaluation sera actualisée en ce qui concerne les effets sur le système nerveux central, le développement et le potentiel cancérigène, ainsi que les potentiels effets perturbateurs endocriniens (effets antithyroïdiens de l'ETU, produit de dégradation du manèbe) lors de la soumission en 2015³⁹ du dossier de demande de renouvellement de l'approbation de la substance active manèbe. Ce dossier intégrera une revue de la littérature et éventuellement des études complémentaires.

L'Anses recommande de prendre en compte l'ensemble de ces éléments lors de la soumission du dossier de demande de renouvellement de l'approbation programmée en 2015.

Par ailleurs, il convient de préciser qu'aucune préparation contenant du manèbe destinée à l'usage amateur n'est actuellement sur le marché en France.

4.4 2,4-D

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe une présomption moyenne (+) de lien entre exposition au 2,4-D et survenue de LNH chez les **agriculteurs**, sur la base d'une étude

³⁷ FERREIRA JJ, NEUTEL D, MESTRE T, COELHO M, ROSA MM et coll. Skin cancer and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010, **25** : 139-148.

³⁸ Liu R, Gao X, Lu Y, Chen H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology* 2011, **76** : 2002-2009.

³⁹ La date d'expiration de l'approbation de la substance active manèbe a été reportée au 31 janvier 2018 par le règlement d'exécution (UE) n° 762/2013 du 07/08/2013 modifiant le règlement d'exécution (UE) n° 540/2011.

cas témoins nichée dans une cohorte (Mills et coll., 2005, cohorte United Farm workers of America⁴⁰).

Dans les études de cohorte menées dans les usines de fabrication du 2,4-D, mécoprop et MCPA, il s'est avéré impossible de distinguer individuellement les substances et celles-ci ont été désignées par le terme générique de « phénoxy herbicides » ou « chlorophénoxy herbicides ».

Les données mécanistiques rapportées dans l'expertise de l'Inserm concernent des études *in vitro*, sur des systèmes cellulaires, portant principalement sur la perturbation de neuromédiateurs ; cependant l'extrapolation des résultats de ces études à l'animal voire à l'homme s'avère délicate. Les experts de l'Inserm concluent qu' « il est impossible d'apporter des arguments en faveur ou non d'une relation de causalité entre l'exposition aux phénoxy herbicides et l'apparition de pathologies hématopoïétiques », en raison notamment de l'absence d'hypothèse mécanistique.

La recherche de l'occurrence « 2,4-D » dans la synthèse bibliographique de l'Efsa retrouve une étude cas-témoins nichée dans la cohorte "United Farm Workers of America" (UFW) ayant montré une association entre le fait de travailler dans des zones à utilisation intensive de 2,4-D et cancer gastrique. Le rapport souligne néanmoins que cette étude a de nombreuses limites : faibles effectifs des cas et des témoins, erreurs de classement des expositions.

Pour ce qui concerne les lymphomes non hodgkiniens, une grande variété de définitions a été utilisée dans 44 études épidémiologiques dont 21 provenaient de la cohorte AHS (lymphomes non précisé, syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes diffus à grandes cellules, lymphomes folliculaires,...). Cinq de ces études étaient prospectives et 7 investigaient l'association avec des marqueurs biologiques d'exposition (organochlorés). Parmi ces études, aucun phénoxy herbicide ne ressortait en association.

Il faut remarquer que le PMRA⁴¹ (Canada) a conclu en 2007 que le 2,4-D ne pouvait pas être classé comme un cancérigène pour l'homme, en raison de la divergence des résultats des études épidémiologiques, de l'existence de facteurs de confusion et du fait que les études mécanistiques menées chez l'animal se sont avérées négatives. La conclusion de l'US EPA⁴² relative au RED⁴³ du 2,4-D en 2012, fondée sur les données épidémiologiques et sur les études de génotoxicité était identique et le 2,4-D a été classé dans la catégorie D « D-Unclassifiable as to human carcinogenicity ».

Les études nouvelles du projet de rapport d'évaluation pour la ré-approbation (DRAR)⁴⁴ permettent de confirmer que la cible du 2,4-D est le rein. Des effets (statistiquement non significatifs) sur la fonction thyroïdienne ayant été observés à la plus forte dose dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération de rat étendue, une discussion sur le potentiel effet perturbateur endocrinien du 2,4-D devra être envisagée après l'établissement des critères de caractérisation des perturbateurs endocriniens au niveau européen, ce que propose l'Etat membre rapporteur. L'Etat membre rapporteur conclut à l'absence de cancérogénicité et de génotoxicité (demande d'un test *in vivo* confirmatoire).

Le classement toxicologique est inchangé sauf pour le potentiel sensibilisant ; sur la base d'une nouvelle étude (LLNA⁴⁵), cette substance active n'est plus considérée comme sensibilisante.

Il faut cependant noter que la branche « toxicité du neurodéveloppement » et « immunotoxicité du développement » de l'étude étendue sur une génération (Marty, 2010⁴⁶) est disponible dans le dossier déposé aux USA et au Canada mais n'a pas été évaluée car ces données ne sont pas

⁴⁰ MILLS PK, YANG R, RIORDAN D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*. 2005, 16(7) : 823-830.

⁴¹ PMRA (Health Canada Pest Management Regulatory Agency) : Agence canadienne compétente pour les pesticides.

⁴² US EPA (US Environmental Protection Agency) : Agence américaine de protection de l'environnement.

⁴³ RED (Re-registration Eligibility Document) : document associé à la décision de ré-enregistrement de la substance active.

⁴⁴ <http://dar.Efsa.europa.eu/dar-web/provision>

⁴⁵ LLNA (Local lymph node assay) : test d'évaluation du pouvoir sensibilisant cutané.

⁴⁶ Marty MS et coll. 2010. 2,4-D: An F1-Extended One Generation Dietary Toxicity Study in CRL:CD (SD) RatsDow Chemical Company 081104 GLP Non publié.

requis systématiquement pour l'évaluation européenne. Bien que le 2,4-D ne soit pas considéré comme neurotoxique selon le règlement CLP⁴⁷, il serait cependant intéressant d'évaluer ces nouvelles données afin de vérifier qu'il n'existe pas de signe d'alerte.

Au vu de l'ensemble des éléments du projet de rapport d'évaluation pour la ré-approbation, l'évaluation reste inchangée et les valeurs de référence sont confirmées ; dans l'attente des critères de la Commission sur les perturbateurs endocriniens, ainsi que des conclusions de l'Efsa sur le dossier de renouvellement de l'approbation du 2,4-D, il n'apparaît pas justifié de modifier les conditions de mise sur le marché des préparations à base de 2,4-D. Cette recommandation concerne les préparations destinées aux usages amateurs et professionnels.

4.5 MCPA

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe une présomption faible (\pm) de lien entre exposition au MCPA et survenue de LNH sur la base de 2 études cas témoins groupées (LNH et leucémies à tricholeucocytes ; Hardell et coll., 2002⁴⁸).

Dans les études de cohorte menées dans les usines de fabrication du 2,4-D, mécoprop et MCPA, il s'est avéré impossible de distinguer individuellement les substances et celles-ci ont été désignées par le terme générique de « phénoxy herbicides » ou « chlorophénoxy herbicides ». De plus dans de nombreuses études épidémiologiques, l'exposition au MCPA n'a pas pu être différenciée de l'exposition au 2,4-D, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions spécifiques à cette substance.

Les données mécanistiques rapportées dans l'expertise de l'Inserm concernent des études *in vitro*, sur des systèmes cellulaires, portant principalement sur la perturbation de neuromédiateurs ; cependant l'extrapolation des résultats de ces études à l'animal voire à l'homme s'avère délicate. Les experts de l'Inserm concluent qu'« il est impossible d'apporter des arguments en faveur ou non d'une relation de causalité entre l'exposition aux phénoxy herbicides et l'apparition de pathologies hématopoïétiques », en raison notamment de l'absence d'hypothèse mécanistique.

La recherche sur le terme « MCPA » dans la synthèse bibliographique de l'Efsa ne retrouve aucune occurrence.

Pour ce qui concerne les lymphomes non hodgkiniens, une grande variété de définitions a été utilisée dans 44 études épidémiologiques dont 21 provenaient de la cohorte AHS (lymphomes non précisés, syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes diffus à grandes cellules, lymphomes folliculaires,...). Cinq de ces études étaient prospectives et 7 investigaient l'association avec des marqueurs biologiques d'exposition (organochlorés). Parmi ces études, aucun phénoxy herbicide ne ressortait en association.

L'évaluation européenne a montré que les cibles principales du MCPA sont le rein et le foie ; des modifications de certains paramètres hématologiques (NFS⁴⁹, hémoglobine, atteinte érythrocytaire, anémie) sont parfois retrouvées à très fortes doses. Le MCPA n'a pas de potentiel génotoxique *in vitro et in vivo*, ni de potentiel cancérigène ou toxique pour la reproduction.

Le rapport d'expertise de l'Inserm mentionne l'apparition de leucémies et la présence d'infiltrats néoplasiques dans le foie dans une étude de 18 mois chez la souris (Takagi, 1990⁵⁰). Cette étude n'a pas été retenue dans l'évaluation européenne car il manquait un certain nombre de données fondamentales telles que les paramètres biochimiques et l'histologie ne portait que sur le foie. En

⁴⁷ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

⁴⁸ HARDELL L, ERIKSSON M, NORDSTROM M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002, **43** : 1043-1049.

⁴⁹ NFS : numération de formule sanguine.

⁵⁰ TAKAGI S. Chronic toxicity of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA) in mice. *Tohoku J Exp Med* 1990, **160** : 97-107.

outre la surincidence des infiltrats néoplasiques et des leucémies n'a été observée qu'à la plus faible dose (40 ppm) et n'a pas été retrouvée aux autres doses.

L'Anses recommande de prendre en compte l'ensemble de ces éléments lors de la soumission, programmée en 2015, du dossier de demande de renouvellement de l'approbation de la substance active⁵¹ en ce qui concerne les préparations destinées aux usages amateurs et professionnels.

4.6 Mécoprop

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe une présomption faible (\pm) de lien entre exposition **professionnelle** au mécoprop et survenue de LNH sur la base d'études cas témoins nichées dans une cohorte (CCSPH Cross Canada Study of pesticides and Health ; Mc Duffie et coll., 2001⁵², 2005⁵³ ; Hohenadel et coll., 2011⁵⁴ ; Pahwa et coll., 2012⁵⁵).

Dans plusieurs études épidémiologiques et notamment les études de cohorte menées dans les usines de fabrication du 2,4-D, mécoprop et MCPA, il s'est avéré impossible de distinguer individuellement les substances et celles-ci ont été désignées par le terme générique de « phénoxy herbicides » ou « chlorophénoxy herbicides ».

Les données mécanistiques rapportées dans l'expertise de l'Inserm concernent des études *in vitro*, sur des systèmes cellulaires, portant principalement sur la perturbation de neuromédiateurs ; cependant l'extrapolation des résultats de ces études à l'animal voire à l'homme s'avère délicate. Les experts de l'Inserm concluent qu'« il est impossible d'apporter des arguments en faveur ou non d'une relation de causalité entre l'exposition aux phénoxy herbicides et l'apparition de pathologies hématopoïétiques », en raison notamment de l'absence d'hypothèse mécanistique.

La recherche sur le terme « mecoprop » ou « MCPP » dans la revue bibliographique de l'Efsa ne retrouve aucune occurrence.

Pour ce qui concerne les lymphomes non hodgkiniens, une grande variété de définitions a été utilisée dans 44 études épidémiologiques dont 21 provenaient de la cohorte AHS (lymphomes non précisés, syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes diffus à grandes cellules, lymphomes folliculaires,...). Cinq de ces études étaient prospectives et 7 investigaient l'association avec des marqueurs biologiques d'exposition (organochlorés). Parmi ces études, aucun phénoxy herbicide ne ressortait en association.

L'évaluation européenne a montré que les cibles principales du mécoprop et du mécoprop-P sont le rein et le foie ; des altérations hématologiques affectant la lignée érythrocytaire (diminution du nombre des hématies, de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine) sont parfois retrouvées à la plus forte dose dans certaines études, chez certaines espèces. Elle conclut à l'absence de potentiel cancérigène du mécoprop.

⁵¹ La date d'expiration de l'approbation de la substance active MCPA a été reportée au 31 octobre 2017 par le règlement d'exécution (UE) n° 762/2013 du 07/08/2013 modifiant le règlement d'exécution (UE) n° 540/2011.

⁵² MCDUFFIE HH, PAHWA P, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ, FINCHAM S, et coll. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1155-1163.

⁵³ MCDUFFIE HH, PAHWA P, ROBSON D, DOSMAN JA, FINCHAM S, et coll. Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and non-Hodgkin's lymphoma. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 806-816.

⁵⁴ HOHENADEL K, HARRIS SA, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ, PAHWA P, et coll. Exposure to multiple pesticides and risk of non-hodgkin lymphoma in men from six Canadian provinces. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 2320-2330.

⁵⁵ PAHWA M, HARRIS SA, HOHENADEL K, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ et coll. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *Int J Cancer* 2012, **131** : 2650-2659.

L'Anses recommande de prendre en compte l'ensemble de ces éléments lors de la soumission, programmée en 2015, du dossier de demande de renouvellement de l'approbation de la substance active⁵⁶ en ce qui concerne les préparations destinées aux usages amateurs et professionnels.

4.7 Glyphosate

- ✓ Le rapport d'expertise de l'Inserm conclut qu'il existe :
 - une présomption moyenne (+) de lien entre exposition au glyphosate et survenue de LNH chez les **agriculteurs** sur la base de plusieurs études cas témoins, dont certaines ont été poolées (tous types de lymphomes : Eriksson et coll., 2008⁵⁷ ; Hardell et coll., 2002⁵⁸) ;
 - une présomption faible (±) de lien entre exposition **professionnelle** au glyphosate et survenue de morts fœtales sur la base des résultats de l'étude de cohorte rétrospective d'Arbuckle (1998⁵⁹, 2001⁶⁰).

Le glyphosate est en cours de réévaluation au niveau européen : le projet de rapport d'évaluation pour la ré-approbation (DRAR)⁶¹ préparé par l'Etat membre rapporteur (Allemagne) a été rendu disponible pour revue par les pairs à l'ensemble des Etats membres le 22 janvier 2014. L'état membre rapporteur a procédé à une ré-évaluation systématique de toutes les études de toxicité et d'absorption et distribution dans l'organisme, de métabolisme et d'élimination prises en compte dans la précédente évaluation selon les standards de qualité actuels (tests conduits selon les lignes directrices de l'OCDE, chaque fois que disponibles) ; il a également évalué plus de 150 études qui n'avaient pas été évaluées au niveau européen lors de la première soumission (glyphosate et certaines préparations). Seules les études de toxicité considérées comme acceptables ou au minimum comme complémentaires selon les standards actuels ont été retenues pour l'évaluation de risque. Enfin, il a effectué une revue exhaustive de la littérature : plus de 900 publications scientifiques parues entre 2000 et 2013 ainsi que toutes les informations disponibles sur le glyphosate et certaines de ses préparations ont été analysées. Toutes les publications ont fait l'objet d'une évaluation en termes de qualité, pertinence et robustesse ; elles n'ont été utilisées pour l'évaluation de risque que lorsque ces critères étaient remplis.

Dans le DRAR le profil toxicologique du glyphosate a été ré-analysé : l'absence de potentiel génotoxique, cancérigène ou reprotoxique est confirmé. Il est proposé de ne pas fixer d'ARfD ; en revanche il est proposé de modifier la DJA et l'AOEL établies en 2002 et :

- D'établir la DJA et l'AOEL sur la base du NOAEL de 50 mg/kg p.c./j retenu dans l'étude de tératogénicité conduite chez le lapin, espèce animale la plus sensible
 - o En appliquant un facteur de sécurité de 100 pour la DJA soit : 0,5 mg/kg p.c./j (DJA en vigueur 0,3 mg/kg p.c./j) ; la DJA du glyphosate est également applicable à son métabolite l'AMPA ;
 - o En appliquant un facteur de sécurité de 100 et une correction de 20 % pour tenir compte de la faible absorption par voie orale du glyphosate, l'AOEL proposé est 0,1 mg/kg p.c./j (AOEL en vigueur : 0,2 mg/kg p.c./j)

⁵⁶ La date d'expiration de l'approbation de la substance active mécoprop a été reportée au 31 octobre 2017 par le règlement (UE) n° 823/2012 du 14/09/2012 portant dérogation au règlement d'exécution (UE) n° 540/2011.

⁵⁷ ERIKSSON M, HARDELL L, CARLBERG M, AKERMAN M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer* 2008, **123** : 1657-1663.

⁵⁸ HARDELL L, ERIKSSON M, NORDSTROM M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002, **43** : 1043-1049.

⁵⁹ ARBUCKLE TE, SEVER LE. Pesticide exposures and fetal death : a review of the epidemiologic literature. *Crit Rev Toxicol* 1998, **28** : 229-270.

⁶⁰ ARBUCKLE TE, LIN Z, MERY LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 851-857.

⁶¹ <http://dar.Efsa.europa.eu/dar-web/consultation>

Pour les LNH, il faut noter que dans le DRAR, l'Etat membre rapporteur a évalué les 2 études cas-témoins (Hardell et Eriksson, 1999⁶² ; Hardell et coll., 2002) et ne les a pas retenues en raison de nombreuses limites : expositions multiples et mal documentées, faible nombre de sujets rapportant une exposition à des substances précises, biais de mémoire, sources indirectes d'information sur l'utilisation des produits (entretien avec des proches pour 43 % des sujets), facteurs de confusion non contrôlés étant donné le petit nombre de sujets exposés.

Pour ce qui concerne les morts fœtales, il faut également noter que l'Etat membre rapporteur a évalué les mêmes études que les experts de l'Inserm et en a souligné les limites, d'autant plus qu'aucune hypothèse mécanistique ne peut être avancée. En effet, le glyphosate a été investigué de façon exhaustive dans des études de toxicité pour la reproduction ou à la recherche de propriétés de perturbateurs endocriniens tant in vivo qu'in vitro, études qui se toutes révélées négatives. En revanche, les études de reproduction et développement menées sur certaines préparations de glyphosate contenant le surfactant POE-talloawamine ont montré une toxicité plus importante chez les femelles gestantes et les foetus (retards d'ossification, malformations squelettiques) que celle du glyphosate.

L'Etat membre rapporteur ne propose pas de modification du classement européen du glyphosate. Par ailleurs, il estime qu'il existe suffisamment de données pour conclure que la toxicité des préparations à base de glyphosate est plus importante que celle de la substance active. La différence serait due à certains co-formulants qui en augmenteraient la toxicité, dont des tensio-actifs de type POE tallow amines.

Afin de pouvoir conduire une évaluation de risque exhaustive des préparations à base de glyphosate contenant des POE tallow amines et assurer une protection suffisante des opérateurs, travailleurs, passants, résidents et consommateurs, des valeurs de référence ont été établies pour la substance de n° CAS 61791-26-2 qui a été considérée comme particulièrement toxique :

- AOEL, ADI et ARfD 0,1 mg/kg p.c. (/j)
- AOEL par voie respiratoire 0,0166 mg/kg p.c./j

Il existe des divergences notables d'appréciation entre le rapport de l'Inserm et le projet de rapport d'évaluation pour la ré-approbation (DRAR) (les 2 évaluations portant sur le même jeu de références épidémiologiques et mécanistiques). Les experts de l'Inserm considèrent qu'il existe un lien de présomption faible pour l'augmentation des morts fœtales et un lien de présomption moyenne pour les LNH retrouvés dans les études épidémiologiques. Le rapport conclut cependant à l'absence d'hypothèse mécanistique compatible.

Il est à noter que la proposition de nouvel AOEL est issue de l'évaluation de l'état membre rapporteur et n'a pas encore été discutée au niveau européen. Elle est donc susceptible d'évoluer et l'AOEL en vigueur reste applicable.

Compte tenu des éléments disponibles sur la substance et de son profil toxicologique (classement uniquement pour des effets très irritants sur les yeux), il est proposé de se fonder sur la réévaluation des 322 produits⁶³ à base de glyphosate autorisés en France qui sera conduite après la ré-approbation de la substance active, dont l'évaluation européenne sera finalisée fin 2014. Comme le suggère l'Etat membre rapporteur, une attention particulière sera alors portée à la toxicité de certains co-formulants entrant dans ces préparations. L'Anses recommande de s'assurer auprès des metteurs en marché que la substitution du co-formulant de n° CAS 61791-26-2 a été effectuée.

Dans le cas d'un refus de renouvellement de l'approbation, les produits à base de glyphosate seraient retirés du marché.

⁶² HARDELL L, ERIKSSON M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999, **85** : 1353-1360.

⁶³ En date du 07/05/2014.

5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Les résultats des deux revues bibliographiques menées, l'une par le collectif d'experts de l'Inserm, l'autre par le panel d'experts de l'Efsa, à partir du même corpus de données publiées, présentent quelques différences d'interprétation. Elles peuvent s'expliquer par le fait que l'analyse de l'Efsa se fonde sur les publications qui ont pu satisfaire à des critères relatifs au mode ou au degré de précision dans la description/mesure de l'exposition. La méthode d'inventaire et de sélection des publications n'a pas été explicitée dans le rapport d'expertise de l'Inserm. Par ailleurs, la comparaison des références mentionnées dans le rapport de l'Inserm avec celles analysées par les institutions chargées de l'évaluation des risques (UE, Santé Canada, US EPA) fait apparaître certaines divergences pour plusieurs substances actives. Il est dès lors difficile de conclure définitivement. L'analyse critique de l'ensemble de la littérature scientifique qui est demandée dans le cadre de l'évaluation et la réévaluation des substances actives pourra probablement permettre de clarifier les raisons de ces écarts d'interprétation.

Il faut cependant signaler que la très grande majorité des substances identifiées par le rapport de l'Inserm comme ayant une présomption de lien moyenne ou forte avec la survenue d'effets sur la santé concerne des substances aujourd'hui interdites.

Par ailleurs, le panel de l'Efsa « Plant Protection Products and their residues » (PPR Panel) a été saisi récemment, suite à la publication des résultats de la revue bibliographique de l'Efsa, pour la préparation d'un avis scientifique investiguant, à partir des données de toxicologie expérimentale, le lien potentiel entre « pesticides » et maladie de Parkinson ainsi que leucémie de l'enfant.

Parmi les sept substances actives identifiées par le rapport d'expertise de l'Inserm, pour cinq d'entre elles pour lesquelles la présomption de lien est identifiée comme faible dans l'expertise (cas du 2,4 D, MCPA, mécoprop, mancozèbe/manèbe), les évaluations préalablement réalisées ne sont pas considérées comme remises en question par de nouvelles données. Pour ces substances actives, l'évaluation européenne liée au processus de ré-approbation est soit en cours (2,4-D), soit programmée avec la soumission de dossiers en 2014 (mécoprop) ou 2015 (mancozèbe, manèbe, MCPA). L'Anses recommande de prendre en compte l'ensemble des éléments disponibles lors de la soumission du dossier de demande de renouvellement de l'approbation, notamment les éléments relatifs au potentiel perturbateur endocrinien dès lors que les critères auront été définis par la Commission européenne.

Néanmoins, pour les produits pouvant être employés par des utilisateurs non professionnels et contenant du **mancozèbe**, il convient dans les délais les plus brefs de s'assurer de la conformité aux décret et arrêtés du 30 décembre 2010 interdisant l'emploi de certains produits phytopharmaceutiques par des utilisateurs non professionnels et relatif aux conditions d'emballage des produits phytopharmaceutiques.

En ce qui concerne le **chlorpyrifos**, compte tenu de la publication des conclusions par l'Efsa et de l'impact attendu de la révision des valeurs toxicologiques de référence sur l'acceptabilité des risques -au sens du règlement (CE) n°1107/2009- pour la santé humaine, il conviendra de procéder à une réévaluation des préparations contenant cette substance, dès confirmation de l'adoption au niveau européen de nouvelles valeurs de référence. A cette fin les détenteurs d'AMM devront soumettre les éléments requis.

En ce qui concerne le risque pour les consommateurs, cette réévaluation devra être conduite dans un cadre européen et sous l'égide de l'Efsa afin d'identifier quels seraient les usages qui resteraient acceptables en s'appuyant sur les nouvelles valeurs toxicologiques de référence.

Ces recommandations ne portent que sur le chlorpyrifos-éthyl, des données sont en cours d'analyse au niveau européen pour la forme méthyl. A l'issue de cette évaluation, et dans le cas où les valeurs de référence seraient revues à la baisse pour le chlorpyrifos-méthyl, il conviendra d'adopter la même démarche que celle recommandée pour le chlorpyrifos.

Enfin il est à noter qu'il n'existe actuellement aucune préparation contenant du chlorpyrifos destinée à l'usage amateur.

En ce qui concerne le **glyphosate**, compte tenu des éléments disponibles sur la substance et de son profil toxicologique (classement uniquement pour des effets très irritants sur les yeux), il est proposé de se fonder sur la réévaluation de tous les produits à base de glyphosate qui serait conduite après la ré-approbation de la substance active, dont l'évaluation européenne sera finalisée fin 2014. Une attention particulière devra être portée à la toxicité de certains co-formulants susceptibles d'être présents dans ces préparations.

Il faut noter qu'il est prévu que les préparations soient revues dans un délai d'un an après renouvellement de l'approbation des substances ou bien retirées du marché dans le cas d'une non approbation.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Expertise collective Inserm ; épidémiologie ; pesticides ; chlorpyrifos ; mancozèbe ; manèbe ; 2,4-D ; MCPA ; mécoprop ; glyphosate