



Evaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil

Mars 2005

Coordination scientifique

Nathalie ARNICH - Afssa-DERNS

Paulina CERVANTÉS - Afsse

Sophie GALLOTTI - Afssa-DERNS

Marie-Hélène LOULERGUE - Afssa-DERNS

Cécilia SOLAL - Afsse

Sommaire

Liste des abréviations	6
Introduction	7
Contexte réglementaire	9
1 Qu'est-ce que le fipronil ?	9
2 Contexte réglementaire de l'évaluation du fipronil pour des usages phytosanitaires	9
3 Mesures de restriction des usages phytosanitaires en France	9
4 Contexte réglementaire pour les phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs	11
5 Contexte réglementaire pour la mise sur le marché des produits biocides	11
6 Contexte réglementaire pour la mise sur le marché des médicaments vétérinaires à usage anti-parasitaire externe	12
Question 1 : Quelles sont les sources et les voies d'exposition de l'homme au fipronil ?	13
1 Les sources d'exposition	13
1.1 Produits phytosanitaires à usage agricole	13
1.2 Produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs	13
1.3 Biocides à usage professionnel	14
1.4 Biocides destinés aux particuliers	15
1.5 Usages vétérinaires	16
2 Les voies d'exposition	17
3 Conclusion	18
Question 2 : Quels sont les points de la toxicité du fipronil à considérer au regard du risque pour l'homme ?	19
1 Le fipronil, ses métabolites et produits de dégradation	19
2 Métabolisme : devenir du fipronil chez l'animal de laboratoire et l'animal de rente ; métabolites majeurs	20
2.1 Etude du métabolisme du fipronil chez le rat	20
2.2 Etude du métabolisme du fipronil chez le chien et le chat	21
2.3 Etude du métabolisme du fipronil chez la chèvre en lactation	22
2.4 Etude du métabolisme du fipronil chez la poule pondeuse	22
3 Données toxicologiques	23
3.1 Toxicité aiguë	23
3.2 Toxicité subaiguë, subchronique et chronique	23
3.3 Neurotoxicité	24
3.4 Génotoxicité et mutagénicité	25
3.5 Cancérogénicité	26
3.6 Reprotoxicité et embryotoxicité	28
3.7 Valeurs toxicologiques de référence : (Dose Journalière Admissible (DJA) et Dose de référence aiguë (ARfD)	29
4. Questions toxicologiques discutées par le groupe de travail	29
4.1 Impact du fipronil sur la fonction thyroïdienne	29
4.2 Impact du fipronil sur le système endocrinien (autre que la thyroïde)	31
4.3 Impact du fipronil au travers des récepteurs GABA	32
Références bibliographiques pour la question 2	33
Question 3 : Comment sont dosés le fipronil, ses métabolites et ses produits de dégradation ?	34
1 Limite de quantification de la méthode	34
2 Evolution des méthodes	34
3 Assurance qualité	34

Question 4 : Comment sont déterminés les niveaux de résidus de fipronil dans l'alimentation ?	35
1 Définition et principes pour la détermination d'une LMR	35
2 Détermination des niveaux de résidus de fipronil dans les denrées végétales	36
2.1 Etudes de métabolisme avec la molécule radiomarquée	36
2.2 Etudes de résidus en plein champ	37
2.3 Cultures de rotation	37
2.4 Conclusion sur les denrées végétales	37
3 Détermination des niveaux de résidus de fipronil dans les denrées animales	38
3.1 Etudes de métabolisme animal avec la molécule radiomarquée	38
3.2 Etudes d'alimentation chez l'animal	38
3.3 Conclusion sur les denrées animales	39
4 Cas particulier de l'alimentation infantile	39
5 Détermination de la valeur guide dans l'eau de boisson	40
Question 5 : Quel est le niveau d'exposition de l'homme au fipronil par la voie alimentaire et par l'eau ?	41
1 Introduction	41
2 Données de contamination des denrées alimentaires par le fipronil	42
2.1 Aliments	42
2.2 Eau	43
3 Données de consommation	44
4 Estimation de l'exposition alimentaire théorique au fipronil	46
4.1 Introduction	46
4.2 Exposition théorique des adultes	46
4.3 Exposition théorique des nourrissons et enfants en bas-âge	49
4.4 Conclusion	52
Question 6 : Quel est le niveau d'exposition professionnelle au fipronil ?	54
1 Evaluation de la dose interne chez les travailleurs des usines de production et des stations de semences	54
2 Exposition externe des applicateurs	55
2.1 Applications sur les cultures	55
2.2 Exposition des professionnels de la désinsectisation	56
Question 7 : Quel est le niveau d'exposition de l'homme lié à l'utilisation de médicaments vétérinaires à base de fipronil ?	57
1 Evaluation du risque sanitaire par type de population	57
1.1 Identification et caractérisation du danger	57
1.2 Evaluation de l'exposition	58
1.3 Caractérisation du risque	60
1.4 Cas particulier des toiletteurs américains	61
2 Conclusion	62
Question 8 : Quel est le niveau d'exposition de l'homme lié à l'utilisation de produits phytosanitaires destinés aux jardins amateurs et de produits biocides à base de fipronil ?	63
1 Introduction	63
2 Matériels et méthodes	63
2.1 Matériels	63
2.2 Méthodes	64
3 Evaluation des expositions en conditions normales d'utilisation et caractérisation des risques	65
4 Evaluation de l'exposition accidentelle	67
5 Conclusion	69
Question 9 : Quelles sont les données de toxicovigilance humaine et de pharmacovigilance vétérinaire ?	70
1 Données de toxicovigilance humaine	70
1.1 Introduction	70
1.2 Matériel et méthodes	70

1.3	Résultats	73
1.4	Synthèse des données disponibles	79
1.5	Discussion et conclusions	80
2	Données de pharmacovigilance vétérinaire	81
2.1	Période d'étude	82
2.2	Nombre de cas	82
2.3	Modalités d'utilisation	82
2.4	Evaluation des cas	82
2.5	Bilan des déclarations reçues pour les chats	82
2.6	Bilan des déclarations reçues pour les chiens	83
2.7	Bilan des déclarations reçues pour les lapins	84
2.8	Bilan des déclarations reçues pour les autres espèces	84
2.9	Conclusion	85
Synthèse et conclusion du groupe de travail : Quel risque une exposition au fipronil pourrait-elle entraîner pour l'homme ?		
		86
1	Sources, voies d'exposition et populations concernées	86
2	Identification et évaluation du danger du fipronil	87
2.1	Examen des données de l'expérimentation sur l'animal	87
2.2	Données de pharmacovigilance vétérinaire	89
2.3	Données de toxicovigilance humaine	89
3	Quel est le niveau d'exposition alimentaire au fipronil	90
3.1	Estimation des niveaux de résidus dans les denrées alimentaires	90
3.2	Les estimations de l'exposition alimentaire au fipronil	91
4	Quel est le niveau d'exposition professionnelle au fipronil	92
4.1	Evaluation de la dose interne chez les travailleurs en usines de production et stations de traitement de semences	92
4.2	Evaluation de l'exposition externe des applicateurs	93
5	Quel est le niveau d'exposition aux médicaments vétérinaires ?	93
6	Quel est le niveau d'exposition aux produits phytosanitaires destinés aux jardins amateurs et aux produits biocides ?	94
7	Commentaire général et conclusion	94
Annexe 1 : Saisine		
		97
Annexe 2 : Groupe de travail "Fipronil"		
		99
Annexe 3 : Liste des documents de travail		
		102
Annexe 4 : Evaluation de l'exposition et du risque pour le consommateur lors de l'utilisation des produits biocides et phytosanitaires portant la mention "emploi autorisé dans les jardins"		
		103
Annexe 5 : Considération sur l'utilisation des modèles intégrés ou multimedia d'exposition		
		126
Annexe 6 : Tableaux récapitulatifs des données de toxicovigilance humaine liés aux intoxications au fipronil		
		128

Abréviations

Afssa	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
Afsse	Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale
AJE	Apport Journalier Estimé
AJMT	Apport Journalier Maximum Théorique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
APE	Anti-Parasitaire Externe (médicament vétérinaire)
ARfD	Dose de Référence Aiguë (en anglais, ARfD : Acute reference Dose)
BPA	Bonnes Pratiques Agricoles
CAP-TV	Centre AntiPoison et de ToxicoVigilance
Cires	Cellules Interrégionales d'Epidémiologie
CL50	Concentration Létale 50 : Concentration qui tue 50 % des animaux traités
CMR	Substances Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique
DJA	Dose Journalière Admissible
DL50	Dose Létale 50 :
DMENO	Dose Minimale avec un Effet Nocif Observé (en anglais, LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level)
DSE	Dose Sans Effet observé (en anglais, NOEL : No Observed Effect Level)
DSENO	Dose Sans Effet Nocif Observé (en anglais, NOAEL : No Observed Adverse Effect Level)
EXP60720	Régent 800WG (préparation phytosanitaire à base de fipronil)
EXP61840	Appât à 0,5 % (préparation phytosanitaire à base de fipronil)
EXP80415	Régent TS (préparation phytosanitaire à base de fipronil)
Fiproles	Fipronil + métabolites (voir question 2)
GC/MS	Analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une analyse en spectrométrie de masse
InVS	Institut de Veille Sanitaire
JMPR	Joint Meeting Pesticides Residues (Comité d'experts international placé auprès du Codex)
LC/MS/MS	Analyse par chromatographie liquide couplée à une double analyse en spectrométrie de masse
LD ou LOD	Limite de Détection
LMR	Limite Maximale de Résidus
LQ ou LOQ	Limite de Quantification
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NAEO	Niveau Acceptable d'Exposition pour l'Opérateur (en anglais AOEL : Admissible Operator Exposure Level)
p.c.	poids corporel
ppb	partie par billion
ppm	partie par million
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (médicament vétérinaire)
STMTR	Médiane des résidus obtenus dans un essai contrôlé en champ (en anglais : Supervised Trials Median Residue)

Introduction

Les ministres en charge de l'agriculture, de la santé, de la consommation et de l'environnement ont conjointement saisi l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (Afsse) afin d'examiner les incertitudes scientifiques soulevées par certains experts en matière d'évaluation du risque pour la santé humaine pouvant résulter des expositions au fipronil (copie de la saisine en annexe 2) :

- dans le cadre du programme communautaire de ré-évaluation des substances actives à usage phytosanitaire, la France en tant que pays rapporteur pour le fipronil, a émis des réserves, dans son projet de rapport transmis aux autorités européennes en février 2004, pour inscrire cette substance à l'Annexe I (Liste des substances actives dont l'incorporation est autorisée dans les produits phytopharmaceutiques) de la Directive 91/414/CEE en raison de son impact potentiel sur l'environnement. Les effets potentiels du fipronil sur l'environnement, la faune et la flore ne sont pas examinés dans le présent rapport¹, la saisine ne portant que sur la santé de l'homme ;
- par ailleurs, un rapport d'expert rédigé, dans le cadre d'une instruction judiciaire en cours sur les effets du Regent TS (préparation phytosanitaire à base de fipronil), a conclu à "des effets possibles chez l'homme à court terme par inhalation et à long terme par ingestion (dépassements possibles de la Dose Journalière Admissible)".

Sur la base de cette saisine, les deux Agences ont identifié 10 questions concernant :

- 1 les sources et voies d'exposition de l'homme au fipronil ;
- 2 les aspects de la toxicité du fipronil devant être examinés au regard du risque pour l'homme ;
- 3 les méthodes de dosage du fipronil, de ses métabolites et de ses produits de dégradation ;
- 4 la détermination des niveaux de résidus de fipronil dans l'alimentation ;
- 5 le niveau d'exposition de l'homme au fipronil par la voie alimentaire et par l'eau de boisson ;
- 6 les expositions professionnelles au fipronil ;
- 7 le niveau d'exposition de l'homme lié à l'utilisation de produits vétérinaires à base de fipronil ;
- 8 le niveau d'exposition de l'homme lié à l'utilisation de produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs et de produits biocides à base de fipronil ;
- 9 les données de toxicovigilance humaine et de pharmacovigilance vétérinaire ;
- 10 le risque pour l'homme d'une exposition au fipronil.

Un groupe de travail a été créé, composé de membres des comités d'experts spécialisés des deux Agences et d'experts extérieurs (toxicologues, écotoxicologues, physiologistes, environnementalistes, analystes, vétérinaires, médecins cliniciens, épidémiologistes, ...), rassemblant des compétences dans les divers domaines scientifiques qui devaient être examinés. La liste des membres du groupe de travail est rapportée à l'annexe 2.

¹ A la suite de mortalités d'abeilles constatées par les apiculteurs dans leurs ruchers, une enquête multifactorielle prospective a été mise en place en 2002 par l'Afssa-Laboratoire de Sophia-Antipolis (en liaison avec la DGAL). Cette enquête doit se terminer fin 2005. Les derniers résultats disponibles dans le cadre de cette enquête sont évoqués dans la conclusion de ce rapport.

La démarche retenue pour cette évaluation a été la suivante :

- Examen critique des études et rapports d'évaluation disponibles en vue d'identifier des points devant faire l'objet d'une analyse approfondie ou nécessitant des clarifications
- Examen des données disponibles concernant l'exposition liée à l'usage de médicaments vétérinaires contenant du fipronil, utilisés pour le traitement des animaux de compagnie.
- Collecte de toutes les données utiles pour estimer l'exposition et les risques, notamment :
 - les effets indésirables rapportés chez l'homme en rapport avec les divers usages du fipronil en milieu professionnel et non professionnel (recueil de données auprès des Centres Antipoison et de toxicovigilance, de pharmacovigilance vétérinaire, de la Mutualité Sociale Agricole et de divers secteurs professionnels concernés) ;
 - le recensement des usages non agricoles de cette substance.
- Mise en place d'auditions de professionnels et de scientifiques susceptibles d'apporter des éléments d'éclairage pour affiner l'évaluation.
- Ouverture d'une consultation publique sur internet du 20 juillet au 30 septembre 2004 pour recueillir des observations relatives aux différents usages du fipronil, notamment les utilisations domestiques (usages "biocides") (annexe 2).

Le groupe de travail a procédé de la manière suivante.

Les différentes questions identifiées ont été soumises aux experts en fonction de leur domaine de compétence et chaque question a été traitée indépendamment par au moins deux experts. Chaque expert a rédigé un rapport personnel, dont les conclusions ont été présentées et discutées lors des séances plénières du groupe de travail. Cette méthode de travail a permis d'assurer la pluralité des points de vue et d'identifier les points nécessitant un examen plus approfondi. Pour ces points, des informations complémentaires (rapports originaux des études ayant servi à la rédaction du rapport de la Commission des toxiques en agriculture, publications scientifiques, etc.) ont été recherchées et analysées par le groupe de travail.

Le groupe de travail a également procédé à l'audition de représentants des sociétés productrices de la substance active, de spécialités phytosanitaires ou de biocides destinés aux professionnels et au grand public, ainsi que d'un membre spécialisé de la Commission des toxiques en agriculture pour mieux appréhender la méthode d'évaluation des résidus dans les plantes et la procédure de fixation des limites maximales de résidus dans les denrées végétales et animales.

En complément, une analyse "transversale" du rapport soumis à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (monographie) par la Commission des toxiques en agriculture et de toute publication pertinente a été effectuée pour tout aspect nécessitant une synthèse pluri-disciplinaire comme par exemple : effet "perturbateur endocrinien".

Tout au long de l'expertise, le secrétariat Afssa-Afsse du groupe de travail a fourni aux experts les documents nécessaires à leur évaluation. Les départements compétents de l'Afssa et de l'Afsse, ainsi que l'ANMV, ont été sollicités pour mettre en œuvre des modèles permettant d'estimer l'exposition de différentes populations. Le groupe de travail s'est réuni 7 fois en session plénière ; le secrétariat scientifique s'est aussi réuni plusieurs fois avec la présidente du groupe de travail entre les sessions plénières. Au cours de la phase de rédaction, il a été demandé à tous les experts de lire l'intégralité des versions successives du rapport.

1 Qu'est-ce que le fipronil

Le fipronil est une substance chimique autorisée depuis 1994 et utilisée pour lutter contre des insectes (ravageurs des cultures, puces des animaux familiers, fourmis, termites, ...). Elle entre dans la composition de diverses préparations utilisées en agriculture ou en jardins-amateurs, de certains médicaments vétérinaires ou de certains biocides à usage domestique ou professionnel.

2 Contexte réglementaire de l'évaluation du fipronil pour des usages phytosanitaires

La directive 91/414/CEE² définit les dispositions d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques qui doivent assurer un niveau élevé de protection de l'homme et de l'environnement et éviter ainsi que de tels produits, dont l'objectif est d'améliorer la production végétale, puissent porter préjudice à la santé humaine et animale, à la qualité des eaux souterraines et d'une façon générale à l'environnement et aux écosystèmes. Cette procédure a programmé la ré-évaluation progressive de toutes les substances actives phytosanitaires déjà autorisées à la date de sa mise en application.

Dans le cadre de cette procédure européenne, chaque substance fait l'objet d'un rapport rédigé selon une procédure standardisée par un ou deux pays (rapporteur et co-rapporteur) en vue de l'examen ultérieur par l'ensemble des Etats Membres ; dans ce cadre, la France, en tant que pays rapporteur, a procédé à la ré-évaluation du fipronil. Le rapport d'évaluation, préparé par la Commission d'étude de la toxicité des produits antiparasitaires à usage agricole et des produits assimilés (Commission des toxiques en agriculture), a été transmis début 2004 pour examen à l'Autorité européenne de sécurité alimentaire.

Au plan international, les risques du fipronil pour la santé humaine et animale ont été évalués en 1994³ puis en 1997 et 2000 par la FAO/OMS⁴ qui a fixé la dose journalière admissible (DJA) sur la base de l'ensemble des études toxicologiques disponibles à chacune de ces dates. En 2001⁵, le JMPR a procédé à la ré-évaluation des risques liés à la présence de résidus de fipronil et de ses métabolites dans les denrées alimentaires végétales et animales et fixé des limites maximales de résidus (LMR) pour le fipronil et ses métabolites dans diverses denrées.

3 Mesures de restriction des usages phytosanitaires en France

En se fondant sur le rapport de la Commission des toxiques en agriculture qui fait état de "l'insuffisance d'informations permettant de caractériser notamment le comportement du fipronil dans l'environnement et ses conséquences sur la faune sauvage", le ministre en charge de l'agriculture a adopté diverses mesures à l'encontre de plusieurs préparations à usage agricole contenant du fipronil.

L'avis diffusé aux fabricants, distributeurs et utilisateurs de produits antiparasitaires, indiquait qu'en vertu d'une décision en date du 24 février 2004, il était procédé :

- *"au retrait des autorisations provisoires de vente pour tous leurs usages des produits Regent TS et Regent 5 GR ;*
- *à la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous leurs usages jusqu'à ce que la décision communautaire relative à l'inscription de la substance active fipronil intervienne des produits Schuss, Jumper, Metis, Texas, Zoom.*

² <http://www.agriculture.gouv.fr> Comité National de Sécurité Sanitaire 15 octobre 2001. [FICHIER PDF](#)

³ <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr09.htm>,

⁴ http://www.who.int/pcs/jmpr/what_is_jmpr.html.

⁵ 2001 : Joint Meeting of the FAO panel of experts on Pesticide Residues in food and the environment (JMPR) report : http://www.fao.org/ag/agp/agpp/pesticid/jmpr/pm_jmpr.htm.

Les semences traitées avec les produits Regent TS, Jumper, Metis, Texas, Zoom, pour tous leurs usages, bénéficient d'un délai d'écoulement à la distribution et à l'utilisation des stocks pour les semis de printemps jusqu'au 31 mai 2004."

Le tableau 1 récapitule les spécialités à base de fipronil qui sont ou ont été homologuées en France pour des usages agricoles avant 2003.

Tableau 1 : Spécialités à base de fipronil qui sont ou ont été homologuées en France pour des usages agricoles

Nom Produit	Formulation	Composition	Date et N° Homologation	Usages	Statut
BLITZ	Granulés (GR)	Fipronil 0.03 g/kg	06/08/2001 9800377	Traitements généraux - Traitement du sol - fourmis Manioc	
JUMPER (= Zoom)	Suspension concentrée pour traitement de semences (FS)	Fipronil 125 g/L + Guazatine acétate 200 g/L + Triticonazole 12.5 g/L	02/04/1998 9700274	Céréales – blé – seigle – triticales	Suspension des AMM jusqu'à décision CE avec autorisation d'écoulement des stocks jusqu'au 31 mai 2004 (décision du 24 février 2004)
ZOOM (= Jumper)	FS	Fipronil 125 g/L + Guazatine acétate 200 g/L + Triticonazole 12.5 g/L	02/04/1998 9800090	Céréales – blé – seigle – triticales	Suspension des AMM jusqu'à décision CE avec autorisation d'écoulement des stocks jusqu'au 31 mai 2004 (décision du 24 février 2004)
REGENT 5 GR	Micro-granule (MG)	Fipronil 0.5 %	01/06/1995 9400088	Bananes	Retrait des APV (Décision du 24 février 2004)
REGENT TS	FS	Fipronil 500 g/L	01/12/1995 9400087	Maïs – riz – tournesol	Retrait des APV avec autorisation d'écoulement des stocks jusqu'au 31 mai 2004 (Décision du 24 février 2004)
SCHUSS	Granulés dispersables dans l'eau (WG)	Fipronil 800 g/kg	01/10/1999 9700302	Betteraves - tournesol	Suspension des AMM jusqu'à décision UE (décision du 24 février 2004)
TEXAS (= Metis)	FS	Fipronil 250 g/L	02/04/1998 9800089	Céréales	Suspension des AMM jusqu'à décision CE avec autorisation d'écoulement des stocks jusqu'au 31 mai 2004 (décision du 24 février 2004)
METIS (= Texas)	FS	Fipronil 250 g/L	02/04/1998 9700518	Céréales	Suspension des AMM jusqu'à décision CE avec autorisation d'écoulement des stocks jusqu'au 31 mai 2004 (décision du 24 février 2004)
CARDINAL	Granulés	Fipronil 1,4 % Aldicarbe 8,6 %	9600202	Betteraves	Maintien de l'AMM jusqu'au 31 décembre 2007 (Décision CE du 18 mars 2003)
TRIDENT	Suspension aqueuse	Fipronil 2 % Aldicarbe 6,2 %	9600517	Maïs - Tournesol	Retrait des AMM avec autorisation d'écoulement des stocks jusqu'au 30 juin 2004 (Décision CE du 18 mars 2003)

APV : Autorisation provisoire de vente ; AMM : Autorisation de mise sur le marché ; CE : Commission européenne

4 Contexte réglementaire pour les produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs

Les produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs (grand public) sont soumis à une réglementation particulière qui impose l'étiquetage "*emploi autorisé dans les jardins*" dont la prescription doit figurer dans l'autorisation de mise sur le marché⁶. La mention "*emploi autorisé dans les jardins*", qui est mise en place depuis 1996, est attribuée sur proposition du groupe "classement et étiquetage" de la Commission des toxiques en agriculture.

5 Contexte réglementaire pour la mise sur le marché des produits biocides

Il existe une grande variété de produits biocides incluant des désinfectants ménagers, des insecticides, des produits de traitement du bois, des eaux et des peintures marines antisalissures. Destinés à détruire, à repousser ou à rendre inefficaces les organismes nuisibles, les biocides sont de fait des produits actifs susceptibles d'entraîner des effets nuisibles sur l'homme, l'animal ou l'environnement.

La directive communautaire 98/8/CEE introduit une procédure d'autorisation de mise sur le marché des produits biocides, dans le but d'harmoniser la réglementation des Etats membres de l'Union européenne, jusqu'alors inégale, et garantir un haut niveau de protection de l'homme et de l'environnement. En France, la réglementation nationale préexistante est limitée à quelques produits. La directive 98/8/CEE a été transposée en droit français en partie par l'ordonnance du 11 avril 2001, qui correspond aux articles L 522-1 à L 522-18 du Code de l'Environnement, puis par le décret n° 2004-187 du 26 février 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des produits biocides.

L'autorisation de mise sur le marché des biocides au niveau national, ainsi que l'inscription des substances au niveau communautaire, nécessitent une évaluation de leurs dangers, de leurs risques et de leur efficacité. Cette évaluation est réalisée à partir de dossiers, présentés par les pétitionnaires, en conformité avec les exigences de la directive 98/8/CE.

Le Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable, en tant qu'autorité compétente chargée de la mise en application de cette réglementation, a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (Afsse) la coordination de l'évaluation des dossiers déposés par les pétitionnaires.

Pour les matières actives "biocides existants", c'est à dire déjà sur le marché au 14 mai 2000, une phase transitoire est prévue à l'article 16 de la directive et déclinée au travers de deux règlements : le règlement (CE) N°1896/2000 du 7 septembre 2000 qui concerne l'identification de ces substances et le règlement (CE) N°2032/2003 du 4 novembre 2003 qui dresse la liste de ces substances et établit le calendrier d'examen par les Etats membres des substances notifiées.

Cette réglementation s'applique aux biocides destinés à un usage professionnel ou à un usage grand public. La France en tant que pays rapporteur procédera à l'évaluation du fipronil pour son usage biocide-insecticide dont le dépôt du dossier par le pétitionnaire est prévu entre novembre 2005 et avril 2006 conformément au règlement (CE) N°2032/2003.

⁶ Arrêté du 6 octobre 2004 relatif aux conditions d'autorisation et d'utilisation de la mention "*emploi autorisé dans les jardins*" pour les produits phytopharmaceutiques (Journal Officiel du 27 novembre 2004). Les autorisations de mise sur le marché français des produits phytopharmaceutiques à usage agricole ou destinés aux jardiniers amateurs sont disponibles sur le catalogue e-phy (<http://www.agriculture.gouv.fr/alim/prot/e-phy.html>).

6 Contexte réglementaire pour la mise sur le marché des médicaments vétérinaires à usage anti-parasitaire externe

Les médicaments vétérinaires à base de fipronil sont des spécialités destinées au traitement anti-parasitaire externe des chiens et des chats.

Le Code de la Santé Publique et la Directive 2001/82/CE définissent le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments vétérinaires ainsi que les données devant figurer dans les dossiers soumis par le demandeur. Il s'agit notamment de s'assurer de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament afin de garantir la protection de la santé publique, de la santé animale et de l'environnement. En terme de sécurité, le dossier soumis doit traiter de *"l'éventuelle toxicité du médicament et de ses effets néfastes ou indésirables dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique ; des dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament, par exemple au moment de l'administration à l'animal ; des risques éventuels auxquels l'emploi du médicament expose l'environnement"*.

Question 1 : Quelles sont les sources et les voies d'exposition de l'homme au fipronil?

1 Les sources d'exposition

1.1 Produits phytosanitaires à usage agricole

Plusieurs spécialités⁷ à base de fipronil ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et d'utilisation sur le territoire français (homologation) pour le traitement du maïs, du tournesol, du sorgho, de la betterave, du riz et des bananiers.

Le tableau 1 (cf contexte réglementaire) rassemble les différentes spécialités autorisées, leur concentration en fipronil, leur numéro d'homologation et leurs usages.

Deux modes d'utilisation (ou formulations⁸) sont préconisés : utilisation d'appâts granulés déposés dans le sillon des cultures avant les opérations de semis (Schuss, Regent 5GR), utilisation de semences préalablement enrobées avec la substance active à l'aide de suspensions concentrées (Jumper, Zoom, Texas/Métis et Regent TS).

La quantité totale de fipronil commercialisée au travers des spécialités à usage agricole en France de 1998 à 2004 a été de 286,115 tonnes, avec un pic en 2001 correspondant à 60,794 tonnes de fipronil. Les spécialités à usage agricole les plus utilisées sont le Texas/Métis et le Regent TS destinés à l'enrobage de semis.

1.2 Produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs

Les produits phytosanitaires à base de fipronil destinés aux jardiniers amateurs sont commercialisés sous les marques KB ou Fertiligène. Quatre produits sont actuellement homologués, trois produits pour la lutte contre les fourmis (Afourmi F, Afourmi SG et Formicide tube F) et un produit destiné au traitement des courtilières (Sovicortil F).

Quatre produits supplémentaires le Formilex F, le Formilex FM, l'Afourmi FM et le Formilex tube F bénéficient également d'une homologation mais ne sont pas commercialisés en France.

Les produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs comportent une concentration en fipronil variant de 0,02 à 0,05 g pour 100 g de produit. Ils se présentent sous différentes formes galéniques : appâts (Afourmi F) ou gel (Formicide tube F), granulés à dissoudre dans l'eau (Afourmi SG) ou à épandre directement sur le sol (Sovicortil F).

Le tableau 1.1 présente les informations sur la dénomination des produits, la quantité de fipronil, la formulation, le numéro d'homologation, le conditionnement et l'usage préconisé.

Tableau 1.1 : Produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs

Nom du produit	Taux de fipronil (%)	Formulation	N° d'homologation	Présentation et contenance	Usage
Afourmi F	0,05	Gel appât prêt à l'emploi	9700364	Boîtes appât de 10 g	Anti-fourmis
Afourmi SG	0,02	Granulés à dissoudre dans l'eau	9900344	Boîtes de 400 et 500 g (sachets individuels de 100 g)	Anti-fourmis

⁷ Spécialité (ou préparation) : produit formulé de composition définie, autorisé à la vente sous un nom de marque.

⁸ Formulation : mise en forme d'une matière active pour faciliter son emploi, optimiser l'efficacité biologique, réduire les risques.

Nom du produit	Taux de fipronil (%)	Formulation	N° d'homologation	Présentation et contenance	Usage
Formicide tube F	0,05	Gel appât prêt à l'emploi	9900407	Tubes de 10 à 15 g	Anti-fourmis
Sovicortil F	0,05	Granulés à déposer	9900352	Boîte de 500 g	Anti-courtilières
Formilex F *	0,05	-	2000133	-	Anti-fourmis
Formilex FM *	0,05	-	2000132	-	Anti-fourmis
Afourmi FM *	0,05	Gel appât prêt à l'emploi	9700366	Boîtes appât de 10 g	Anti-fourmis
Formilex tube F *	0,05	-	2000134	-	Anti-fourmis
* Produits homologués mais non commercialisés en France.					

Les quantités de fipronil commercialisées en France au travers des produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs représentent un total de 68,24 kg de fipronil entre 2001 et 2003 avec un maximum de 31,42 kg en 2003. Les quantités de fipronil vendues au travers de ces produits sont donc très inférieures à celles vendues au travers des produits à usage agricole.

1.3 Biocides à usage professionnel

Les produits biocides à usage professionnel contenant du fipronil sont utilisés pour la lutte contre les termites (Termidor®) et contre les blattes (Goliath®).

Les produits biocides à usage professionnel anti-blattes sont inscrits en tant que produits phytosanitaires et disposent donc d'une homologation. En revanche, les formulations anti-termites mises sur le marché en 1995 en tant que produits biocides n'ont pas fait l'objet d'une procédure d'autorisation. Par conséquent, ces produits n'ont pas de numéro d'homologation. Les différentes spécialités sont rassemblées dans le tableau 1.2.

Tableau 1.2 : Produits biocides à usage professionnel

Nom du produit	Taux de fipronil	Présentation et contenance	Formulation	N° d'homologation	Usage
Goliath Gel	0,05 %	Cartouche de 35 g	Appât sur grains	9700113	Anti-blattes
Goliath Boite appâts *	0,05 %	Boîte appât de 3 g	Appât sur grains	9700112	Anti-blattes
Goliath Gold **	0,03 %	-	Poudre utilisée sans dilution	2020203	Anti-blattes
Termidor SC	90 g/L	Carton contenant 12x200 mL	Suspension concentrée	-	Anti-termites
Termidor 25 EC	25 g/L	-	Suspension concentrée	-	Anti-termites
Termidor 80 WG ***	800 g/kg	-	Granulés	-	Anti-termites
* : la commercialisation de Goliath Boites Appâts a cessé en 2001. ** : le Goliath Gold n'a jamais été commercialisé. *** : le Termidor 80 WG a été commercialisé de 1995 à 2001.					

La spécialité Goliath Gel, seule préparation anti-blattes à être commercialisée aujourd'hui en France, est un gel prêt à l'emploi contenant 0,05% de fipronil, utilisé dans les logements collectifs, la restauration et l'industrie agro-alimentaire. Ce produit biocide est déposé à des endroits stratégiques (passage des blattes) à l'aide d'un pistolet doseur. Le dépôt est de 1 à 3 gouttes de 0,03 g par m². La commercialisation de Goliath Boîtes appâts a cessé en 2001 et Goliath Gold n'a jamais été commercialisé.

La gamme de produits Termidor® est composée de trois produits biocides préconisés pour le traitement des termites. Ils sont utilisés pour le traitement préventif du sol avant construction et/ou pour le traitement curatif des sols et des murs. Le produit est appliqué sous forme liquide par arrosage du sol à l'aide d'une lance ou par injection sous pression dans les murs.

La spécialité Termidor 80 WG (granulés à diluer) destinée au traitement préventif des sols avant construction, commercialisée en France depuis 1995, a été remplacée par la spécialité Termidor SC, liquide prêt à l'emploi, certifiée par le Centre Technique du Bois et de l'Ameublement (CTBA) depuis 2001.

La spécialité Termidor 25 EC se présente aussi sous forme liquide prête à l'emploi mais à une concentration plus faible que le produit Termidor SC.

La quantité totale de fipronil commercialisée en France au travers des produits biocides à usage professionnel en 2000-2001 était comprise entre 1 et 2 tonnes par an alors qu'en 2002-2003, elle n'a pas dépassé 0,5 tonne.

1.4 Biocides destinés aux particuliers

Les produits biocides à base de fipronil destinés aux particuliers sont listés dans le tableau 1.3. Il s'agit de spécialités distribuées sous les marques KB et Fertiligène. Ces produits biocides à usage domestique sont destinés à lutter contre les cafards, les blattes, les fourmis, les guêpes et les frelons.

Les produits biocides destinés à un usage domestique se présentent sous différentes formulations :

- Boîtes d'appâts anti-cafards (Cafanet Gel et Cafanet boîtes appâts) qui sont des pièges prêts à l'emploi contenant 0,05 % de fipronil à placer dans les endroits chauds, humides et obscurs des habitations.
- Liquide anti-fourmis prêt à l'emploi (anti-fourmis PAL) contenant 0,05 g/L de fipronil à pulvériser directement sur les insectes, leurs lieux de passage et de regroupement (balcons, terrasse, encadrement de porte...).
- Poudre (anti-fourmis poudrage et arrosage) contenant 0,02 % de fipronil à épandre sur le sol ou à diluer dans l'eau avant un arrosage sur le nid des fourmis.
- Bombes aérosol destinées à lutter contre les guêpes et frelons contenant de 0,08 à 0,25 g/L de fipronil dans un gaz propulseur permettant une pulvérisation à distance. Elles peuvent être utilisées en intérieur et en extérieur (aérosol Guêpes Frelons) ou exclusivement en extérieur (aérosol Spécial Nids de guêpes frelons).

Tableau 1.3 : Produits biocides à base de fipronil destinés aux particuliers en France

Nom du produit	Taux de fipronil	Formulation	N° d'homologation	Présentation et contenance	Usage
Cafanet gel	0,05 %	Appât sur grains	9700111	Boîte piège de (4x1,5 g)	Anti-cafards et blattes
Cafanet boîtes appâts	0,05 %	Appât sur grains	9700110	Boîte piège de (4x3 g)	Anti-cafards et blattes
Anti fourmis PAL	0,05 g/L	Liquide	-	750 ml	Anti-fourmis
Anti fourmis poudrage et arrosage	0,02 %	Poudre à épandre ou diluer	-	Boîte de 400 à 500 g	Anti-fourmis
Aérosol Guêpes Frelons	0,08 g/L	Aérosol	-	Bombe de 400 ml	Anti-guêpes et frelons
Spécial Nids de guêpes frelons AE	0,25 g/L	Aérosol	-	Bombe de 500 ml	Anti-guêpes et frelons

La vente des produits biocides destinés aux particuliers a régulièrement augmenté depuis l'an 2000. En 2003, la quantité totale de fipronil vendue au travers de ces produits s'élève à environ 30 kg.

1.5 Usages vétérinaires

Les médicaments vétérinaires à base de fipronil sont uniquement destinés aux chiens et aux chats et sont préconisés pour traiter ou prévenir des infestations par les puces, les tiques et les poux broyeurs. Les différentes spécialités vétérinaires à usage anti-parasitaire externe sont présentées dans le tableau 1.4.

Ces anti-parasitaires sont commercialisés sous deux formes galéniques, une forme à pulvériser (Frontline® Spray), et une forme concentrée pour application cutanée (Frontline® Spot-on (fipronil seul) et Frontline® Combo Spot-on (fipronil + S-méthoprène).

Les préparations Frontline® Spot-on et Frontline® Combo Spot-on se présentent sous la forme de pipettes. La pipette doit être complètement vidée directement sur la peau de l'animal en écartant les poils, de préférence, à la base du cou entre les épaules pour éviter le léchage. Les préparations en sprays se présentent sous la forme de flacon muni d'un pulvérisateur mécanique délivrant 0,5 ml par pulvérisation pour les flacons 100 ml ou 1,5 ml pour les flacons 250 et 500 ml. Le produit doit être pulvérisé sur toute la surface du corps, en maintenant le flacon à une distance d'environ 10-20 cm. La solution est appliquée à rebrousse-poil, en prenant soin de couvrir la totalité de l'animal, afin de mouiller uniformément le pelage. Le produit doit pénétrer jusqu'à la peau qu'il faut laisser sécher sans l'essuyer.

Tableau 1.4 : Spécialités vétérinaires à base de fipronil

(Indication : parasites sensibles aux fipronil ; traitement des infestations par les poux broyeur ; traitement et/ou prévention des infestations par les puces et/ou les tiques)

Nom du médicament et posologie	Date d'AMM	Procédure	Administration et durée de protection	Présentation
Frontline Combo Spot-on chat (10 g fipronil/100 ml ; 10 (5 kg) à 100 (0,5 kg) mg/kg)	23/01/03	RM	Voie locale externe ; 1 pipette Durée de protection : 2 semaines pour les tiques et 4 semaines pour les puces	3 et 6 pipettes de 0,5 ml
Frontline Combo Spot-on chien S (10 g fipronil/100 ml ; 2 à 10 kg ; 6,7 à 33,5 mg/kg)	23/01/03	RM	Voie locale externe ; 1 pipette Durée de protection : 1 mois pour les tiques et 2 mois pour les puces	3 et 6 pipettes de 0,67 ml
Frontline Combo Spot-on chien M (10 g fipronil/100 ml ; 10 à 20 kg ; 6,7 à 13,4 mg/kg)	23/01/03	RM		3 et 6 pipettes de 1,34 ml
Frontline Combo Spot-on chien L (10 g fipronil/100 ml ; 20 à 40 kg ; 6,7 à 13,4 mg/kg)	23/01/03	RM		3 et 6 pipettes de 2,68 ml
Frontline Combo Spot-on chien XL (10 g fipronil/100 ml ; 40 à 60 kg ; 6,7 à 13,4 mg/kg)	23/01/03	RM		3 et 6 pipettes de 4,02 ml
Frontline Spot on chat (10 g fipronil / 100 ml ; 10 (5 kg) à 100 (0,5 kg) mg/kg)	16/02/96	Nationale	Voie locale externe ; 1 pipette Durée de protection : 2 semaines pour les tiques et 4 semaines pour les puces	3 et 6 pipettes de 0,5 ml
Frontline Spot on chien S (10 g fipronil/100 ml ; 2 à 10 kg ; 6,7 à 33,5 mg/kg)	12/11/96	Nationale	Voie locale externe ; 1 pipette Durée de protection : 1 mois pour les tiques et 2 mois pour les puces	3 et 6 pipettes de 0,67 ml
Frontline Spot on chien M (10 g fipronil/100 ml ; 10 à 20 kg ; 6,7 à 13,4 mg/kg)	12/11/96	Nationale		3 et 6 pipettes de 1,34 ml
Frontline Spot on chien L (10 g fipronil/100 ml ; 20 à 40 kg ; 6,7 à 13,4 mg/kg)	12/11/96	Nationale		3 et 6 pipettes de 2,68 ml
Frontline Spot-on chien XL (10 g fipronil/100 ml ; 40 à 60 kg ; 6,7 à 13,4 mg/kg)	20/06/01	Nationale		3 et 6 pipettes de 4,02 ml
Frontline Spray pompe 0,5 ml (0,25 g fipronil/100 ml ; 7,5 à 15 mg/kg)	24/05/94	Nationale	Voie locale externe par pulvérisation Durée de protection :	Flacon spray de 100 ml
Frontline Spray pompe 1,5 ml (0,25 g fipronil/100 ml ; 7,5 à 15 mg/kg)	24/05/94	Nationale	chien : 60 à 90 jours pour les puces et 30 jours pour les tiques ; chat : 40 jours pour les puces	Flacon spray de 250 et 500 ml

RM : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

La quantité de fipronil mise sur le marché français au travers des spécialités Frontline en 2004 est de 2 310 kg :

- sous la forme de Spot-on (Spot-on et Combo) : 12,8 millions de doses correspondant à 1 572 kg de fipronil
- sous la forme de Spray : 295 000 litres correspondant à 738 kg de fipronil.

2 Les voies d'exposition

L'homme peut être exposé au fipronil par voie respiratoire, cutanée et orale dont l'importance respective varie selon le type de formulation, les propriétés physico-chimiques, le transfert à travers la chaîne trophique et les modalités d'application.

Voie orale

La population générale peut être exposée au fipronil par voie alimentaire au travers de la consommation de denrées végétales et animales susceptibles de contenir des résidus de fipronil ou de ses métabolites et au travers de l'eau de boisson.

Le contact involontaire "main-bouche" à l'occasion de l'application d'un produit ou d'un mésusage peut également être en cause pour tous les produits à base de fipronil : les produits phytosanitaires à usage agricole, les produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs, les médicaments vétérinaires ou les biocides, qu'ils soient à usage professionnel ou domestique.

Voie aérienne

L'exposition humaine au fipronil par voie aérienne résulte principalement de la présence de poussières ou de fines gouttelettes véhiculant la substance active dans l'air. En effet, l'inhalation de vapeurs de fipronil est peu probable compte tenu de la faible capacité de volatilisation de cette molécule (pression de vapeur de $3 \cdot 10^{-7}$ Pa à 25°C et constante de Henry $2,3 \cdot 10^{-7}$ m³/mol).

Ainsi, l'exposition au fipronil par inhalation pendant des durées significatives concerne principalement la population professionnelle affectée à la production du fipronil, à l'enrobage de semences, à la formulation des produits, mais aussi la population utilisatrice de semences enrobées (agriculteurs). En revanche, la population générale n'est exposée que pendant des durées très brèves à l'occasion de l'utilisation de produits biocides ou/et de médicaments vétérinaires, en particulier de produits conditionnés sous forme de spray.

Dans le contexte professionnel, l'exposition par inhalation est significativement réduite par le port de masques et le respect des consignes d'hygiène et sécurité, affichées sur les emballages.

Voie cutanée

L'exposition des professionnels par contact cutané peut survenir lors de l'enrobage de semences ou de l'utilisation ou la préparation des solutions concentrées de biocides à base de fipronil. De même que pour l'inhalation, l'exposition peut être réduite par l'usage d'équipement de travail approprié.

L'exposition au fipronil de la population générale par contact cutané résulte principalement d'incidents pouvant survenir lors de l'utilisation des produits phytosanitaires, biocides ou médicaments vétérinaires mais aussi par contact avec des animaux traités avec les antiparasitaires à base de fipronil.

Les projections oculaires accidentelles constituent une voie d'exposition possible lors d'un arrosage ou de l'application d'un spray ou d'un aérosol.

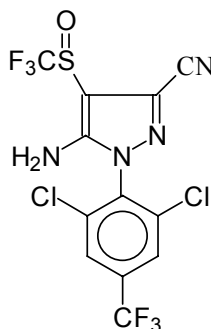
3 Conclusion

Les sources potentielles d'exposition au fipronil pour l'homme sont multiples et peuvent être regroupées en trois types : produits phytosanitaires, biocides et médicaments vétérinaires. La diversité du conditionnement des produits (liquide, gel, poudre, granulés solubles, aérosol) à usage professionnel ou domestique ainsi que leurs modalités d'application (enfouissement dans le sol, dépôt direct d'un gel, dépôt par arrosage, utilisation d'un spray ou d'un aérosol) expliquent la multiplicité des voies d'exposition humaine au fipronil (orale, cutanée et inhalation). L'exposition par voie orale apparaît prépondérante pour la population générale au regard des autres voies, l'inhalation et la voie cutanée concernant plus particulièrement les professionnels. L'estimation du niveau d'exposition professionnelle et de la population générale aux différentes sources est décrite dans les chapitres suivants.

Question 2 : Quels sont les points de la toxicité du fipronil à considérer au regard du risque pour l'homme ?

1 Le fipronil, ses métabolites et produits de dégradation

Le fipronil ($C_{12}H_4Cl_2F_6N_4O$) de poids moléculaire 437,15 g/mol est un insecticide de la famille des phénylpyrazoles. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche.



Son point de fusion est de 203 °C. Sa densité à 20 °C est de 1,480-1,629. Sa tension de vapeur mesurée à 25 °C est de $2 \cdot 10^{-6}$ Pa.m³/mol. Il est faiblement soluble dans l'eau (3,78 mg/L). Le log P_{ow} compris entre 3,5 et 4 indique une plus grande affinité pour les lipides.

De nombreux métabolites et produits de dégradation biotique et abiotique ont été identifiés. Le tableau 2.1 récapitule les métabolites et produits de dégradation majeurs du fipronil.

Tableau 2.1 : le fipronil et ses métabolites et produits de dégradation biotique et abiotique

Code	Nom chimique	Observé
Fipronil (MB 46030)	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylsulfinylpyrazole	animaux, végétaux
MB 45950 (sulfide)	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylthiopyrazole	animaux, végétaux, sol
MB 45897	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)pyrazole	animaux, végétaux
MB 46136 (sulfone)	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylsulfonylpyrazole	animaux, végétaux, sol
Fipronil-desulfinyl (MB 46513)	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylpyrazole	en laboratoire par photolyse dans sol, sur pelage des animaux traités par médicament vétérinaire
MB 46400	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)pyrazole-4-carboxylic acid	en laboratoire par hydrolyse du MB 46513, animaux
MB 46126		en laboratoire par hydrolyse du MB 45950
RPA 106889	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)pyrazole-3,4-dicarboxylic acid	animaux
RPA 104615	5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)pyrazole-4-sulfonic acid	en laboratoire par photolyse dans eau et sol, végétaux
RPA 105320	5-amino-3-carbamoyl-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylsulfonylpyrazole	végétaux, sol
RPA 105048	5-amino-3-carbamoyl-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylpyrazole	en laboratoire par hydrolyse du MB 46513, animaux, végétaux
RPA 200761	5-amino-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylsulfinylpyrazole-3-carboxylic acid	animaux, végétaux
RPA 200766 (amide)	5-amino-3-carbamoyl-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylsulfinylpyrazole	animaux, végétaux, sol

2 Métabolisme : devenir du fipronil chez l'animal de laboratoire et l'animal de rente ; métabolites majeurs

L'étude du devenir d'une substance chez l'animal a pour objet la caractérisation de son absorption (orale, respiratoire, cutanée), de sa distribution dans les différents organes, de sa bio-transformation sous l'action d'enzymes et de son excrétion. Dans le cas du fipronil, des études ont été réalisées chez le rat, la chèvre et la poule. Des études métaboliques ont également été réalisées chez le chien et le chat (source ANMV) à partir d'application du produit par voie topique.

2.1 Etude du métabolisme du fipronil chez le rat

Deux études de métabolisme ont été réalisées chez le rat. Dans la première, du fipronil radiomarké (marquage au ^{14}C uniformément réparti dans le cycle aromatique) a été administré par gavage unique, à 2 lots de rats (mâles et femelles) aux doses de 4 et 150 mg/kg p.c.. Un 3^{ème} lot a préalablement reçu de façon quotidienne pendant 14 jours du fipronil non radiomarké (4 mg/kg p.c.) avant de recevoir la dose unique de ^{14}C -fipronil (4 mg/kg p.c.). Les animaux ont été placés en chambre à métabolisme durant 7 jours avant sacrifice. Pour la seconde étude, le ^{14}C -fipronil a été administré par gavage unique à 2 lots de rats (mâles et femelles) aux doses de 4 et 40 mg/kg. Cependant, aucune étude d'administration répétée de fipronil radiomarké n'est rapportée, ce qui ne permet pas d'évaluer la bioaccumulation du produit et de ses métabolites.

Le bilan métabolique très satisfaisant (plus de 97,5% de la dose administrée a été récupérée en une semaine) montre une élimination lente de la radioactivité. Près de 46% de la radioactivité est encore retenue dans l'animal au moment du sacrifice pour ce qui concerne la faible dose (4 mg/kg p.c.). Dans ce même lot, environ 50% de la dose est excrétée dans les fèces, alors que l'excrétion urinaire ne dépasse pas 6%. Aucune différence n'apparaît entre mâle et femelle.

Quelle que soit la dose, c'est principalement dans la graisse que le fipronil ou ses métabolites sont retenus. Dans une moindre mesure, on retrouve des résidus dans les surrénales, le pancréas, la thyroïde et les ovaires.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés de façon sommaire, sur la base des niveaux sanguins de radioactivité. Ils indiquent une absorption rapide à faible dose (T_{max} entre 5 et 6 h pour la dose de 4 mg/kg) mais relativement lente à dose plus élevée ($T_{\text{max}} > 33\text{h}$ pour 40 mg/kg). La demi-vie plasmatique, calculée à partir de la faible dose est d'environ 175 h. Il n'y a pas de différence marquée de toxicocinétique selon le sexe des animaux.

La collecte de la bile chez des rats ayant reçu une dose unique (4 ou 40 mg/kg p.c.) de fipronil radiomarké montre que cette voie est 4 à 8 fois plus importante que la voie urinaire pour l'élimination de la radioactivité. L'ensemble des données expérimentales permet d'estimer le niveau d'absorption du fipronil entre 80 et 90 % selon la dose testée.

Une étude visant à estimer le cycle entéro-hépatique du fipronil radiomarké chez le rat a mis en évidence une réabsorption de près de 74 % de la radioactivité éliminée par voie biliaire, au niveau du tractus gastro-intestinal, expliquant pour partie la demi-vie d'élimination relativement élevée de cette substance.

Près d'une vingtaine de métabolites ont été séparés à partir des excréta, plusieurs d'entre eux étant des conjugués, principalement à l'acide glucuronique. Les métabolites majoritaires ont été identifiés. Il s'agit notamment des produits de réduction de la fonction sulfoxyde en sulfure (MB 45950, RPA 105058), d'oxydation de la fonction sulfoxyde en sulfone (MB 46136), d'hydrolyse de la fonction cyano en amide (RPA 200766), de perte du groupement trifluorométhylsulfinyle (MB 45897) ou encore d'ouverture du cycle pyrazole. Le sulfone est le principal métabolite tissulaire du fipronil.

Le schéma métabolique est donc complexe (figure 2.1). L'identification des métabolites a été réalisée avec des techniques analytiques appropriées. De nombreux métabolites mineurs (quelques pourcents de la radioactivité excrétée) restent inconnus. Par ailleurs, il n'y a pas d'information sur un éventuel passage de la barrière placentaire du fipronil ou de ses métabolites.

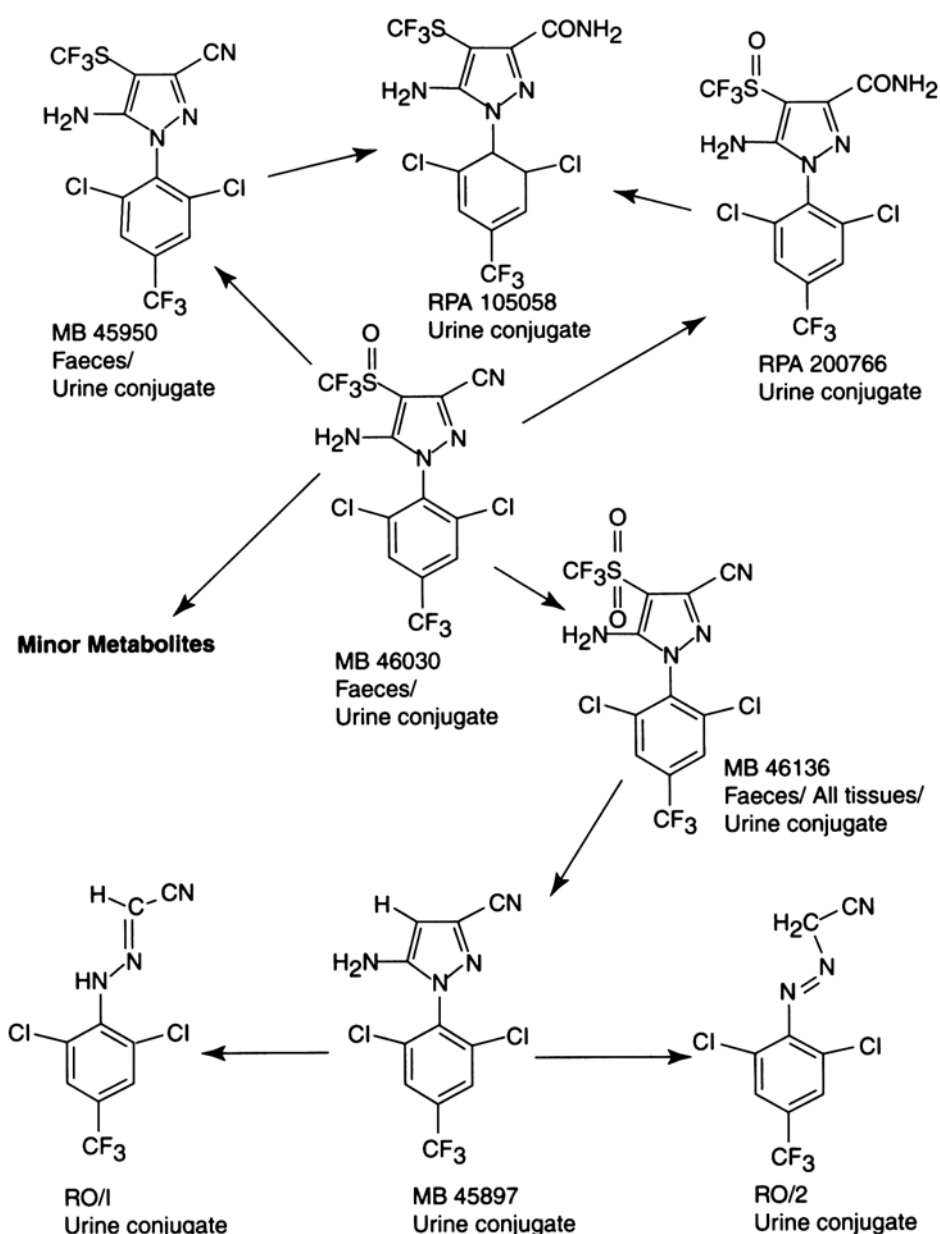


Figure 2.1 : Schéma métabolique du fipronil chez le rat⁹ (extrait de Tingle *et al.*, 2003)

2.2 Etude du métabolisme du fipronil chez le chien et le chat

Plusieurs travaux ont été menés chez le chien et le chat afin d'établir la toxicocinétique du fipronil après application topique (source ANMV). Ils permettent de montrer que la biodisponibilité du fipronil est faible (environ 11 % chez le chien et 18 % chez le chat) mais que la persistance du produit est longue (environ 50 jours chez le chien). Comme chez le rat, le métabolite sulfone est prépondérant.

⁹ Tingle C.C.D., Rother J.A., Dewhurst C.F., Lauer S. & King W.J. (2003). Fipronil : environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 176:1-66

2.3 Etude du métabolisme du fipronil chez la chèvre en lactation

L'étude porte sur 3 animaux auxquels a été administré *per os* et de façon répétée (7 j) du ¹⁴C-fipronil. Les doses (1 par animal) ont été déterminées de façon à correspondre à 0,05, 2, et 10 mg/kg, sur la base d'une consommation moyenne de 2 kg de matière sèche/animal/jour. Les animaux ont été sacrifiés 24 h après la dernière administration et des échantillons tissulaires ont été prélevés. L'analyse de radioactivité, puis le profil métabolique a porté sur les urines, les fèces, le lait, le muscle, la graisse, le rein, le foie et le sang.

Bien que cette étude ne soit pas suffisamment rigoureuse au plan expérimental (nombre d'animaux insuffisants, bilans radioactifs incomplets, doses testées mal réparties), elle permet néanmoins de constater que :

- le taux de transfert du fipronil (ou de ses métabolites) dans le lait est faible mais mesurable (concentration entre 0,5 et 2 % de celle du fipronil dans l'aliment, selon la dose) ;
- le tissu cible en matière de résidus est d'abord la graisse, puis le foie ;
- les fèces constituent la voie d'excrétion préférentielle ;
- le fipronil est le résidu majoritaire dans la graisse, le muscle et le lait ;
- la sulfone (MB 46136) est le métabolite majeur dans le rein, le foie, les fèces et l'urine ;
- la sulfure (MB 45950) est un métabolite important dans ces échantillons.

2.4 Etude du métabolisme du fipronil chez la poule pondeuse

L'étude porte sur 3 groupes de 5 animaux ayant reçu pendant 28 jours du ¹⁴C-fipronil *per os* à des doses correspondant à des concentrations de 0,05, 2 et 10 mg/kg, sur la base d'une consommation moyenne de 150 g de matière sèche/animal/j. Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après la dernière administration et des échantillons de muscle, de graisse, de peau et de foie ont été prélevés. Par ailleurs les excréta et les oeufs ont également fait l'objet d'une collecte quotidienne.

Bien que le bilan métabolique soit incomplet (il ne rend compte que de 52 à 58 % de la radioactivité totale) cette étude montre de façon claire que :

- le taux de transfert du fipronil (ou de ses métabolites) dans les oeufs est important puisque 15 à 20 % de la dose ingérée s'y retrouve (dont environ 13 à 16 % dans le jaune d'oeuf) ;
- le taux résiduel de fipronil dans l'oeuf continue de croître après 28 jours, montrant que l'équilibre n'est pas atteint ;
- le tissu cible en matière de résidus est d'abord la graisse, puis la peau (avec le gras sous-jacent) ;
- 28 à 42 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fientes ;
- le fipronil est le résidu majoritaire dans les fèces (51% de la radioactivité fécale) pour le lot à 10 mg/kg ;
- le sulfone (MB 46136) est le métabolite majeur (> 94% de la radioactivité extraite) dans l'oeuf, la graisse, le foie, la peau et le muscle.

En conclusion, les études de métabolisme et de toxicocinétique menées chez l'animal montrent que le fipronil est bien absorbé par voie orale mais que sa biodisponibilité est faible par voie cutanée. Lors d'une exposition par voie orale, les résidus sont principalement localisés dans le tissu adipeux, mais sont également présents dans les surrénales, le pancréas, la thyroïde et les ovaires. Il n'existe pas d'étude démontrant clairement que le fipronil n'est pas bioaccumulable au cours d'expositions répétées. Le fipronil est efficacement métabolisé au niveau du foie, le sulfone étant le métabolite majoritairement produit. L'urine est une voie d'excrétion minoritaire alors que la plupart des métabolites issus du fipronil sont éliminés via la bile. Le taux de transfert de résidus est important pour ce qui concerne l'oeuf (15 à 20% de la dose ingérée par la poule pondeuse) mais modéré pour le lait (moins de 2% pour la chèvre).

3 Données toxicologiques

3.1 Toxicité aiguë

Des essais de toxicité aiguë ont été réalisés chez le rat et la souris pour le fipronil ainsi que pour trois présentations commerciales (EXP60720/Regent 800WG, EXP61840/Appât à 0,5 % et EXP80415/Regent TS) et neuf métabolites (MB 45897, MB 45950, MB 46136, MB 46513, RPA 104615, RPA 105048, RPA 105320, RPA 200761 et RPA 200766).

La dose létale 50 (DL50) du fipronil par voie orale chez le rat a été calculée à 92 mg/kg (64 à 128 mg/kg) chez le mâle, 103 (73 à 141) mg/kg chez la femelle et 97 (76 à 122) mg/kg pour les deux sexes.

Chez la souris, la DL50 est de 98 (56 à 169) mg/kg chez le mâle, 91 (55 à 151) mg/kg chez la femelle, soit 95 (60 à 148) mg/kg pour les deux sexes.

Les essais de toxicité aiguë par voie orale de métabolites et de formulations commerciales ont été menés chez le rat. Pour deux préparations, une DL50 a pu être calculée : 177 mg/kg (EXP60720) et 290 mg/kg (EXP80415). Certains métabolites ont une toxicité du même ordre que celle du fipronil avec des DL50 de : 83 mg/kg (MB45950), 218 mg/kg (MB46136), 467 mg/kg (RPA105048) ou plus élevée que celle du fipronil comme pour le métabolite MB46513 dont la DL50 est de 16 mg/kg.

Des essais de toxicité aiguë par voie respiratoire ont été réalisés chez le rat pour le fipronil et deux de ses présentations commerciales. Une première étude a permis de calculer une CL50 (concentration létale) de 0,39 mg/L. Lors d'une seconde étude, réalisée par Inhalation de poussières nasales chez le rat, la CL50 a été mesurée à 0,529 mg/L. La CL50 de deux présentations commerciales est très proche : 0,63 mg/L (EXP60720) et 0,26 mg/L (EXP80415) et donc inférieure à celle du fipronil pour cette dernière.

Des essais de toxicité cutanée ont été effectués chez le rat pour le fipronil, trois de ses présentations commerciales et quatre de ses métabolites. Ils ont montré qu'une dose de 2 g/kg n'entraînait aucune toxicité¹⁰. Chez le lapin, le fipronil s'avère beaucoup plus toxique, DL50 : 354 mg/kg, De même pour la préparation EXP60720, DL50 : 569 mg/kg.

Les principaux signes cliniques observés lors de ces essais et quelle que soit la voie d'administration, consistaient en une diarrhée, une bradypnée et des troubles neurologiques : démarche de canard, posture voûtée, piloérection, léthargie, tremblements et convulsions.

Des essais d'irritation primaire cutanée et oculaire ont été effectués chez le lapin, pour le fipronil trois de ses présentations commerciales et trois de ses métabolites. Ils ont montré le caractère non irritant de ces produits pour la peau et l'œil.

Des essais de sensibilisation cutanée (test de Magnusson et Kligman) effectués chez le cobaye pour le fipronil et trois de ses présentations commerciales ont montré que seul le fipronil était "légèrement sensibilisant".

3.2 Toxicité subaiguë, subchronique et chronique

Des **essais de toxicité à moyen terme** à doses répétées par voie orale ont été réalisés chez le rat, le chien et la souris pendant une durée de 21, 28 ou 90 jours avec le fipronil ou certains de ses métabolites (MB 45950, MB 46513, RPA 104615 et RPA 200766).

Ils mettent principalement en évidence, aux doses non létales :

- une diminution de la consommation d'aliment,
- une diminution du poids corporel ou du gain de poids corporel,

¹⁰ Dans une seconde étude chez le rat, une dose de 4 g/kg en application cutanée provoquait la mort de 90 % des animaux en 5 jours. La DL50 par voie cutanée chez le rat serait comprise entre 2 et 4 g/kg.

- des effets sur le foie : augmentation de la masse du foie, hypertrophie centro-lobulaire avec dégénérescence des hépatocytes,
- des effets sur la thyroïde, uniquement chez le rat : augmentation de la masse de la thyroïde, hypertrophie et/ou hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes,
- des effets sur certains paramètres sanguins hématologiques et biochimiques : augmentation des concentrations sériques en protéines et α -1 globuline, augmentation de la cholestérolémie et des concentrations plasmatiques en triglycérides sériques, augmentation ou diminution de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie et de la créatininémie, augmentation de la phosphorémie, augmentation des activités des phosphatases alcalines, diminution des activités des transaminases (rats femelles), augmentation de l'hématocrite et du nombre d'hématies.

Des effets neurotoxiques (agressivité, irritabilité, tremblements, convulsions, hypersalivation) sont observés après administration de fipronil uniquement chez le chien à des doses élevées (10 mg/kg p.c./j dans une étude de 90 jours).

Parmi les métabolites étudiés, seul le MB 46513 a montré des effets neurotoxiques chez le chien, mais également chez le rat et la souris, pour des doses administrées inférieures à celles du fipronil (1 mg/kg p.c./j dans des études de 28 jours et 90 jours).

La dose sans effet nocif observé (DSENO) la plus faible est celle déterminée dans l'essai de toxicité à moyen terme (90 jours) du fipronil par voie orale chez le rat ; elle est de 0,07 mg/kg p.c./j.

Des **essais de toxicité à long terme** à doses répétées ont été réalisés chez le rat et le chien pendant une durée d'au moins un an avec le fipronil ou son métabolite MB 46513.

Ils mettent principalement en évidence des signes de neurotoxicité (nervosité, tremblements, convulsions), aux doses supérieures à 1 mg/kg p.c./j, chez le chien et le rat, avec chez ce dernier des modifications morphologiques et fonctionnelles du foie, de la thyroïde et des reins.

Les DSENO qui peuvent être déduites de ces études sont de 0,2 mg de fipronil/kg/j chez le chien, 0,019 mg de fipronil/kg p.c./j chez le rat mâle et 0,025 mg de fipronil/kg p.c./j chez le rat femelle.

La toxicité du métabolite MB 46513 est très voisine de celle de la molécule mère avec des valeurs de DSENO de 0,025 et 0,032 mg/kg p.c./j respectivement chez le rat mâle et chez le rat femelle.

3.3 Neurotoxicité

Des essais de neurotoxicité ont été réalisés chez le rat et le chien par voie orale pendant une durée de 1 à 90 jours avec le fipronil ou son métabolite MB 46513.

Ils mettent principalement en évidence, aux doses supérieures à 15 mg/kg p.c./j :

- une diminution temporaire du poids corporel et de la consommation alimentaire pendant une ou deux semaines,
- une diminution de la température corporelle,
- une diminution de l'activité locomotrice 7 heures après une administration unique,
- une mortalité élevée des nouveau-nés à la naissance, une diminution du poids à la naissance pour les survivants et de leur gain de poids durant l'allaitement (étude des effets neurotoxiques sur le développement, cf. 3.6).

Des signes cliniques de neurotoxicité sont observés uniquement chez le chien à la seule dose testée de 20 mg/kg p.c./j.

Dans l'étude de toxicité à long terme chez le rat (52 semaines) dont l'objectif n'était pas la recherche d'effets neurotoxiques, on observe une relation dose-dépendante des épisodes de convulsions. Ces modifications neurologiques disparaissent à l'arrêt du traitement, indiquant le caractère réversible de ces effets.

De ces études, peuvent être déduites une DSE de 0,5 mg de fipronil/kg p.c./j chez le rat pour ce qui est de la neurotoxicité aiguë, une DSE de 0,9 mg de fipronil/kg p.c./j chez le rat femelle pour ce qui est

de la neurotoxicité du développement et une DSE de 0,3 mg/kg p.c./j chez le rat pour ce qui est de la neurotoxicité subchronique (étude 90 j).

La neurotoxicité aiguë du métabolite MB 46513 est très voisine de celle de la molécule mère avec une valeur de DSENO de 2 mg/kg p.c./j chez le rat.

En conclusion, les études expérimentales relatives à la toxicité aiguë, subaiguë, subchronique et chronique du fipronil et de certains de ses métabolites mettent en évidence une neurotoxicité de ces composés, ainsi qu'une toxicité thyroïdienne, uniquement chez le rat.

Les études expérimentales relatives à la neurotoxicité aiguë et subchronique du fipronil et de son métabolite MB 46513 confirment les altérations neuromusculaires et comportementales de ces composés mises en évidence dans les études de toxicité générale.

3.4 Génotoxicité et mutagénicité

Il est bien établi que les atteintes de l'intégrité du génome peuvent entraîner des cancers sur le long terme voire être à l'origine d'affections héréditaires, selon que ces atteintes portent sur les cellules somatiques ou les cellules germinales. On connaît aujourd'hui une grande diversité d'anomalies du matériel génétique susceptibles d'être induites par des substances chimiques, soit directement par les substances elles-mêmes, soit indirectement par l'intermédiaire de leurs produits de dégradation ou de biotransformation (métabolites) dans l'organisme. Compte tenu de la complexité des phénomènes à l'échelle moléculaire (diversité des lésions du matériel génétique), cellulaire ou tissulaire (capacité et cinétique de transformation des substances étrangères...), l'évaluation d'un potentiel génotoxique (dommages de l'ADN) ou mutagène (transmission d'altérations du code génétique au travers des générations cellulaires) ne peut se concevoir qu'au travers d'un ensemble ("batterie") de tests pour les uns appropriés pour la mise en évidence d'un type donné d'atteinte du matériel génétique, pour les autres plus adaptés à simuler la réalité des expositions découlant du devenir des substances étrangères dans l'organisme.

Conformément aux recommandations internationales et en particulier à celles des directives européennes (Directives 67/548/CEE et 91/414/CEE), le potentiel génotoxique et mutagène du fipronil et de ses métabolites a bien été recherché au moyen d'une batterie standardisée de tests *in vitro* (effectués sur des cultures de bactéries ou de cellules de mammifères) et de tests *in vivo* (effectués sur rongeurs).

On dispose ainsi pour le fipronil de 3 tests *in vitro* (un test de mutation reverse ou test d'Ames sur bactéries et deux tests de clastogénèse, l'un sur cellules pulmonaires de hamster chinois et l'autre sur lymphocytes humains) tous effectués avec ou sans activation métabolique et d'un test *in vivo* sur souris (recherche de micronoyaux dans les érythrocytes médullaires). Chacun des principaux métabolites identifiés chez l'animal (MB45950 ; MB46136 ; RPA 200766 ; RPA 200761) ou dans l'environnement (MB 46513 ; RPA 104615) a également fait l'objet d'au moins 2 tests *in vitro* (un test d'Ames et un test de clastogénèse sur lymphocytes humains, effectués avec ou sans activation métabolique) voire d'un test *in vivo* du micronoyau (sur souris pour le métabolite MB 46613 ou sur rat pour le métabolite RPA 200766).

Tous ces tests ont été réalisés par des laboratoires accrédités pour les Bonnes pratiques de Laboratoire dans des conditions conformes aux prescriptions expérimentales édictées par les instances normatives internationales. Dans tous les cas, la qualité des protocoles expérimentaux apparaît satisfaisante tant sur le plan de la sélection des concentrations les plus fortes (sur la base de déterminations préliminaires des concentrations cytotoxiques, des index mitotiques avec ou sans activation métabolique, ou encore des doses maximales tolérées par l'animal), la réplication des essais en double ou en triple exemplaire, l'utilisation systématique de témoins négatifs et positifs, que sur le plan de l'analyse des données avec la mise en œuvre de méthodes statistiques adéquates, la comparaison avec des séries historiques de sorte que la validité des résultats présentés peut être considérée comme acceptable. On peut seulement regretter l'absence d'étude sur la souche TA 102 de *Salmonella typhimurium* et sur *E. coli* dans la quasi-totalité des tests d'Ames effectués sur le

fipronil et ses métabolites, mais ces souches n'étaient pas d'usage systématique à l'époque et ce point ne saurait remettre en question les résultats obtenus dans ces expériences.

Tous les tests se sont avérés négatifs à l'exception de deux tests *in vitro* dont un sur le fipronil et un sur le métabolite RPA 200766. Dans le cas du fipronil, le test de clastogénèse *in vitro* sur cellules pulmonaires de hamster chinois montre un excès du nombre de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques à la plus forte concentration testée après 6 heures d'incubation aussi bien en l'absence qu'en présence d'activation métabolique ; cependant, cet effet n'est pas mis en évidence après 24 heures et 48 heures d'incubation. Dans le cas du métabolite RPA 200766, le test de clastogénèse *in vitro* sur lymphocytes humains révèle un excès d'aberrations chromosomiques en présence d'activation métabolique, uniquement à la concentration cytotoxique. Ces résultats positifs isolés doivent être interprétés comme pouvant résulter d'une plus grande sensibilité du type cellulaire étudié à la toxicité des composés et ils doivent, de ce fait, être considérés comme dépourvus de signification majeure d'autant que les tests *in vivo* du micronoyau sont négatifs pour les deux composés.

En conclusion, le fipronil ainsi que ses principaux métabolites pouvant se former dans l'organisme ou dans l'environnement doivent être considérés comme ne présentant pas de potentiel génotoxique ou mutagène, compte tenu du spectre général des résultats négatifs obtenus dans une batterie suffisamment large de tests, en conformité avec les exigences réglementaires de la directive 91/414/CEE.

La seule réserve émise par le groupe de travail ainsi que par la Commission des toxiques en agriculture concerne la consolidation du caractère négatif des résultats obtenus *in vivo*, considérant que les tests sur l'animal, bien que multipliés et portant sur le rat et la souris, n'ont en fait exploré qu'un seul modèle expérimental de clastogénèse (test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse). La mise en œuvre d'un autre test portant sur un autre organe, comme un test *in vivo* de synthèse non programmée de l'ADN sur foie de rat¹¹ devrait permettre de lever définitivement toute incertitude

3.5 Cancérogénicité

En l'absence de données épidémiologiques, l'expérimentation à long terme sur l'animal reste déterminante pour évaluer la possibilité d'effets cancérogènes chez l'homme ; toute la difficulté de l'interprétation d'une augmentation de l'incidence de tumeurs chez l'animal réside dans l'évaluation de la qualité du modèle expérimental, de la signification statistique des données disponibles et de la plausibilité d'existence de mécanismes d'induction de tumeurs identiques chez l'homme. C'est pourquoi la plupart des institutions internationales ont établi des systèmes de classification de la présomption des effets cancérogènes¹², dans lesquels la suspicion qu'une substance chimique puisse entraîner des effets chez l'homme sera d'autant plus grande que l'on constatera un excès de cancers dans plusieurs espèces ou encore qu'il n'existe pas de données permettant de démontrer une spécificité des mécanismes d'induction dans l'espèce étudiée.

La recherche d'un potentiel cancérogène du fipronil a fait l'objet d'études à long terme sur le rat Sprague Dawley et la souris CD-1 et celui du métabolite désulfinyl (ou MB 46513) d'un essai de cancérogenèse sur le rat Sprague Dawley. Toutes ces expérimentations ont été menées par des laboratoires accrédités pour les Bonnes Pratiques de Laboratoire selon des protocoles conformes aux

¹¹ La France a demandé à la Commission européenne fin 2003 d'inscrire ce test dans la liste des tests devant être réalisés dans le cadre de la réévaluation communautaire des substances phytosanitaires existantes

¹² Classement établi par le centre international de recherche sur le cancer (Préambule des monographies CIRC – 19 janvier 1999)

Groupe 1 : L'agent (le mélange) est cancérogène pour l'Homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont cancérogènes pour l'Homme.

Groupe 2A : L'agent (le mélange) est probablement cancérogène pour l'Homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont probablement cancérogènes pour l'Homme.

Groupe 2B : L'agent (le mélange) est peut-être cancérogène pour l'Homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont peut-être cancérogènes pour l'Homme.

Groupe 3 : L'agent (le mélange, les circonstances d'exposition) ne peut être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme.

Groupe 4 : L'agent (le mélange) n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme.

règles internationales en vigueur, avec en particulier la mise en œuvre d'exposition pendant la vie entière aux concentrations maximales tolérables par l'animal.

Chez le rat, l'administration de fipronil pendant la vie entière entraîne un excès significatif de tumeurs de la thyroïde aux plus fortes concentrations testées (12,7 mg/kg p.c./j chez les mâles et 16,7 mg/kg p.c./j chez les femelles), l'excès portant sur les tumeurs bénignes (adénomes folliculaires) dans les deux sexes et sur les tumeurs malignes (carcinomes folliculaires) chez les mâles. Un excès significatif de tumeurs bénignes est également observé chez les mâles après administration de 0,06 mg/kg p.c./j, mais celui-ci apparaît difficilement interprétable compte tenu de l'absence d'un tel effet chez les femelles à la même concentration ainsi que pour les deux sexes aux concentrations plus élevées (1,27-1,61 mg/kg p.c./j). Cette étude met également en évidence une atteinte hépatique (augmentation du poids du foie, perturbations biochimiques) et une augmentation du poids de la thyroïde avec une modification significative des hormones thyroïdiennes (diminution de la T4 à partir de la plus faible dose testée soit 0,019-0,025 mg/kg p.c./j) ainsi qu'une augmentation de la TSH à partir de 1,27 mg/kg p.c./j chez les mâles et de 16,7 mg/kg p.c./j chez les femelles.

Chez la souris, l'administration pendant la vie entière de fipronil dans le régime alimentaire (soit des doses de 0,011-3,6 mg/kg p.c./j) n'entraîne pas d'excès significatif de l'incidence des tumeurs ; les principaux effets relevés dans cette étude consistent en des atteintes neurotoxiques sévères aux plus fortes doses et une toxicité hépatique (modification du poids du foie, hypertrophie et hyperplasie, lésions dégénératives).

Chez le rat, l'administration du métabolite désulfinyl (MB 46513) dans le régime alimentaire (soit des doses de 0,025 à 0,546 mg/kg p.c./j) sur la vie entière n'entraîne pas d'excès de l'incidence tumorale, les principaux effets relevés consistant en une augmentation dose dépendante de la fréquence des signes neurologiques (convulsions) pour des doses supérieures à 0,1 mg/kg p.c./j, notamment chez les femelles.

Il est bien établi aujourd'hui [1-7]¹³ que l'induction de tumeurs folliculaires de la thyroïde chez le rat (plus prononcée chez le mâle) peut relever de mécanismes non transposables à l'homme, compte tenu notamment des particularités de la physiologie thyroïdienne dans cette espèce, comme l'absence de transporteur spécifique à haute affinité des hormones thyroïdiennes ou encore une demi-vie de la T4 beaucoup plus courte que chez l'homme (<1 j contre 5-9 j). Le mécanisme d'action avancé est basé sur un déséquilibre hormonal thyroïdien (taux circulants de TSH augmenté et de T4 diminué) avec sollicitation de la thyroïde pour compenser ce dysfonctionnement, suivie d'hyperplasies, adénomes, carcinomes initiés par une induction soit de phase I (cytochrome P450) soit de phase II (conjugaison). Le modèle classiquement cité sur l'origine des tumeurs thyroïdiennes induites par le phénobarbital chez le rat repose sur le fort pouvoir inducteur hépatique de cette molécule.

Dans le cas du fipronil, les études expérimentales disponibles apportent un certain nombre d'arguments en faveur d'un rôle de cette molécule comme activateur du catabolisme hépatique de la thyroxine (T₄). Le fipronil induit en effet une augmentation de la clairance de la T₄ marquée à l'iode 125. Cet effet a été rapproché de celui des barbituriques sur la fonction thyroïdienne qui est dû à une induction enzymatique au niveau du foie. Il est à noter cependant que les effets du phénobarbital et du fipronil sur la pharmacocinétique de T₄ diffèrent à la fois dans leur chronologie (plus tardif pour le fipronil) et dans leur amplitude (plus marqué pour le fipronil). En accord avec ces résultats, le fipronil à doses répétées semble pouvoir augmenter la clairance biliaire de T₄ de façon beaucoup plus significative que le phénobarbital.

En revanche, l'étude réalisée chez le rat, la souris et le lapin n'a pas confirmé le pouvoir inducteur du fipronil sur certaines activités enzymatiques de phase I (cytochrome P450) ou de phase II (de conjugaison, en particulier sur la glycuronyl transférase qui constitue une des principales voies d'élimination biliaire des dérivés des hormones thyroïdiennes). Compte tenu de la longue demi-vie du fipronil et en raison d'une durée insuffisante d'administration (4 ou 14 jours), le protocole de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence un effet inducteur. De plus les doses administrées étaient trop faibles (1,2 et 5 mg/kg p.c./j) comparativement à celles ayant induit des tumeurs (13 et 17 mg/kg p.c./j), respectivement chez le mâle et la femelle.

¹³ Les références sont données à la fin de ce chapitre.

Comme le soulignent les instances européennes¹⁴ [8], il n'est pas nécessaire de proposer de classification pour la cancérogénicité dès lors que l'on dispose de preuves convaincantes permettant d'établir qu'une substance chimique non génotoxique qui induit des tumeurs de la thyroïde chez les rongeurs, conduit également à une stimulation hormonale persistante de la thyroïde.

En conclusion, l'induction chez le rat de tumeurs de la thyroïde aux fortes doses de fipronil n'apparaît pas représentative d'un risque pour l'homme. Quant au métabolite MB 46513, il peut être considéré comme sans effet tumorigène chez le rat.

Un rôle central du fipronil comme activateur du catabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes est donc fort probable ; quelques études complémentaires sur le potentiel inducteur pourraient lever définitivement toute incertitude.

3.6 Reprotoxicité et embryotoxicité

L'étude des fonctions de reproduction peut être évaluée à différents niveaux : la fertilité mâle et femelle, la toxicité sur le développement de l'embryon (téragénicité et foetotoxicité), la mise bas et le développement néonatal, et pendant la période de lactation jusqu'au sevrage. Les effets de l'exposition aux substances étrangères pendant ces différentes phases sont appréhendés au travers d'études chez l'animal sur plusieurs générations et/ou d'études spécifiques de chaque période. Une réponse positive observée à des doses non toxiques pour la mère doit être considérée comme pouvant induire des effets préoccupants pour l'humain aggravés si une relation avec la dose est établie et en cas d'observation sur plusieurs espèces.

L'exploration de la toxicité du fipronil sur la reproduction a comporté une étude de multigénération sur le rat (exposition de deux générations parentales et de leur portée jusqu'au sevrage et suivi de la fertilité mâle et femelle, développement de l'embryon, mise bas et période de lactation jusqu'au sevrage) ainsi que des études d'embryotoxicité chez le rat et le lapin (exposition des mères pendant la gestation et suivi de l'organogenèse et du développement du fœtus) en conformité avec les recommandations de la directive 91/414/CEE.

Une étude sur 2 générations chez le rat Sprague Dawley (effet sur la reproduction) a été réalisée jusqu'à des doses de 300 ppm dans l'aliment. Sur la génération parentale, des effets thyroïdiens et hépatiques sont observés à des doses maternotoxiques. Sur la génération F1, une réduction de la viabilité, de l'indice de fertilité et du gain de poids corporel ainsi que des convulsions sont rapportées à la plus forte dose (300 ppm soit environ 24-27 mg/kg p.c./j). Sur la génération F2, les effets observés (réduction de l'indice de viabilité à J1 et J4 et convulsions) le sont à la plus forte dose maternotoxique testée.

Les DSENO définies sont de 3 ppm ou 0,25-0,27 mg/kg p.c./j (effets généraux) et de 30 ppm ou 2,5-2,7 mg/kg p.c./j (effets sur la reproduction).

L'étude d'embryotoxicité réalisée chez le rat Sprague Dawley par gavage jusqu'à la dose de 20 mg/kg p.c./j qui se révèle être maternotoxique, ne montre aucun effet du fipronil sur le développement embryofœtal. Une autre étude réalisée avec le métabolite MB 46513 n'indique aucun effet téragène mais seulement des retards d'ossification à la dose maternotoxique de 1 mg/kg p.c./j.

L'étude d'embryotoxicité chez le lapin NZ n'a révélé aucun effet embryotoxique jusqu'à 1 mg/kg p.c./j de fipronil, dose considérée comme maternotoxique (baisse significative de gain de poids corporel).

¹⁴ Le groupe des experts spécialisés CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) de l'Union Européenne a notamment souligné lors de son meeting du 1-2 septembre 1999 à Arona (ECBI/49/99 – Rev. 2) qu'il existe des preuves convaincantes d'une sensibilité considérablement moindre de l'Homme par rapport aux rongeurs, (notamment le rat) pour ce qui concerne la *perturbation de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes induite par les xénobiotiques non génotoxiques et le développement de tumeurs de la thyroïde après exposition sur le long terme à de telles substances*.

En conclusion, les études sur les fonctions de reproduction et sur le développement menées avec le fipronil ne montrent aucun effet toxique particulier lié à l'administration de la molécule, les seuls effets notés résultant d'une toxicité maternelle.

3.7 Valeurs toxicologiques de référence

3.7.1 Dose Journalière Admissible (DJA)¹⁵

Lors des premières évaluations du fipronil, une DJA avait été primitivement déterminée à partir d'une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 0,019 mg/kg p.c./j pour les mâles et 0,025 mg/kg p.c./j pour les femelles, déduite d'une étude par voie orale sur 2 ans chez le rat. La plus faible dose toxique est de 0,059 mg/kg p.c./j pour les mâles et 0,078 mg/kg p.c./j pour les femelles induisant des effets sur les constantes biochimiques accompagnées d'altérations morphologiques (augmentation du poids de la thyroïde et du foie). Il convient de noter qu'à cette concentration, un excès significatif d'adénomes de la thyroïde a été observé chez le mâle uniquement.

Sur la base de cette même étude, une DJA avait été fixée à 0,0001 mg/kg p.c./j, en appliquant un facteur de sécurité de 200 à la dose sans effet nocif observé dans l'attente d'études complémentaires visant à évaluer le mécanisme d'action du fipronil sur la thyroïde. La publication d'études mécanistiques a permis de conclure que l'effet toxique du fipronil sur la thyroïde relève d'un mécanisme spécifique au rat, ce qui a conduit, dès 1997, à réduire le facteur de sécurité par 2 et à fixer une nouvelle **DJA à 0,0002 mg/kg p.c./j**.

3.7.2 Dose de référence aiguë (ARfD)¹⁶

Une ARfD de 0,009 mg/kg p.c./j, proposée dans le cadre de la ré-évaluation du fipronil par la France, a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet observé (DSE) de 0,9 mg/kg p.c./j. Cette DSE est déduite d'une étude chez le rat visant à évaluer les effets neurotoxiques chez les petits de femelles exposées du 6^{ème} jour de la gestation jusqu'au 10^{ème} jour de la lactation.

En 2001, le JMPR a fixé une ARfD de 0,003 mg/kg p.c./j pour le fipronil et son métabolite désulfiny (MB 46513), en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet nocif observable (DSENO) de 0,3 mg/kg p.c./j déterminée dans une étude de neurotoxicité par voie orale sur 90 j chez le rat.

4 Questions toxicologiques discutées par le groupe de travail

4.1 Impact du fipronil sur la fonction thyroïdienne

L'étude de cancérogenèse chez le rat démontrant un excès significatif de tumeurs folliculaires de la thyroïde à la plus forte concentration (cf. paragraphe 2.4), les experts se sont interrogés sur l'impact éventuel du fipronil sur la fonction thyroïdienne chez l'homme. L'ensemble des études figurant dans le dossier et de la littérature afférente, susceptibles d'apporter des éclairages sur une éventuelle perturbation de la fonction thyroïdienne par le fipronil a donc été examiné de manière approfondie. Il convient cependant de souligner que les études expérimentales examinées, bien que conformes aux normes internationales en vigueur pour évaluer la toxicité à long terme, n'avaient pas pour objectif

¹⁵ 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).

¹⁶ La dose de référence aiguë (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).

principal d'explorer la fonction thyroïdienne. Les seuls éléments critiques pour apprécier l'effet du fipronil sur la thyroïde sont résumés ci-après.

Données expérimentales

- **Chez le rat :** *il existe une modification réversible des taux circulants de T4 et de TSH après cessation de l'exposition au fipronil*

Chez le rat, une étude de toxicité chronique avec administration de fipronil de 0,075 ; 0,3 ; 1 et 3 puis 2 mg/kg p.c./j pendant 52 semaines et observation des animaux pendant 13 semaines après cessation de l'administration rapporte des mesures des taux d'hormones thyroïdiennes circulantes à la 1, 4, 12, 24 et 50^{ème} semaine puis à la 54, 56, 59 et 63^{ème} semaine. Les résultats montrent une augmentation du taux de TSH lors d'une administration de fipronil à 300 ppm (approximativement 13 mg/kg p.c./j chez le mâle et 17 mg/kg p.c./j chez la femelle) et une diminution du taux de T4 dès 0,5 ppm chez le mâle (approximativement 0,02 mg/kg p.c./j) mais seulement à 300 ppm chez la femelle ; le taux de T3 circulant est resté normal dans tous les cas. Les données brutes suggèrent une relation dose-effet entre le niveau d'exposition au fipronil et les concentrations plasmatiques de T4 et TSH.

Le point notable dans cette étude est la réversibilité de l'effet du fipronil sur les taux d'hormones thyroïdiennes, puisque les valeurs observées chez les animaux exposés redeviennent identiques à celles des animaux témoins dès la 2^{ème} semaine suivant l'arrêt de l'administration du fipronil.

- **Chez le chien :** *aucun effet toxique du fipronil n'est observé sur la thyroïde*

Dans une étude de 13 semaines sur des chiens Beagle (4 animaux par sexe et par dose) recevant une administration orale de 0,5 ; 2 et 10 mg/kg p.c./j de fipronil, l'examen histologique ne montre que des hyperplasies légères à modérées des cellules folliculaires de la thyroïde dont l'incidence dans les lots exposés n'apparaît pas significativement différente de celle des lots témoins et ne présente aucun lien avec la dose administrée. Cependant, aucun dosage hormonal n'a été réalisé dans cette étude

Par contre, dans une première étude de 52 semaines sur des chiens Beagle (5 animaux par sexe et par dose) ayant reçu par voie orale 0,075 ; 0,3 ; 1 et 3 puis 2 mg/kg p.c./j de fipronil, l'histologie thyroïdienne ne montre pas d'anomalies. Par ailleurs, cette étude ne montre aucun effet du fipronil sur les taux d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 (pas de dosage de TSH). Mais la grande variabilité des taux "témoins" de T3 et T4 mesurés chez ces animaux dans les 2 semaines précédant le début de l'administration du fipronil limite la portée de ce résultat.

Dans une seconde étude de 52 semaines porte sur des chiens Beagle (6 animaux par sexe et par dose) ayant reçu par voie orale 0,2 ; 2 et 5 mg/kg p.c./j de fipronil. Les seuls effets thyroïdiens observés consistent en des réactions inflammatoires avec infiltration de lymphocytes dont la signification biologique est généralement considérée comme mineure. Un seul cas d'hyperplasie est rapporté chez une femelle à la dose de 0,2 mg/kg p.c./j. Cette étude ne comporte pas de dosages hormonaux.

Ces études chez le chien n'apportent pas d'éléments substantiels en terme d'impact du fipronil sur la fonction thyroïdienne d'un point de vue hormonal.

En conclusion, les données expérimentales disponibles ne conduisent pas à suspecter un risque cancérigène pour l'homme, les tumeurs folliculaires thyroïdiennes observées chez le rat pouvant être expliquées par des mécanismes biologiques propres à cette espèce.

En ce qui concerne la fonction thyroïdienne, évaluée par les taux plasmatiques de T3, T4 et TSH, les données expérimentales disponibles ne permettent pas de suspecter un possible effet du fipronil sur cette fonction chez l'homme. Cependant, les études sont peu nombreuses et n'avaient pas pour objectif d'explorer spécifiquement la fonction thyroïdienne ; elles n'apportent donc pas toutes les informations requises pour confirmer ou infirmer la possibilité d'un effet d'une exposition prolongée au fipronil sur la fonction thyroïdienne chez l'homme.

Etudes complémentaires qui peuvent être envisagées

- **Etude longitudinale de la fonction thyroïdienne de travailleurs exposés au fipronil**

Cette approche épidémiologique est la seule qui puisse apporter une réponse directe à la question : "L'exposition prolongée au fipronil peut-elle, chez l'homme, avoir un effet sur la fonction thyroïdienne ?". Le suivi, selon un protocole rigoureux à définir, des taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes de personnes exposées au fipronil et leur comparaison à ceux de personnes non exposées apporterait des données déterminantes pour lever définitivement toute incertitude. Les mesures hormonales pourraient être associées à des mesures des taux plasmatiques de fipronil et de ses métabolites.

- **Etude des mécanismes d'action du fipronil (autres que chez le rat)**

D'autres études pourraient être envisagées :

- **Etudes *in vivo***

Une exploration fonctionnelle approfondie de la totalité de l'axe thyroïdien (profils sécrétoires T3, T4, TSH, rapport hormones libres/liées, sensibilité à la TRH et TSH, efficacité du rétrocontrôle négatif par T3/T4, etc.) permettrait d'identifier un éventuel impact du fipronil sur la fonction thyroïdienne chez une espèce, telle que le chien ou le mouton, présentant un schéma de régulation physiologique similaire à celui de l'homme.

- **Etudes de criblage**

Des études de l'affinité du fipronil et de ses métabolites pour les récepteurs thyroïdiens humains (technique des gènes reporters) et leurs interactions avec le système de transport de la thyroxine permettraient de préciser si le fipronil est susceptible d'agir directement sur ces récepteurs et/ou transporteurs. Il convient de noter cependant que le système des récepteurs aux hormones thyroïdiennes est extrêmement complexe (plusieurs sous-types de récepteurs exprimés de façon sélective selon le tissu, existence de récepteurs "inhibiteurs", possibilité de dimérisation et de régulation par différents cofacteurs). Des études fondées sur des approches anatomo-fonctionnelles de type "autobinding" sur coupe de tissu pourraient permettre à la fois d'identifier un site de liaison spécifique et sa localisation tissulaire, mais pas de mettre en évidence des mécanismes potentiels d'action.

Malgré les difficultés d'extrapolation des processus *in vitro* de fixation sur un récepteur à l'occurrence d'effets *in vivo*, ce criblage cellulaire permettrait cependant de comparer l'action du fipronil à celle de perturbateurs thyroïdiens connus.

4.2 Impact du fipronil sur le système endocrinien¹⁷ (autre que la thyroïde)

Préambule : il est rappelé que les informations présentées dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché des pesticides conformément à la directive 91/414/CEE répondent à des exigences réglementaires, qui ne prennent pas encore en compte l'évaluation systématique du potentiel de perturbation¹⁸ [9] du système endocrinien, hormis lorsque ces perturbations entraînent un effet néfaste pouvant être mis en évidence dans les études toxicologiques classiquement proposées.

¹⁷ Le système endocrinien se compose d'un ensemble de glandes et des hormones qu'elles produisent qui agissent sur le développement, la croissance, la reproduction et le comportement des animaux et des êtres humains.

¹⁸ Nombreuses sont les définitions d'un perturbateur endocrinien. Parmi les plus fréquemment citées, figure celle issue de l'atelier européen de Weybridge en 1996, reprise par l'IPCS (Programme international des Substances Chimiques) et l'Union européenne (Commission des Communautés européennes, 17/12/1999) : "Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant des effets nocifs sur la santé dans un organisme intact, chez ses descendants ou des sous-populations".

Cette définition suppose que la substance ou le mélange en question ait fait la preuve de son effet nocif. Comme cette démonstration n'existe que pour quelques rares substances, l'IPCS introduit la définition de perturbateur endocrinien "potentiel" comme "une substance ou un mélange exogène qui possède de propriétés qui pourraient conduire à une perturbation endocrinienne chez un organisme intact, ses descendants ou sous-populations". Selon l'atelier Smithsonian en 1997, un perturbateur endocrinien est "une substance exogène qui interfère avec la synthèse, sécrétion, transport, liaison, action ou élimination des hormones naturelles responsables de l'homéostasie, la reproduction, le développement ou le comportement".

Dans le cas du fipronil, deux publications récentes apportent quelques éléments sur l'action du fipronil sur le système hormonal.

Ohi *et al* (2004) [10] ont étudié l'effet du Fontline Spot-on à 10 % de fipronil chez le rat Wistar femelle à différentes concentrations (de 70 à 280 mg/kg p.c.), appliquées par voie topique unique sur la peau de la région cervicale. Le traitement a entraîné un allongement des oestrus dès la première dose (+102%) et avec la dose la plus forte (+202%), une diminution du taux de gravidité de 67% à la dose la plus forte, mais aucun effet sur la durée de la gestation et sur les portées. Les taux d'hormones circulantes sont aussi modifiés 96 h après le traitement avec une diminution de l'œstradiol (-52%) et une augmentation de la progestérone (+120%).

Ces résultats suggèrent que le fipronil pourrait altérer les fonctions de reproduction des rats femelles, mais ces données ne paraissent pas suffisantes pour que le fipronil puisse être considéré comme un perturbateur de la fonction de reproduction, au regard des résultats issus des 3 études antérieurement disponibles (voir paragraphe 3.6) d'autant que le protocole comporte de nombreuses lacunes méthodologiques¹⁹. Néanmoins, les résultats obtenus par ces auteurs devraient inciter à mettre en œuvre une étude dose-réponse de l'effet du fipronil, administré par voie orale, sur les taux plasmatiques d'œstradiol et de progestérone.

L'étude à *caractère exploratoire* de Tang *et al* (2004) [11] donne une interprétation mécanistique de ces effets hormonaux et suggèrent un effet possible chez l'homme. En utilisant des microsomes hépatiques humains et des microsomes de cellules d'insectes exprimant des cytochromes P450 humains ou "Supersomes", les auteurs montrent que le fipronil est métabolisé en sulfone essentiellement par le CYP 3A4 (forme majeure chez l'homme) et marginalement par le CYP2C19. Le CYP3A4 est aussi la forme majeure de métabolisation de la testostérone. Ainsi, la présence de fipronil inhibe la 6 β -testostérone dans les microsomes hépatiques humains de même que la déméthylation du Diazépam.

En conclusion, s'il n'est pas possible d'ignorer les enjeux de santé publique et d'impact sur l'environnement que soulève la problématique des perturbateurs endocriniens, il n'existe pas à ce jour de démarche validée pour appréhender les dysfonctionnements endocriniens subtils associés à des expositions chroniques à de faibles doses. Cette question dépasse le cas particulier du fipronil et le cadre de cette expertise et pourra être reconsidérée le cas échéant lorsqu'on disposera des outils méthodologiques adaptés.

4.3 Impact du fipronil au travers des récepteurs GABA

L'effet insecticide du fipronil s'exerce par un mécanisme neurotoxique en se fixant sur les récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique) [12-15]. En interférant avec le flux d'ions chlore, le fipronil diminue l'action inhibitrice normale du récepteur, ce qui entraîne une excitation neuronale excessive, conduisant à la paralysie et la mort.

Les experts ont envisagé la possibilité pour le fipronil de se fixer également sur les récepteurs GABA des mammifères en perturbant l'activité des cellules nerveuses.

Le fipronil est un inhibiteur d'un sous-type de récepteurs du GABA : les récepteurs-canaux du chlore (appelés récepteurs GABA-A). Le récepteur GABA-A est présent dans le cortex cérébral, les noyaux thalamiques et la couche granulaire du cervelet. Il est impliqué dans la neurotransmission, par une action inhibitrice. Il existe plusieurs sous-types de récepteurs GABA-A qui diffèrent par certaines de leurs sous-unités, pouvant expliquer la toxicité sélective du fipronil entre les espèces animales. Une affinité moindre pour les récepteurs GABA-A des mammifères conférerait au fipronil une toxicité sélective pour l'insecte. *In vitro*, le fipronil a présenté une forte affinité de liaison au récepteur homo-oligomère $\beta 3$ ou récepteur natif de l'insecte tandis que sa liaison au récepteur $\beta 3$ hétéro-oligomère du

¹⁹ Nombre exact d'animaux par dose non précisé, absence de données sur la passage transcutané du fipronil, absence de dosage sanguin du fipronil (marqueur d'exposition), pas de garantie de suivi des Bonnes Pratiques de Laboratoire.

mammifère est faible. Par ailleurs, comparé aux autres pesticides agissant au niveau du récepteur GABA, le fipronil a montré la plus grande spécificité de liaison pour les récepteurs des insectes [16].

Références bibliographiques pour la question 2

- [1] McClain R.M., Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment, *Mutation Res.*, 1995, 333, 131-142.
- [2] Studer H., Derwahl M., Mechanisms of noneoplastic endocrine hyperplasia – a changing concept : a review focused on the thyroid gland, *Endocrine Reviews*, 1995, 16, 4, 411-426.
- [3] U.S. Environmental Protection Agency, *Assessment of thyroid follicular cell tumors*, EPA/630/R-97/002, March 1998.
- [4] Hard G.C., Recent developments in the investigation of thyroid reguratin and thyroid carcinogenesis, *Environ. Hlth. Perspect.*, 1998, 106, 8, 427-436.
- [5] Hurley P.M., Hill R.N., Whiting R.J., Mode of carcinogenic actin of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents, *Environ. Hlth. Perspect.*, 1998, 106, 8, 437-445.
- [6] IARC, Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis, *IARC Scientific Publications* n° 147, 1999.
- [7] RIVM, *Follicular Thyroid Tumours* in Rodents In report 601516009/2002, Factsheets for the (eco)toxicological risk assessment strategy of the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Part II, p 27-43, 2002.
- [8] European Commission, European Chemicals Bureau, ECBI/49/99 Add. 1 Rev. 2 ; Draft Summary Record, Commission Group of Specialized Experts in the Fields of Carcinogenicity, Mutagenicity and Reprotoxicity, Meeting at Arona, 12 September 1999.
- [9] Commission des Communautés européennes – Bruxelles, le 17/12/1999 – Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen – Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens ; une série de substances suspectées d'influer sur le système hormonal des hommes et des animaux – COM(1999) 706 final.
- [10] Ohi M., Dalsenter P.R., Andrade A.J.M., Nascimento A.J. Reproductive adverse effects of fipronil in Wistar rats. *Toxicology Letters*, 2004: 146 ;121-127.
- [11] Tang J. Usmani K.A., Hodgson E., Rose R.L. *In vitro* metabolism of fipronil by human and rat cytochrome P450 and its interactions with testosterone and diazepam. *Chemical-Biological Interactions*. 2004 :147 ; 319-329.
- [12] Hainzl D, Cole LM, Casida JE. Mechanisms for selective toxicity of Fipronil Insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem. Res. Toxicol.*, 11 (12) : 1529-1535, 1998.
- [13] Ratra GS, Casida JE. GABA receptor subunit composition relative to insecticide potency and selectivity. *Toxicol Lett.* 122 (3) : 215-22, 2001a.
- [14] Ratra GS, Kamita SG, Casida JE. Role of human GABA(A) receptor beta3 subunit in insecticide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 172 (3) : 233-40, 2001b.
- [15] Zhao X, Salgado VL, Yeh JZ, Narahashi T. Differential actions of Fipronil and dieldrin insecticides on GABA-gated chloride channels in cockroach neurons. *J. Pharmacol. Experimental Therap.* 306 (3) : 914-924, 2003.
- [16] Mohamed F, Senarathna L, Percy A, Abeyewardene M, Eaglesham G, Cheng R, Azher S, Hittarage A, Dissanayake W, Sheriff MH, Davies W, Buckley NA, Eddleston M. Acute human self-poisoning with the N-phenylpyrazole insecticide fipronil -a GABAA-gated chloride channel blocker. *J Toxicol Clin Toxicol.* 42(7) : 955-63, 2004.

Question 3 :

Comment sont dosés le fipronil, ses métabolites et ses produits de dégradation ?

La recherche de résidus dans diverses matrices (plantes, tissus animaux) est réalisée en utilisant des méthodes analytiques basées sur la chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électrons ou à un spectromètre de masse.

1 Limite de quantification de la méthode

La mise en œuvre des méthodes montre que les limites de quantification (LQ)²⁰ ne sont pas les mêmes pour toutes les matrices. Certaines matrices, en particulier végétales, peuvent contenir des interférents dont il est difficile de se débarrasser et qui ont pour conséquence d'augmenter la LQ. Au niveau de la méthodologie analytique, le détecteur à capture d'électrons est environ dix fois moins sensible que la spectrométrie de masse, car il est plus sensible à la présence des interférents et moins spécifique.

En ce qui concerne les matrices, les différences du taux de lipides permettent d'expliquer les variations de LQ. Cette limite est par exemple, 10 fois plus élevée dans la graisse de bovin et les œufs (10 à 20 µg/kg) et dans les matrices végétales (20 µg/kg) que dans le lait (1 µg/kg).

2 Evolution des méthodes

Les méthodes d'analyse ont évolué rapidement et ont été perfectionnées au cours des derniers mois pour parvenir à la recherche de résidus présents en très faible quantité. Cette évolution a été possible en utilisant des procédés d'extraction et de purification différents de ceux utilisés précédemment. Il est ainsi possible de quantifier les résidus de fipronil et de ses métabolites à partir de 0,1 µg/kg dans le lait et de 0,2 µg/kg dans les matrices végétales ou animales, la limite de détection (LD)²¹ étant respectivement de 0,05 et de 0,07 µg/kg.

Certains artefacts peuvent survenir au cours de l'analyse. L'effet mémoire se caractérise par la présence rémanente de l'analyte dans l'appareil de mesure lui-même, ce qui pollue systématiquement les analyses suivantes. Une des conséquences se traduirait par la difficulté à obtenir un blanc analytique.

3 Assurance qualité

L'utilisation d'un référentiel d'accréditation garantit que les analyses sont réalisées en respectant un cahier des charges. Dans le cas de l'accréditation COFRAC, ce référentiel peut être défini dans un programme d'accréditation. Le référentiel applicable dans le cas des fiproles s'intitule "Analyse de contaminants chimiques chez les animaux dans leurs produits et les denrées alimentaires destinées à l'homme ou aux animaux : résidus de pesticides" (programme 99-2). Il devra être complété par des documents spécifiques reflétant l'état de l'art en particulier pour la mise en œuvre de la spectrométrie de masse.

²⁰ Définitions AFNOR, FD V 01-000 décembre 1999

- Limite de quantification (LOQ ou LQ) : plus petite concentration ou teneur de l'analyte pouvant être quantifiée avec une incertitude acceptable, dans les conditions expérimentales décrites de la méthode.
- Incertitude de mesure : paramètre, associé au résultat d'un mesurage, qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourrait raisonnablement être attribuée au mesurage.

²¹ Limite de détection (LOD ou LD) : plus petite concentration ou teneur de l'analyte pouvant être détectée, mais non quantifiée, dans les conditions expérimentales décrites de la méthode.

Question 4 :

Comment sont déterminés les niveaux de résidus de fipronil dans l'alimentation ?

La procédure d'autorisation de mise sur le marché de produits phytosanitaires consiste à vérifier que ces produits sont composés de substances autorisées (au sens de la directive 91/414/CEE) et que, dans les conditions d'utilisation conformes aux principes des bonnes pratiques agricoles, ils sont efficaces et n'exercent aucun effet inacceptable sur la santé humaine ou animale et l'environnement.

L'une des étapes de cette procédure d'évaluation s'intéresse tout particulièrement aux résidus de pesticides et fixe des valeurs à ne pas dépasser, appelées Limites Maximales de Résidus (LMR), dont l'objectif est de protéger la santé des consommateurs tout en facilitant le commerce international.

1 Définition et principes pour la détermination d'une LMR

Une "*limite maximale de résidu*" ou LMR est définie par le *Codex Alimentarius*²² comme la concentration maximale du résidu d'un pesticide (exprimée en mg/kg) autorisée officiellement dans/sur des produits alimentaires ou des aliments pour animaux²³. Elle correspond au niveau maximum de résidus que l'on peut s'attendre à trouver dans une denrée alimentaire (végétale ou animale) après application d'un pesticide conformément aux bonnes pratiques agricoles. Elle permet, d'une part de contrôler le respect de la dose autorisée et du délai avant récolte et d'autre part, de garantir la protection du consommateur.

On entend par "*résidus de pesticides*" toute substance présente dans les aliments, les produits agricoles ou les aliments pour animaux par suite de l'utilisation d'un pesticide. Ce terme englobe tous les dérivés d'un pesticide, tels que les produits de conversion et de réaction, les métabolites et les impuretés que l'on considère comme ayant une importance sur le plan toxicologique.

Chaque espèce végétale traitée par une substance active autorisée fait l'objet d'une LMR spécifique exprimée en mg/kg. Ces limites maximales sont généralement établies sur les denrées alimentaires brutes (y compris les parties non comestibles) telles qu'elles sont récoltées ou entreposées et concernent peu les produits transformés (excepté les vins, huiles et aliments pour nourrissons).

L'élaboration d'une LMR pour une substance active et une culture donnée comporte 3 étapes : la définition de la Bonne Pratique Agricole critique (BPA), la mise en place des expérimentations résidus et l'évaluation de l'exposition alimentaire du consommateur.

- 1) Définir la **Bonne Pratique Agricole "critique"** parmi les diverses possibilités d'usage d'une substance active, où le niveau de résidus est le plus important (dose/ha la plus élevée, délai de traitement avant récolte le plus court).
- 2) Mettre en place des **expérimentations résidus** dans la ou les culture(s) concernée(s) par l'utilisation de la substance active conformément à la BPA critique. La moyenne et la dispersion des résultats d'analyse sont utilisées pour calculer une valeur de LMR.
- 3) Estimer l'exposition du consommateur en calculant **l'apport journalier maximum théorique (AJMT)** c'est à dire *la quantité maximum de résidus qu'un individu est susceptible d'ingérer quotidiennement*. L'AJMT, exprimé en milligramme de résidus par personne et par jour (pour un individu de poids moyen de 60 kg), est obtenu en multipliant la LMR fixée pour un aliment donné par la quantité moyenne d'aliment consommé, et cela pour chacune des denrées alimentaires

²² Commission mixte FAO/OMS chargée de la formulation, de l'harmonisation et de l'application de normes alimentaires à l'échelle internationale.

²³ Guide pour le calcul prévisionnel des quantités de résidus de pesticides appliqué pour l'alimentation (révisé), préparé par le système mondial de surveillance continue de l'environnement/programme alimentaire (GEMS/Food programme) en collaboration avec le comité du Codex sur les résidus de pesticides et publié par l'Organisation mondiale de la santé, 1997 (OMS/FSF/FOS/97.7).

ayant une LMR. La valeur de l'AJMT ne doit pas être supérieure à celle de la DJA (Dose Journalière Admissible).

2 Détermination des niveaux de résidus de fipronil dans les denrées végétales

La procédure d'évaluation des niveaux de résidus de fipronil dans les produits végétaux comprend 2 étapes :

- 1^{ère} étape : étude du métabolisme et de la cinétique chez la plante avec la substance radiomarquée (¹⁴C) pour obtenir des informations qualitatives (identification des métabolites principalement).
- 2^{nde} étape : étude en champs avec la substance non radiomarquée pour obtenir des données qualitatives, afin de confirmer la définition du résidu (métabolites identifiés en première étape et leurs proportions respectives) et surtout quantitatives afin de fixer les LMR.

Ces 2 étapes peuvent s'appliquer à l'étude des cultures de rotation.

De manière générale, les végétaux sont divisés en 5 groupes : les oléagineux/protéagineux, les céréales, les cultures feuilles, les cultures racines et les cultures fruits. Les études de métabolisme sont nécessaires sur l'ensemble des groupes de culture concernés par la demande d'autorisation. Par exemple, une étude de métabolisme chez le maïs ne permettra d'obtenir une autorisation que sur le groupe céréales. Toutefois, s'il est démontré que le métabolisme dans 3 des groupes de culture est similaire, il ne sera pas demandé d'étude complémentaire.

Concernant le fipronil, les études ont été réalisées sur 3 groupes de cultures : **céréales (blé, maïs) oléagineux/protéagineux (tournesol, coton) et culture racines (betterave)**, avec des traitements de sol ou de semences, à des doses supérieures à la dose de référence de 100 g/ha en traitement de sol.

2.1 Etudes de métabolisme avec la molécule radiomarquée

Ces études ont permis d'identifier les molécules présentes dans la plante (parmi les 10 à 15 recherchées) et qui sont principalement la molécule parent (fipronil), le métabolite sulfone (MB 46136) et l'amide (RPA 200766). Le métabolite sulfide (MB 46950) est également présent mais à des niveaux relativement faibles (2 à 4% de la radioactivité totale). Le métabolite désulfinyl (MB 46513), bien que recherché, n'a jamais été identifié dans ces essais, à l'exception d'une étude complémentaire fournie en début d'année par la firme sur le tournesol en traitement de semence où il a été observé à un niveau très faible, représentant 0,3 % de la radioactivité totale.

Dans la définition du résidu de pesticide²⁴, les composés sont retenus en fonction de leur teneur, de leur toxicité et des contraintes analytiques. Les 3 molécules pertinentes selon cette définition sont donc le fipronil, la sulfone et l'amide. Toutefois, les compléments d'étude de toxicité de l'amide ont montré que cette dernière n'avait pas d'activité GABA et que son niveau de toxicité était moins élevé. Par conséquent, **la définition du résidu a été limitée à la somme de "fipronil + sulfone"**.

Néanmoins, il faut noter que ces études ont été uniquement réalisées en traitement de sol (avec incorporation) ou de semences et non en application foliaire (qui pourrait générer le métabolite de photodégradation désulfinyl) dans la mesure où aucun usage en application foliaire ne sera soutenu au niveau européen. Ce type d'application, actuellement autorisé en Espagne sur la pomme de terre, ne sera plus supporté. Dans une étude en application foliaire sur le coton, le MB49513 (désulfinyl) a

²⁴ Lignes directrices pour la production de données relatives aux résidus conformément à l'annexe II, partie A, section 6, et à l'annexe III, partie A, section 8, de la directive 91/414/CEE concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Appendice A - Métabolisme et répartition dans les végétaux, (Doc. 7028/VI/95).

effectivement été retrouvé mais à des niveaux très faibles, ne dépassant pas 2% de la radioactivité totale.

Au niveau international, le *Codex Alimentarius*, sur proposition de l'Allemagne, propose une définition qui ne prend en compte que le fipronil (sans le métabolite sulfone). Dans sa monographie, la France ne reprend pas cette définition mais propose la somme de "fipronil + sulfone", compte tenu de la toxicité de ce métabolite et de sa présence en proportion généralement supérieure au fipronil dans la plante.

2.2 Etudes de résidus en plein champ

Environ 70 essais en champ ont été réalisés. Les composés recherchés ne se sont pas limités au fipronil et au composé sulfone, d'autres métabolites (sulfide, désulfinyl, amide) ont également été pris en compte afin de confirmer la nature du résidu.

Les limites de quantification de ces essais ont varié de 0,002 à 0,010 mg/kg (2 et 10 ppb), cette dernière valeur correspondant aux études les plus anciennes, datant du début des années 1990, avec une analyse par GC/MS. Afin de confirmer l'absence de résidus dans le maïs grain, des études complémentaires ont été demandées à la firme, avec une limite de quantification plus basse, de 0,0005 mg/kg soit 0,5 µg/kg (méthode LC/MS/MS). Les résultats sont attendus pour début 2005.

Sur la base des résultats d'essais réalisés à 200 g/ha et ne montrant pas de résidus supérieurs à la limite de quantification de 0,002 mg/kg (2 ppb), la France propose une LMR (somme de fipronil + sulfone) de 0,005 mg/kg pour le maïs grain et pour le tournesol.

2.3 Cultures de rotation

La rotation des cultures consiste à alterner différentes espèces végétales sur une même surface au cours de plusieurs années consécutives.

L'expérience se déroule après traitement (163 g/ha dans le cas du fipronil) sur sol nu, condition majorante puisqu'il n'y a pas "d'exportation" due à la première culture et comprend la plantation après 30 jours, 5-6 mois et 1 an de 3 types de cultures (une culture racines, une culture feuilles et une culture céréales). L'un des objectifs de ce type d'étude est de s'assurer que la définition du résidu proposée initialement est correcte et qu'il n'y a pas apparition de nouveaux métabolites qui pourraient se révéler majeurs dans la plante.

Les résultats mettent en évidence la présence de fipronil, sulfone, RPA 200761, RPA 200766. Le désulfinyl (MB 46513), bien que recherché, n'a pas été observé. Dans les cultures de rotation, la somme "fipronil + sulfone" représente toujours les composés majoritaires et la définition du résidu proposée pour la plante s'applique également aux cultures de rotation.

2.4 Conclusion sur les denrées végétales

Du point de vue qualitatif, l'étude de la distribution dans la plante de fipronil radiomarké permet d'observer que, pour le maïs et le tournesol, un maximum de 4,8 % de la radioactivité appliquée au sol se retrouvent dans les parties aériennes de la plante à la récolte.

Pour le maïs, environ 0,4 et 0,8 % de la radioactivité appliquée se retrouvent dans la partie verte 42 et 106 jours après traitement.

Pour le tournesol, environ 4,8% de la radioactivité appliquée se retrouvent dans les feuilles (4 %), la tige (0,6 %), le capitule et les graines (0,2%).

Du point de vue quantitatif, il convient néanmoins de rappeler que dans les études conduites avec des doses d'application jusqu'à 6 fois supérieures à la dose de 50 g/ha apportée par un traitement de semence BPA, aucun résidu de fipronil, de sulfone, de sulfide, de désulfinyl ou d'amide n'a été

quantifié dans 17 des 19 essais en champs. Les limites de quantification se sont échelonnées d'une valeur de 10 à 20 µg/kg pour les essais réalisés avant 1993/94, à des limites de 2 et 1 µg/kg pour les essais plus récents. Seuls 2 essais ont montré des niveaux de résidus supérieurs à la limite de quantification, mais à des concentrations s'échelonnant de 0,013 à 0,089 mg/kg de fipronil, de sulfone ou d'amide et pour des délais avant récolte très courts (14 et 18 jours).

3 Détermination des niveaux de résidus de fipronil dans les denrées animales

La procédure d'évaluation des niveaux de résidus de fipronil dans les produits animaux comprend 2 étapes :

- 1^{ère} étape : études du métabolisme avec la substance radiomarquée (¹⁴C) chez les animaux (chèvre et poule pondeuse) qui permettent de fixer une définition du résidu pour les produits d'origine animale.
- 2^{ème} étape : étude d'alimentation chez l'animal afin de fixer des LMR.

3.1 Etudes de métabolisme animal avec la molécule radiomarquée

Des études expérimentales ont été réalisées aux doses de 0,05 - 2 et 10 mg de fipronil /kg d'aliment (exprimé en matière sèche, conformément aux lignes directrices), pendant 7 jours chez la chèvre et 28 jours chez la poule.

Chez la chèvre, les molécules majoritaires retrouvées dans le lait, les muscles, les reins, le foie, les graisses sont le fipronil, la sulfone et dans une moindre mesure le sulfide (fipronil et sulfone représentant plus de 75 % des résidus).

Chez la poule (organes, tissus) et dans les œufs, la sulfone représente à elle seule plus de 95% des résidus.

Ces expériences permettent de fixer la définition du résidu pour les produits d'origine animale à la somme de "fipronil + sulfone".

3.2 Etudes d'alimentation chez l'animal

Des études ont été réalisées avec des teneurs en résidus de fipronil de 0,04, 0,13 et 0,43 mg/kg d'aliment exprimé en matière sèche (kg MS), avec 3 vaches par groupe pendant 35 jours et 9 poules par groupe pendant 42 jours.

Ces expériences mettent en évidence une relation linéaire entre la concentration en fipronil dans l'aliment et les concentrations en résidus (fipronil + sulfone) dans les tissus et le lait. Les régressions ont été calculées avec les hypothèses suivantes :

- si aucun résidu n'est détecté, la valeur de résidus est considérée comme nulle ;
- si la teneur de résidus se situe entre la limite de détection et la limite de quantification, la valeur de résidu est considérée comme égale à la moitié de limite de quantification, c'est-à-dire 0,005 mg/kg.

Ces études permettent de calculer des coefficients de transfert (maximal et moyen) pour chaque tissu (rapport entre le niveau de résidu dans le tissu et la concentration de fipronil dans l'aliment).

En se basant sur l'estimation de l'apport journalier en fipronil chez l'animal, les valeurs de LMR pour les produits d'origine animale sont calculées en utilisant le coefficient de transfert maximum observé chez l'un des animaux testés²⁵.

²⁵ Dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, ce n'est plus la valeur maximale du coefficient de transfert qui est utilisée, mais la valeur moyenne de 0,088 (calculée sur les 3 animaux), ce qui conduit à une valeur estimée en résidus dans le lait de 0,0017 mg/kg.

Par exemple pour le lait, compte tenu d'un apport journalier en fipronil estimé à 0,011 mg/kg d'aliment exprimé en matière sèche (sur la base d'une teneur en résidus de 0,004 mg/kg de maïs d'ensilage, égale à la somme des LOQ de 0,002 mg/kg atteintes pour le fipronil et la sulfone) et d'un coefficient de transfert maximum de 0,14, la teneur en résidu dans le lait est estimée à 0,0015 mg/kg (0,011 mg/kg x 0,14). Compte tenu de cette faible valeur, la France n'a pas jugé nécessaire de proposer une LMR pour le lait, dans sa monographie. En effet, cette estimation repose sur l'hypothèse haute d'un niveau en résidus de 0,004 mg/kg dans le maïs ensilage pour 100 % de l'alimentation de la vache. Le niveau "réel" devrait être plus faible et l'abaissement de la LOQ devrait permettre de le confirmer.

Concernant les autres produits d'origine animale, sur la base des coefficients de transfert calculés dans la graisse (1,7), dans le foie (0,30) et dans le rein (0,15), la France propose une LMR (somme de fipronil + sulfone) de 0,03 mg/kg dans la graisse animale et 0,01 mg/kg dans les abats de ruminants (foie, rein).

3.3 Conclusion sur les denrées animales

Du point de vue qualitatif, les études de distribution de fipronil radiomarké chez l'animal (chèvre, poule) permettent d'observer que les niveaux résiduels de radioactivité les plus élevés sont retrouvés dans la graisse (viscérale et péri-rénale). Un peu plus de 1 % de la radioactivité administrée à la chèvre se retrouve dans le lait entier, tandis que le jaune d'œuf représente environ 13 % de la radioactivité administrée à la poule.

Du point de vue quantitatif, aucun résidu de fipronil ou sulfone n'a été quantifié (limite de quantification de 0,01 mg/kg) dans le lait de vaches nourries avec une alimentation enrichie en fipronil correspondant à 4 fois le niveau de résidus estimé à partir des études les plus récentes dans le maïs, dans lesquelles aucun résidu de fipronil ou de sulfone n'a été quantifié (limites de quantification de 0,002 mg/kg), dans les conditions d'application en traitement de semence BPA.

Les seuls résidus quantifiés correspondent au métabolite sulfone dans la graisse (0,048 mg/kg) et dans le foie (0,012 mg/kg).

4 Cas particulier de l'alimentation infantile

Les nourrissons et les enfants en bas âge peuvent présenter des modes d'exposition et une sensibilité aux effets des pesticides différents de l'adulte. Dans cet esprit, la Commission Européenne a adopté, de façon provisoire, une limite maximale de résidus (LMR) unique de 0,01 mg/kg de produit fini, pour les aliments destinés spécifiquement aux nourrissons et aux enfants en bas âge, applicable depuis 1^{er} juillet 2002 (directives 99/39/CE et 99/50/CE modifiant les directives 91/321/CEE et 96/5/CE).

Ces deux directives communautaires, publiées en 1999, ont été modifiées en 2003²⁶ adoptant des positions plus restrictives vis-à-vis de certains pesticides au regard de l'alimentation infantile. Elles introduisent :

- une liste de 11 pesticides ne pouvant plus être utilisés pour la production agricole destinée à la fabrication de préparations et d'aliments pour les enfants en bas âge ;
- des teneurs maximales spécifiques en résidus de pesticides dans ces produits pour 5 autres pesticides dont le fipronil, inférieures à la limite générale maximale de 0,01 mg/kg pré-citée. **Pour le fipronil**, la nouvelle teneur maximale en résidus est fixée à 0,004 mg/kg (somme de fipronil + désulfinyl) de produits commerciaux pour l'alimentation infantile prêts à être consommés ou reconstitués selon les instructions du fabricant.

²⁶ Directive 2003/14/CE du 10 février 2003 modifiant la directive 91/321/CEE (et la directive 99/50/CE) concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, Directive 2003/13/CE du 10 février 2003 modifiant la directive 96/5/CE (et la directive 99/39/CE) concernant les préparations à base de céréales et les aliments pour bébés destinés aux nourrissons et enfants en bas âge. Ces deux directives ont été transposées en droit français par l'arrêté du 18 février 2005 modifiant l'arrêté du 1^{er} juillet 1976 relatif aux aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge.

Il convient de noter qu'aucune LMR spécifique n'est fixée pour les aliments courants consommés par cette fraction de la population.

5 Détermination de la valeur guide dans l'eau

La directive 80/778/CEE du 15 juillet 1980 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine a fixé, pour les pesticides, une limite de qualité de 0,1 µg/L par substance et une valeur de 0,5 µg/L pour le total des substances. La limite de qualité de 0,1 µg/L a été fixée dans un objectif de précaution en considérant que les pesticides n'étaient pas des constituants naturels des eaux et, qu'en conséquence, on ne devait pas les y retrouver. Cette valeur correspond aux seuils de détection des méthodes d'analyse disponibles au début des années 1970 pour les pesticides recherchés à l'époque. Elle n'est pas fondée sur une approche toxicologique et n'a donc pas de signification sanitaire.

L'évolution des techniques analytiques a permis d'améliorer les conditions de contrôle des pesticides dans les eaux d'alimentation. Des teneurs en pesticide inférieures ou égales à 0,1 µg/L ont pu être détectées. La nouvelle directive 98/83/CE, du 3 novembre 1998, qui abroge et remplace la directive 80/778/CEE, reconduit les valeurs paramétriques de 0,1 µg/L pour chaque pesticide, y compris les métabolites et les produits de dégradation et de réaction pertinents, sauf pour l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachlorépoxyde dont la valeur paramétrique est de 0,03 µg/L. La directive impose également une limite totale de 0,5 µg/L pour l'ensemble des pesticides détectés et quantifiés dans le cadre de la procédure de contrôle.

La limite de qualité du fipronil dans l'eau de boisson est donc de 0,1 µg/L.

Par ailleurs, le code de la santé publique, qui transpose cette directive, fixe des limites de qualité pour les eaux brutes utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine. Ainsi, leur teneurs en pesticides ne peuvent dépasser 2 µg/L d'eau par substance individualisée.

Question 5 :

Quel est le niveau d'exposition de l'homme au fipronil par la voie alimentaire et par l'eau de boisson ?

1 Introduction

Population générale

La population générale peut être exposée par voie orale au travers des denrées susceptibles de contenir des résidus de fipronil ou de ses métabolites et au travers de l'eau de boisson.

Enfants

D'une façon générale, les nourrissons et les enfants en bas âge (0-18 mois) peuvent être plus ou moins sensibles que l'adulte pour des niveaux comparables d'exposition aux pesticides. Ces différences semblent spécifiques du composé.

Les différences quantitatives de toxicité des pesticides entre les enfants et les adultes sont liées en partie aux différences de processus toxicocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination) et toxicodynamiques (traduction en effet toxique au niveau du site cible). Chez l'homme, la maturation de la plupart des processus biochimiques et physiologiques des principaux systèmes corporels (système nerveux central et endocrinien, immunologique et reproducteur) a lieu pendant les deux premières années de la vie. Les différences de composition corporelle (eau, lipides, protéines) et les proportions relatives des divers organes (muscles, os, cerveau...) peuvent également influencer sur la toxicité. En revanche, la détoxification de nombreuses substances chimiques atteint et dépasse les niveaux adultes (exprimés sur la base du poids corporel) durant la première année de vie (NRC, 1993²⁷).

Les différences qualitatives de toxicité résultent d'une exposition durant des périodes particulières du développement pendant lesquelles la toxicité peut modifier de façon permanente la structure ou la fonction d'un système.

Les nourrissons et les enfants en bas âge ont, sur la base du poids corporel exprimé en kilogramme, des apports en aliments et en eau trois à quatre fois supérieurs à ceux de l'adulte ; de plus leurs sources de nourriture sont beaucoup moins variées (*Codex alimentarius*, 2000²⁸).

L'exposition alimentaire des nourrissons aux résidus de pesticides durant les 3 premiers mois de la vie provient principalement de l'alimentation au sein, des préparations pour nourrissons et de l'eau. A partir de l'âge de quatre mois environ, l'exposition aux pesticides résulte essentiellement de la consommation d'aliments transformés (aliments courants et aliments spécifiques pour nourrissons), des préparations de suite, des aliments de sevrage et de l'eau utilisée pour reconstituer les produits déshydratés. La consommation, rapportée au poids corporel, de certains aliments tels que les fruits, les légumes, les céréales et les produits laitiers pourrait atteindre un niveau jusqu'à dix fois supérieur à celui des adultes (Even *et al*, 2002²⁹).

Le nourrisson pourrait donc être plus exposé à certains pesticides que l'adulte. Ces différences d'exposition alimentaire aux résidus de pesticides pourraient être à l'origine d'un accroissement du risque sanitaire pour les enfants plus important que les différences de vulnérabilité toxicologiques liées à l'âge (NRC, 1993).

²⁷ NRC, 1993. Pesticide in the diet of infant and children. Washington : National Academy Press, 386 p.

²⁸ Codex Alimentarius, 2000. Possibilité d'établir des LMR spécifiques pour les aliments à base de céréales et les préparations pour nourrissons. CX/PR 00/9. La Haye : CCPR, 12 p.

²⁹ Even I. , Berta J.L., Volatier J.L. Evaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles. Janvier 2002. www.afssa.fr.

2 Données de contamination des denrées alimentaires par le fipronil

2.1 Aliments

Les résidus de fipronil et ses métabolites n'ont pas été recherchés dans le cadre des plans de surveillance et de contrôle des pesticides régulièrement conduits par la DGCCRF et la DGAL sur les denrées végétales et animales. Cependant, dans le cadre de cette saisine, la DGCCRF a procédé au prélèvement et à l'analyse de 20 échantillons (5 par matrice) de margarines à base de tournesol, d'huiles de tournesol et de germes de maïs ainsi que de concombres importés d'Espagne. Des margarines et des huiles de différentes marques commerciales ont été prélevées dans divers points de vente. Pour tous ces échantillons, les teneurs en fipronil et ses métabolites sont inférieures à la limite de détection (LD : 5 µg/kg).

Des résultats d'analyse de fipronil et de ses métabolites (sulfone, désulfinyl et sulfide) dans 8 échantillons de margarine et d'huile de tournesol (provenance non précisée), obtenus par un laboratoire du CNRS, ont été rapportés. Un seul échantillon de margarine présentait des traces (< LQ) de fipronil et de sulfide (LD : 0,05 µg/kg ; LQ : 0,2 µg/kg).

Concernant l'alimentation infantile, des résultats d'analyse portant sur 133 produits finis ont été transmis par le syndicat des fabricants d'aliments infantiles, Alliance 7. Tous les échantillons présentent des teneurs inférieures à la limite de détection du fipronil. Il faut cependant souligner que la limite de détection (LD), selon les matrices, est comprise entre 2,5 et 10 µg/kg (soit 0,0025 et 0,010 mg/kg) (compatible avec l'ancienne limite maximale de résidus alors que la nouvelle limite maximale sera de 0,004 mg/kg soit 4 µg/kg). Par ailleurs, dans 38 produits analysés par la DGCCRF, la présence de fipronil n'a pas été détecté.

Le lait étant un aliment vecteur important, notamment dans l'alimentation des enfants, et compte tenu des études de métabolisme qui montre le passage du fipronil et de ses métabolites dans le lait chez la chèvre, il est apparu intéressant d'obtenir des données de contamination dans le lait. A cet effet, dans le cadre de cette étude, l'Afssa a pris l'initiative d'analyser 47 échantillons de lait de vache du commerce de diverses origines (17 départements), modes de production (conventionnel ou de l'agriculture biologique) et conditionnement [laits de tank (mélangés) ou lait de ferme] pour rechercher des résidus de fipronil et de ses métabolites. Ces analyses ont été réalisées par le Laboratoire d'études et de recherche sur la qualité des aliments sur les procédés agro-alimentaires (LERQAP-Afssa). L'ensemble des résultats obtenus figurent dans le tableau 5.1.

Tableau 5.1 : Résultats des analyses de fipronil et 3 de ses métabolites dans le lait
(en µg/L ; par défaut, 1 litre de lait correspond à 1 kg de produit)

N°	Dépt d'origine	Nature produit	Fipronil LD=0,04 LQ=0,148	Sulfide LD=0,013 LQ=0,057	Sulfone LD=0,04 LQ=0,17	Desulfinyl LD=0,017 LQ=0,068
156	B 322	Lait demi écrémé stérilisé	<LD	<LD	<LD	<LD
231	F 05	lait entier	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
150	F 16	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
193	F 23	Lait demi écrémé pasteurisé	<LD	<LD	<LD	<LD
167	F 35	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
202	F 35	Lait entier UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
203	F 35	Lait croissance demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
205	F 35	Lait entier pasteurisé	<LD	<LD	<LD	<LD
206	F 35	Lait entier stérilisé	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
215	F 35	lait demi écrémé UHT	< LD	< LD	< LD	< LD
216	F 35	lait bio demi écrémé UHT	< LD	< LD	< LD	< LD
182	F 36	Lait entier UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
188	F 42	Lait croissance UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
194	F 42	Lait entier pasteurisé	<LD	<LD	<LD	<LD
154	F 44	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
168	F 44	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
170	F 44	lait entier UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
180	F 44	Lait bio demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD

N°	Dépt d'origine	Nature produit	Fipronil LD=0,04 LQ=0,148	Sulfide LD=0,013 LQ=0,057	Sulfone LD=0,04 LQ=0,17	Desulfinyl LD=0,017 LQ=0,068
192	F 44	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
217	F 44	Lait bio demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
149	F 59	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
169	F 59	Lait croissance demi écrémé UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
178	F 59	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
187	F 59	Lait bio entier UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
197	F 59	Lait bio croissance écrémé UHT	LD<x<LQ	<LD	LD<x<LQ	<LD
198	F 59	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
207	F 59	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
151	F 60	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
155	F 60	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
195	F 60	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
196	F 60	Lait entier UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
200	F 60	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	< LD	< LD
201	F 62	Lait demi écrémé UHT	< LD	< LD	LD<x<LQ	< LD
15	F 63	lait entier cru	<LD	<LD	<LD	<LD
152	F 63	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
190	F 63	Lait montagne entier UHT	LD<x<LQ	<LD	<LD	<LD
191	F 63	Lait montagne écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
208	F 63	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
176	F 67	Lait pasteurisé entier (ferme)	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
177	F 67	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
189	F 72	Lait entier UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
153	F 74	Lait entier bouilli (ferme)	<LD	<LD	<LD	<LD
171	F 78	Lait entier cru (ferme)	<LD	<LD	<LD	<LD
181	F 80	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
199	F 80	Lait demi écrémé UHT	<LD	<LD	<LD	<LD
183	F 85	Lait entier pasteurisé	<LD	<LD	LD<x<LQ	<LD
218	F 85	Lait demi écrémé UHT	< LD	< LD	< LD	< LD

Sur les 47 échantillons de lait analysés, 1 échantillon présente des traces de fipronil et de sulfone, 1 échantillon, des traces de fipronil uniquement et 15 échantillons, des traces de sulfone uniquement (< LQ). Les métabolites sulfide et désulfinyl n'ont été détectés dans aucun des échantillons.

Par ailleurs, un résultat d'analyse de fipronil et de ses métabolites (sulfone, désulfinyl et sulfide) dans un échantillon de lait (provenance non précisée), obtenu par un laboratoire du CNRS, a été rapporté. Cet échantillon présentait une teneur en sulfone de 0,2 µg/kg (LD : 0,04 µg/kg ; LQ : 0,1 µg/kg).

Si ces quelques données montrent que les résidus de fipronil dans les denrées, transformées ou non, sont vraisemblablement très faibles, elles sont cependant trop peu nombreuses et non représentatives en terme d'échantillonnage, pour permettre d'estimer une exposition réaliste de la population française. C'est la raison pour laquelle il a été procédé à des calculs d'exposition théorique (cf. question 4 paragraphe 4). Cependant, il est apparu intéressant d'estimer l'impact de données mesurées dans le lait sur l'exposition des enfants en bas-âge.

2.2 Eau

Dans le cadre de la surveillance de la qualité des eaux de boisson, les services de la Direction générale de la santé procèdent régulièrement à des analyses de pesticides dans les eaux brutes et dans les eaux destinées à la consommation afin de s'assurer de la conformité des eaux de boisson à la limite de qualité de 0,1 µg/L, définie dans le Code de la santé publique³⁰ pour les pesticides.

³⁰ Code de la santé publique : Titre II sécurité sanitaire des eaux et des aliments, Chapitre I^{er} eaux potables

Des prélèvements ont été effectués dans six départements métropolitains et deux départements d'Outre-mer. Le tableau 5.2 présente le nombre d'échantillons prélevés et analysés par département et selon le lieu de prélèvement : à la ressource (eau brute) ou à la distribution (eau pour la consommation humaine).

Tableau 5.2 : Bilan des analyses d'eaux réalisées par département

Département	Eau brute (nb d'analyses)	Eau distribuée (nb d'analyses)
Côte d'Or	32	15
Doubs	3	107
Drôme	51	14
Rhône	100	97
Loire	27	7
Savoie	1	0
Réunion	147	19
Martinique	115	23
TOTAL (758)	476	282

Données extraites de la base SISE-EAUX du Ministère de la Santé

Au total, entre 2002 et 2003, 758 échantillons ont été analysés. Pour tous ces échantillons, la concentration en fipronil est inférieure à la limite de détection³¹ qui, selon les laboratoires, est de 0,01 µg/L, 0,025 µg/L ou de 0,05 µg/L. Il convient de noter que les résultats de ces analyses ne prennent pas en compte les éventuels métabolites du fipronil.

3. Données de consommation

Plusieurs types de régime alimentaire fondés sur des données de consommation alimentaire différentes sont utilisés pour évaluer l'exposition de la population aux contaminants, en particulier aux pesticides. Selon les régimes alimentaires appliqués, les estimations de l'exposition des consommateurs seront différentes.

Régime alimentaire GEMS/FOOD

Dans le cadre du "Global Environment Monitoring System/Food Contamination Monitoring and Assessment programme" (GEMS/FOOD), l'OMS a développé 5 régimes alimentaires régionaux moyens adaptés aux différentes régions du monde (Europe incluant USA et Canada, Amérique Latine, Afrique, Orient et Moyen-Orient). Ces régimes sont fondés sur le respect d'un équilibre alimentaire globalement adapté à ces cinq régions. Ils sont utilisés dans les estimations d'exposition aux pesticides par les instances d'évaluation européennes et internationales.

Concernant la consommation d'eau, l'OMS estime qu'un adulte de 60 kg consomme 2 L par jour, un enfant de 10 kg, 1 L par jour et un nourrisson de 5 kg consomme 0,750 L par jour. Ces valeurs correspondent à celles des forts consommateurs d'eau en France (1,8 L/j pour un adulte, Beaudeau *et al.*, 2003³²).

NB : La France disposant de ses propres données de consommation, le régime alimentaire GEMS/FOOD n'a pas été utilisé dans les estimations d'exposition alimentaire théorique présentées ensuite.

³¹ L'arrêté du 17 septembre 2003 relatif aux méthodes d'analyse des échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performances précise que, pour chaque pesticide pris individuellement, la justesse et la fidélité ne doivent pas dépasser 25 % de la valeur paramétrique (soit 0,025 µg/L) et les valeurs d'objectifs pour les limites de détection et de quantification sont respectivement de 0,025 et 0,05 µg/L.

³² Beaudeau P. *et al.* (2003). Consommation d'eau du robinet pour la boisson en France métropolitaine : résultats tirés de l'enquête alimentaire INCA 1. Environnement, Risques et santé, Vol. 2, n°3, 147-158.

Régime alimentaire INCA de la population générale française de 3 ans et plus

Les données de consommation sont celles de l'enquête nationale de consommation alimentaire INCA 1999³³ qui porte sur les consommateurs de 3 ans et plus. Ce modèle tient compte du poids et de la consommation réels de l'individu.

Régime alimentaire des nourrissons et enfants en bas-âge (moins de 3 ans) de la population française

Les données de consommation proviennent de l'enquête SOFRES-Alliance 7–CHU Dijon³⁴. Les enfants nourris au sein ont été exclus de l'étude. Les produits consommés ont été "recodés" de façon à les transformer en aliments analysables en termes de pesticides, c'est-à-dire que sont évaluées les parts de chacun des produits susceptibles de contenir des pesticides. Toute la diète d'un enfant est prise en considération qu'il consomme des aliments qui lui sont spécifiquement destinés (aliments dits "diététiques") ou qu'il s'agisse d'aliments à destination plus générale (aliments dits "courants"), afin de prendre en compte l'alimentation dans son exhaustivité. Ce modèle tient compte du poids et de la consommation réels de l'individu.

Régime alimentaire mis au point par la Commission d'étude de la toxicité des produits antiparasitaires à usage agricole (Commission des toxiques)

Afin de conduire les évaluations d'exposition aux pesticides en France, la Commission des Toxiques du Ministère de l'Agriculture a développé 3 régimes alimentaires pour l'adulte de 60 kg, le petit enfant (7-12 mois) de 8,8 kg et le jeune enfant (13-18 mois) de 10,6 kg. Les données de consommation pour le régime alimentaire de l'adulte sont issues du panel Secodip³⁵. Le régime alimentaire des enfants est fondé sur les données de consommation de l'enquête SOFRES-Alliance 7–CHU Dijon dont les produits ont été recodés (cf ci-dessus).

Les régimes alimentaires prennent en compte les consommations moyennes selon les classes d'âge sauf pour deux aliments qui sont considérés comme les vecteurs de contamination les plus importants auxquels une valeur de consommation plus élevée correspondant au percentile 97,5 est appliquée. Ce mode de calcul permet de situer l'exposition potentielle du consommateur compte tenu des usages prévus par rapport à la dose journalière admissible.

La définition de ces régimes alimentaires pour l'évaluation de l'exposition alimentaire aux pesticides a été validée par une étude d'exposition théorique comparée avec le régime alimentaire INCA portant sur 6 pesticides dont le fipronil.

Pour la consommation d'eau, ce modèle prend en compte une consommation de 1 L pour l'adulte, 0,245 L pour le jeune enfant et 0,109 L pour le petit enfant. Ces valeurs correspondent à la consommation moyenne de la population générale selon les classes d'âge.

³³ Cette enquête a été réalisée par le CREDOC-DGAL-AFSSA en 1998-99. Elle recueille toutes les prises alimentaires des individus pendant une semaine entière. Les données de consommation alimentaire ont été obtenues à partir de carnets de consommation, renseignés sur une période de 7 jours consécutifs. L'enquête a été réalisée auprès de 3003 individus, enfants et adultes, représentatifs de la population française métropolitaine. La représentativité nationale a été assurée par stratification (âge, sexe, PCS individuelle et taille du ménage). L'échantillon des adultes comprend 1985 individus de 15 ans et plus. Les calculs ne portent que sur les adultes normo-évaluants soit 1474 individus. L'échantillon des enfants regroupe 1018 individus âgés de 3 à 14 ans. Ne disposant d'aucune formule permettant de sélectionner les individus sous-évaluants, cet échantillon n'a pas été redressé.

³⁴ Cette enquête, réalisée en 1997 par la Sofres et le CHU de Dijon pour le syndicat Alliance 7, porte sur un échantillon de 658 enfants âgés de 1 à 30 mois, représentatif des familles françaises métropolitaines ayant des enfants de même âge en termes de région, taille de commune et catégorie socio-professionnelle du chef de ménage. Les parents de l'enfant étudié ont noté durant 3 jours consécutifs toutes les prises alimentaires de leur enfant. (Alliance7 : Association de 7 syndicats agroalimentaires : Biscotterie, Biscuiterie, Céréales pour petit déjeuner, Chocolaterie, Confiserie, Aliments de l'enfance et diététique, Industries alimentaires diverses)

³⁵ Les panels Secodip sont des enquêtes réalisées auprès des consommateurs permettant de recueillir des données sur les produits achetés. Ce type d'enquête ne rend pas compte de ce qui est réellement consommé.

4. Estimation de l'exposition alimentaire théorique au fipronil

4.1 Introduction

L'estimation de l'exposition alimentaire d'une population ou d'un groupe de population est obtenue en croisant les données de contamination des denrées alimentaires par une molécule donnée avec les données de consommation recueillies dans le cadre d'une enquête alimentaire.

Une estimation "réaliste" de l'exposition est obtenue à partir de données de contamination recueillies dans le cadre de plans de surveillance ou de contrôle ou d'études spécifiques dans les aliments tels que consommés (étude de l'alimentation totale/TDS, repas dupliqué). Lorsque de telles données ne sont pas disponibles, une autre approche consiste à calculer une estimation maximaliste et théorique de l'exposition. Cette approche repose sur l'hypothèse que chaque denrée alimentaire, susceptible d'avoir été traitée par une molécule donnée, contient des résidus à la limite maximale de résidus (LMR).

Dans le cas du fipronil, compte tenu de l'absence de plan de surveillance ou de contrôle (en dehors d'un plan DGA/SDQPV en 2001 sur les bananes en Martinique ayant porté sur 5 prélèvements et des quelques résultats apportés par la DGCCRF sur des margarines et huiles végétales et des concombres dont les résultats sont inférieurs à la limite de détection), ces quelques données de contamination disponibles à ce jour ne permettent pas d'approcher une estimation "réaliste" de l'exposition alimentaire au fipronil de la population française.

L'approche théorique consiste à calculer l'apport journalier maximum tolérable (AJMT), correspondant à la quantité maximale de résidus qu'un individu est susceptible d'ingérer quotidiennement :

$$AJMT = \sum (LMR_i \times C_i)$$

Avec LMR_i : limite maximale de résidus pour l'aliment i

C_i : consommation de l'aliment i .

Si ce calcul est réalisé en utilisant la STMR (médiane des résidus obtenus dans un essai contrôlé en champs), on obtiendra un apport journalier estimé (**AJE**).

Ce calcul d'exposition théorique repose toutefois sur 3 hypothèses maximalistes :

- tous les aliments concernés ont été traités avec la substance active ;
- la dose résiduelle sur et dans les aliments est égale à la LMR (ou la STMR) ;
- aucune diminution n'intervient entre la récolte du produit frais et sa consommation (lavage, épluchage, cuisson, transformation).

4.2 Exposition théorique des adultes

4.2.1 Scénarios d'exposition théorique au fipronil

Trois scénarios d'exposition peuvent être envisagés, en fonction des usages :

- **scénario 1** : usages autorisés en France avant la restriction d'usage de février 2004 ;
- **scénario 1bis** : usages autorisés en France avant la restriction d'usage de février 2004 incluant trois usages autorisés dans d'autres pays la Communauté dont les denrées pourraient être importées en France ;
- **scénario 2** : usages demandés dans le cadre de la ré-évaluation du fipronil (cf monographie) ;

Dans les trois scénarios, les denrées végétales, l'eau et les denrées animales (dans les conditions décrites ci-après) ont été prises en compte.

En l'absence de données de contamination mesurées dans les denrées, les LMR et les STMR seront utilisées pour estimer l'exposition théorique au fipronil.

4.2.2 LMR et STMR

Pour tous les usages du fipronil autorisés en France ou dans d'autres pays européens, des LMR et des STMR sont fixées pour les *denrées végétales* dans le cadre des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de fipronil. (NB : pour les usages autorisés dans les autres pays européens, seules les LMR étaient disponibles.)

Dans le cadre de la ré-évaluation de cette molécule, des LMR (et des STMR) (somme de fipronil + sulfone) ont été proposées pour les deux usages demandés (tableau 5.3).

Tableau 5.3 : LMR et STMR existantes pour les denrées végétales (scénarios 1 et 1bis) et proposées dans la monographie de ré-évaluation du fipronil (scénario 2)

Groupe	Denrées végétales	Scénario 1		Scénario 1bis	Scénario 2 (nouveaux usages)	
		LMR (mg/kg)	STMR (mg/kg)	LMR (mg/kg)	LMR (mg/kg)	STMR (mg/kg)
Fruits	banane	0,01	0,004	0,01		
Céréales	blé	0,01	0,004	0,01		
	riz	0,01	0,004	0,01		
	seigle	0,01	0,004	0,01		
	triticale	0,01	0,004	0,01		
	maïs/maïs doux	0,01	0,004	0,01	0,005	0,002
Graines oléagineuses	tournesol	0,01	0,004	0,01	0,005	0,002
Légumes-racines	betterave	0,01	0,004	0,01		
Pomme de terre	pomme de terre			0,03		
Légumes-fruits	tomate			0,01		
	aubergine			0,01		

Concernant les *denrées animales* en rapport avec les usages concernés par les scénarios 1 et 1bis, aucune LMR n'avait été fixée en France ou en Europe.

Cependant, il est apparu nécessaire de prendre en compte les denrées animales dans le calcul théorique d'exposition des scénarios 1 et 1bis afin de pouvoir les comparer au scénario 2. A cette fin, des LMR dans les produits animaux ont été estimées aux limites de quantification antérieurement pratiquées selon les matrices.

Concernant l'eau, les mesures réalisées montrent que les résultats sont tous inférieurs à la limite de qualité dans les eaux de boisson fixée à 0,0001 mg/L (tableau 5.2). Cette valeur, assimilée à une LMR, est retenue pour les calculs d'exposition.

Le tableau 5.4 récapitule les LMR et STMR retenues pour les calculs selon les différents scénarios d'exposition théorique pour les denrées animales et l'eau.

Tableau 5.4 : LMR et STMR retenues pour les denrées animales (scénarios 1 et 1bis) et proposées dans la monographie de ré-évaluation du fipronil (scénario 2) ainsi que la LMR dans l'eau de boisson

Denrées animales et eau	Scénario 1		Scénario 1bis	Scénario 2	
	LMR (mg/kg)	STMR (mg/kg)	LMR (mg/kg)	LMR ^{a)} (mg/kg)	STMR ^{a)} (mg/kg)
Abats	0,02	0,013	0,02	0,01	0,01
Bœuf, mouton	0,01	0,0038	0,01	0,006	0,006
Porc	0,01	0,0038	0,01	0,006	0,006
Autres viandes	0,01	0,0038	0,01	0,006	0,006
Volailles et lapins	0,01	0,0038	0,01	0,002	0,002
Œufs	0,02	0,0015	0,02	0,003	0,003
Lait, beurre, fromage et autres	0,01	0,003	0,01	0,0017	0,0017

Denrées animales et eau	Scénario 1		Scénario 1bis	Scénario 2	
	LMR (mg/kg)	STMR (mg/kg)	LMR (mg/kg)	LMR ^{a)} (mg/kg)	STMR ^{a)} (mg/kg)
produits laitiers					
Eau	0,0001		0,0001	0,0001	

a) les valeurs en italique de ces 2 colonnes sont des valeurs calculées par régression linéaire à partir des teneurs en résidus observées dans des études d'alimentation chez l'animal (vache et poule)

4.2.3 Résultats des calculs d'exposition théorique au fipronil pour les adultes

Scénario 1

L'exposition alimentaire des adultes par le fipronil est estimée à partir des données de consommation individuelles issues de l'enquête INCA 1999 et des données de contamination estimées à la LMR ou la STMR pour chaque denrée.

Afin de tenir compte de la consommation des plats préparés, ces plats ont été décomposés en aliment brut (exemple d'une gaufre : 55% de farine, 35 % de lait et 9 % d'œuf). La LMR a été attribuée à chaque ingrédient au prorata de sa présence dans l'ensemble des plats préparés.

L'AJMT (apport journalier maximum théorique) ou l'AJE (apport journalier estimé) est calculé pour chaque individu en tenant compte de sa consommation réelle et d'un poids moyen de 66,4 kg. A partir de la distribution statistique des AJMT/AJE calculés, on détermine le 97,5^{ème} percentile de cette distribution.

Scénario 1bis

La méthodologie appliquée est la même que dans le scénario 1. La différence avec le scénario 1 porte sur l'ajout de trois denrées végétales (tomate, aubergine et pomme de terre) dont le traitement par le fipronil est autorisé dans d'autres pays de l'Union européenne. Bien que ces usages ne soient pas autorisés en France (et si ces denrées entrent sur le marché français, elles ne doivent pas avoir été traitées par du fipronil), elles ont été prises en compte en prenant l'hypothèse maximaliste qu'elles contribuent à hauteur de 30 % dans la consommation alimentaire nationale.

Scénario 2

L'exposition alimentaire des adultes par le fipronil est estimée en croisant les données de contamination estimées à la LMR ou la STMR pour chaque denrée avec les données de consommation issues du panel Sécodip selon les conditions suivantes :

- consommation au 97,5^{ème} percentile pour les 2 aliments les plus contributeurs (lait et produits laitiers et viande de volaille)
- consommation moyenne pour les autres aliments.

Le poids moyen d'un adulte retenu pour ce calcul est 60 kg.

Les résultats des 3 scénarios d'exposition théorique sont récapitulés dans le tableau 5.5.

Tableau 5.5 : Comparaison des AJMT et AJE exprimés en µg/kg de poids corporel par jour et en % de la DJA, obtenus selon trois scénarios d'exposition

Scénario 1				Scénario 1bis		Scénario 2			
AJMT		AJE		AJMT		AJMT		AJE	
µg/kg p.c./j	% de la DJA	µg/kg p.c./j	% de la DJA	µg/kg p.c./j	% de la DJA	µg/kg p.c./j	% de la DJA	µg/kg p.c./j	% de la DJA
0,186	93,2	0,069	34,8	0,200	100,2	0,036	18	0,020	10

AJMT : apport journalier maximum théorique, basé sur les LMR

AJE : apport journalier estimé, basé sur les STMR

DJA : 0,2 µg/kg p.c./j

Dans ces 3 scénarios, l'exposition théorique estimée pour les forts consommateurs apparaît pour les adulte compatible avec la DJA du fipronil. Les aliments les plus contributeurs à l'exposition théorique

des adultes dans les scénarios 1 et 1bis sont le lait et les produits laitiers (47,2 %) et les farines et céréales (16,8 %).

4.3 Exposition théorique des nourrissons et enfants en bas-âge

4.3.1 Scénarios d'exposition théorique au fipronil

Trois scénarios d'exposition théorique ont été envisagés pour estimer l'exposition des nourrissons et enfants en bas-âge :

- Scénario 1 : usages autorisés en France avant la restriction d'usage de février 2004 (uniquement les denrées végétales) ;
- Scénario 2 : usages autorisés en France avant la restriction d'usage de février 2004 en ajoutant aux denrées végétales, le lait et les produits laitiers ;
- Scénario 3 : usages demandés dans le cadre de la ré-évaluation du fipronil (cf monographie) en prenant en compte les denrées végétales et animales.

Dans les trois scénarios, les données de consommation proviennent de l'enquête SOFRES-Alliance 7–CHU Dijon³⁶. Les enfants nourris au sein ont été exclus de l'étude. Les produits consommés ont été "recodés" en 85 postes de façon à les transformer en aliments analysables en termes de pesticides, c'est-à-dire que sont évaluées les parts de chacun des produits susceptibles de contenir des pesticides. Toute la diète d'un enfant est prise en considération qu'il consomme des aliments qui lui sont spécifiquement destinés (aliments dits "diététiques") ou qu'il s'agisse d'aliments à destination plus générale (aliments dits "courants"), afin de prendre en compte l'alimentation dans son exhaustivité. La teneur en viande a été estimée à 10 % dans les petits pots à la viande.

4.3.2 LMR et STMR : Cas particulier de l'alimentation infantile

La réglementation en vigueur³⁷ limitait les teneurs maximales en pesticides dans les préparations de suite, les préparations à base de céréales et les aliments pour nourrissons et enfants bas âge tels que consommés à 0,01 mg/kg. (Cette limite maximale correspond aux LMR fixées pour l'ensemble des usages du fipronil autorisés en France pour les denrées végétales dans le cadre des autorisations de mises sur le marché des spécialités à base de fipronil.)

Deux directives communautaires publiées en 2003³⁸ et transposées en droit français par l'arrêté du 18 février 2005 (applicable au 6 mars 2005) adoptent des positions plus restrictives vis-à-vis de certains pesticides au regard de l'alimentation infantile (cf. question 4 paragraphe 4. Pour le fipronil, l'arrêté fixe une **nouvelle teneur maximale en résidus à 0,004 mg/kg (somme de fipronil + désulfiny)** dans les produits commerciaux pour l'alimentation infantile prêts à être consommés ou reconstitués selon les instructions du fabricant.

Par ailleurs, dans le cadre de la ré-évaluation du fipronil, des LMR (et des STMR) (somme de fipronil + sulfone) ont été proposées pour les deux usages demandés (tableau 5.6).

³⁶ Cette enquête, réalisée en 1997 par la Sofres et le CHU de Dijon pour le syndicat Alliance 7, porte sur un échantillon de 658 enfants âgés de 1 à 30 mois, représentatif des familles françaises métropolitaines ayant des enfants de même âge en termes de région, taille de commune et catégorie socio-professionnelle du chef de ménage. Les parents de l'enfant étudié ont noté durant 3 jours consécutifs toutes les prises alimentaires de leur enfant.

Alliance7 : Association de 7 syndicats agroalimentaires : Biscotterie, Biscuiterie, Céréales pour petit déjeuner, Chocolaterie, Confiserie, Aliments de l'enfance et diététique, Industries alimentaires diverses

³⁷ Arrêté du 1^{er} juillet 1976 relatif aux aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas-âge

³⁸ Directive 2003/14/CE du 10 février 2003 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, et Directive 2003/13/CE du 10 février 2003 concernant les préparations à base de céréales et les aliments pour bébés destinés aux nourrissons et enfants en bas âge. Ces deux directives ont été transposées en droit français par l'arrêté du 18 février 2005 modifiant l'arrêté du 1^{er} juillet 1976 relatif aux aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge.

Tableau 5.6 : LMR et STMR existantes pour les denrées végétales (scénarios 1 et 2) et proposées dans la monographie de ré-évaluation du fipronil (scénario 3)

Groupe	Denrées végétales	Scénario 1 et 2		Scénario 3 (nouveaux usages)	
		LMR (mg/kg)	STMR (mg/kg)	LMR (mg/kg)	STMR (mg/kg)
Fruits	banane	0,01	0,004		
Céréales	blé	0,01	0,004		
	riz	0,01	0,004		
	seigle	0,01	0,004		
	triticale	0,01	0,004		
	maïs/maïs doux	0,01	0,004	0,005	0,002
	produits infantiles à base de céréales (farines et biscuits)	0,01	0,004		
Graines oléagineuses	tournesol/huile de tournesol	0,01	0,004	0,005	0,002
Légumes-racines	betterave	0,01	0,004		

Concernant les *denrées animales* en rapport avec les usages concernés par les scénarios 1 et 2, aucune LMR n'avait pas été fixée en France ou en Europe à l'exception des préparations pour les enfants en bas-âge à base de denrées animales, couvertes par l'arrêté du 1^{er} juillet 1976 (LMR de 0,01 mg/kg).

Dans le cadre de la réévaluation du fipronil par le JMPR (Joint Meeting Pesticide Residues), il a été proposé en 2001 **pour le lait** une LMR de 0,02 mg/kg et une STMR de 0,011 mg/kg qui est toujours en discussion au *Codex Alimentarius*. Cette valeur de 0,02 mg/kg, très élevée, a cependant été retenue pour le scénario 2 d'exposition théorique des nourrissons et enfants en bas-âge compte tenu de l'importance du lait pour cette population.

Le tableau 5.7 récapitule les LMR et STMR retenues pour les calculs selon les différents scénarios d'exposition théorique pour les nourrissons et enfants en bas âge pour les denrées animales et l'eau.

Tableau 5.7 : LMR et STMR retenues pour les denrées animales (scénarios 2 et 3) ainsi que la LMR dans l'eau de boisson

Denrées animales et eau	Scénario 2		Scénario 3	
	LMR (mg/kg)	STMR (mg/kg)	LMR ^{a)} (mg/kg)	STMR ^{a)} (mg/kg)
Abats			0,01	0,01
Bœuf, mouton			0,006	0,006
Porc			0,006	0,006
Autres viandes			0,006	0,006
Volailles et lapins			0,002	0,002
Œufs			0,003	0,003
Lait et autres produits laitiers	0,02	0,011	0,0017	0,0017
Lait infantile et desserts lactés			0,0017	0,0017
Eau			0,0001	

a) les valeurs en italique de ces 2 colonnes sont des valeurs calculées par régression linéaire à partir des teneurs en résidus observées dans des études d'alimentation chez l'animal (vache et poule)

En raison de la composition des laits infantiles dans lesquels n'entre pas de matière grasse d'origine animale susceptible de contenir des résidus de fipronil, les calculs d'exposition théorique des nourrissons, réalisés selon le scénario 2, n'ont pas pris en compte dans le régime alimentaire la consommation de lait infantile.

4.3.3 Résultats des calculs d'exposition théorique au fipronil pour les nourrissons et enfants en bas-âge

Pour les scénarios 1 et 2, le poids et la consommation réels de l'enfant pour chacun des 85 postes de la nomenclature (produits recodés) est pris en compte. L'AJMT (apport journalier maximum théorique) ou l'AJE (apport journalier estimé) est calculé pour chaque enfant en tenant compte de sa

consommation réelle. A partir de la distribution statistique des AJMT/AJE calculés, on détermine le 95^{ème} percentile de cette distribution.

Scénario 1

Le scénario 1 (tableau 5.8) estime l'exposition théorique des enfants pour les seules denrées végétales.

Tableau 5.8 : Estimations de l'exposition théorique (AJMT et AJE) des forts consommateurs (P95) selon les classes d'âge, exprimées en µg/kg de poids corporel par jour et en % de la DJA, obtenues selon le scénario 1

Scénario 1	Effectif	AJMT		AJE	
		µg/kg pc/j	% de la DJA	(µg/kg pc/j)	% de la DJA
Ensemble des 0-18 mois	522	0,0946	47,3	0,0378	18,9
Moins de 3 mois	68	0,0316	15,8	0,0126	6,3
4-6 mois	178	0,0720	36,0	0,0288	14,4
7-12 mois	198	0,1025	51,2	0,0410	20,5
13-18 mois	78	0,1156	57,8	0,0462	23,1

AJMT : apport journalier maximum théorique, basé sur les LMR

AJE : apport journalier estimé, basé sur les STMR

DJA : 0,2 µg/kg p.c./j

Le tableau 5.8 montre que l'apport journalier maximum théorique (AJMT) des nourrissons et enfants en bas âge au travers des seules denrées végétales, considérées comme contenant des résidus de fipronil à la LMR de 0,01 mg/kg de produit, n'entraîne pas de dépassement de la DJA (de l'ordre de 50 % plus faible).

Le calcul de l'apport journalier estimé (AJE) au travers des denrées végétales, considérées comme contenant des résidus de fipronil à la STMR de 0,004 mg/kg, valeur qui correspond à la nouvelle LMR pour les préparations de suite et aliments pour nourrissons et enfants en bas-âge, est très en dessous de la DJA (compris entre 6,3 et 23,1 % selon les classes d'âge).

Scénario 2

Le scénario 2 (tableau 5.9) estime l'exposition théorique des enfants pour les denrées végétales (comme dans le scénario 1) en y ajoutant le lait et les produits laitiers (cf tableau 5.7).

Tableau 5.9 : Estimations de l'exposition théorique (AJMT et AJE) des forts consommateurs (P95) selon les classes d'âge, exprimées en µg/kg de poids corporel par jour et en % de la DJA, obtenues selon le scénario 2

Scénario 2	Effectif	AJMT		AJE	
		µg/kg pc/j	% de la DJA	(µg/kg pc/j)	% de la DJA
Ensemble des 0-18 mois	522	1,6277	813,9	0,8919	445,9
Moins de 3 mois	68	0,1897	94,9	0,1026	51,3
4-6 mois	178	1,8790	939,5	1,0334	516,7
7-12 mois	198	1,6823	841,2	0,9179	459,0
13-18 mois	78	1,5001	750,1	0,8077	403,9

AJMT : apport journalier maximum théorique, basé sur les LMR

AJE : apport journalier estimé, basé sur les STMR

DJA : 0,2 µg/kg p.c./j

Le tableau 5.9 montre que, lorsqu'on attribue au lait et aux produits laitiers une LMR de 0,02 mg/kg, ces aliments deviennent les principaux contributeurs à l'exposition maximum théorique au fipronil des nourrissons et enfants en bas âge faisant passer l'AJMT de 58 % (scénario 1) à 750 % de la DJA pour

les enfants de 13 à 18 mois. Ceci montre qu'une LMR de 0,02 mg/kg de fipronil pour le lait, proposée au *Codex Alimentarius*, ne peut en aucun cas être considérée comme une valeur acceptable au regard de l'exposition des enfants en bas-âge.

Scénario 3

Le scénario 3 (tableau 5.10) estime l'exposition théorique des enfants de 7-12 mois (poids moyen de 8,8 kg) et de 13-18 mois (poids moyen : 10,6 kg) pour les denrées végétales (nouveaux usages) et les denrées animales (cf tableau 5.7) selon les conditions suivantes :

- consommation au 97,5^{ème} percentile pour les 2 aliments les plus contributeurs (le lait et produits laitiers et les autres viandes)
- consommation moyenne pour les autres aliments.

Tableau 5.10 : Estimations de l'exposition théorique (AJMT et AJE) des forts consommateurs (P97,5) selon les classes d'âge, exprimées en µg/kg de poids corporel par jour et en % de la DJA, obtenues selon le scénario 3

Scénario 3	Effectif	AJMT		AJE	
		µg/kg pc/j	% de la DJA	(µg/kg pc/j)	% de la DJA
7-12 mois	198	0,232	116	0,138	69
13-18 mois	78	0,213	107	0,126	63

AJMT : apport journalier maximum théorique, basé sur les LMR

AJE : apport journalier estimé, basé sur les STMR

DJA : 0,2 µg/kg p.c./j

Les AJMT, calculés pour les forts consommateurs parmi les enfants de 7-12 mois et de 13-18 mois, qui tiennent compte de l'ensemble des denrées animales dont les LMR ont été fixées à partir de résultats de mesures de résidus dans les produits animaux (cf chapitre 6) et de l'eau, sont compatibles avec la DJA de 0,2 µg/kg p.c./j. Les apports estimés (AJE) sont inférieurs à la DJA. Le lait et les produits laitiers restent les principaux contributeurs à l'exposition en raison de leur consommation très importante (1 L par jour de lait et autres produits laitiers).

Les résultats de dosage dans des laits de consommation courante (cf paragraphe 2.1) montrent que les teneurs en résidus de fipronil et ses métabolites sont toutes inférieures à la limite de quantification de 0,00017 mg/kg (LQ du sulfone). En considérant une teneur de résidus dans le lait de 0,0002 mg/kg, soit 100 fois plus faibles que la LMR retenue dans le scénario 2 (*proposition du JMPR au Codex*) et 8 fois plus faibles que celle du scénario 3 (*proposition figurant dans la monographie de réévaluation du fipronil*), l'estimation "plus réaliste" de l'exposition dans le scénario 3 serait alors de l'ordre de 31 ou 44 % de la DJA selon les classes d'âge.

4.4 Conclusion

Les divers scénarios envisagés, reposant sur des hypothèses maximalistes en terme de résidus (LMR) et en terme de consommation (95 ou 97,5^{ème} percentile), conduisent à des estimations d'exposition théorique variant entre 18 % (scénario 2 des adultes) et 939 % (scénario 2 des enfants) de la DJA. Cette dernière estimation montre l'inadéquation de la LMR de 0,02 mg/kg, proposée par le JMPR au Codex, au regard d'une évaluation du risque.

D'une façon générale, les résultats de ces calculs d'exposition théorique, si disparates selon les scénarios, mettent en lumière plusieurs éléments qu'il conviendrait de prendre en compte :

- la nécessité de rester vigilant sur les extensions d'usages du fipronil qui pourront être demandées ultérieurement, même si l'exposition théorique de l'enfant, présentée dans la monographie et estimée à 116 % de la DJA (scénario 3) pour deux usages (maïs et tournesol), est actuellement compatible avec la DJA.;
- l'intérêt de disposer de mesures de résidus dans les denrées pour estimer de façon réaliste l'exposition au fipronil et évaluer si cette exposition présente ou pas un signal d'alerte au regard

des risques liés au fipronil (par rapport à la DJA). En effet, le seul fait (dans le scénario 3, enfant 7-12 mois) de remplacer la valeur théorique du lait (LMR proposée dans la monographie) par une valeur de résidus de 0,0002 mg/kg mesurée dans le lait fait passer l'estimation de l'exposition de 116 % à 31 % de la DJA, compte tenu de l'importance de cet aliment dans la consommation de l'enfant ;

- la nécessité de disposer de méthodes de dosage permettant d'atteindre des limites analytiques adaptées aux nouvelles LMR proposées dans la monographie de façon à pouvoir quantifier les résidus ;
- concernant la nouvelle LMR de 0,004 mg/kg fixée pour les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge (arrêté du 18 février 2005), elle porte sur la somme des résidus de fipronil + désulfinyl. Or, la présence de ce métabolite, formé par photodégradation, est liée principalement aux applications foliaires (sur les pommes de terre), usage qui n'est plus soutenu par le pétitionnaire dans le cadre de la ré-évaluation du fipronil en vue de son inscription à l'Annexe I de la directive 91/414/CEE. Pour les applications par enrobage de semences, le sulfone est le métabolite principal susceptible d'être retrouvé dans les denrées végétales et animales. Il conviendra donc de revoir l'expression de cette LMR en considérant que la valeur fixée s'applique à la somme de fipronil + sulfone.

Question 6 : Quel est le niveau d'exposition professionnelle au fipronil ?

La directive 98/24/CE du Conseil du 7 avril 1998, concernant la protection des travailleurs contre les risques chimiques sur les lieux du travail, a introduit dans la législation de l'Union Européenne l'objectif de fixer des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)³⁹. Toutefois, à ce jour, des valeurs limites indicatives d'exposition professionnelle n'ont été fixées que pour un nombre restreint de substances. Pour le fipronil, aucune valeur limite d'exposition professionnelle réglementaire n'a été définie à ce jour.

Quatre populations sont concernées par l'exposition professionnelle au fipronil : les travailleurs des usines de production du fipronil, les personnes travaillant dans des stations de semences, les agriculteurs et les professionnels de la désinsectisation. Afin de disposer de toutes les données sur ces expositions, le groupe d'experts a auditionné des représentants de la société BASF et de la Mutualité Sociale Agricole (MSA).

1 Evaluation de la dose interne chez les travailleurs des usines de production et des stations de semences.

Lors de l'audition par le groupe d'experts, l'industriel a présenté les mesures de prévention mises en place dans ses usines de production du fipronil pour assurer la surveillance de l'exposition de ses travailleurs. Il s'agit de trois types de mesures : la mesure de la concentration de fipronil dans l'air des lieux de travail, le contrôle de la contamination des surfaces des lieux de travail et de la mise en place d'une surveillance biologique.

L'indicateur biologique d'exposition utilisé par l'industriel est la concentration plasmatique de fipronil et de son métabolite MB 46136. La valeur de référence retenue est de 50 ng/ml. Cette valeur a été déterminée à partir d'une étude de toxicité subchronique 52 semaines par voie orale chez le chien, dans laquelle la concentration plasmatique moyenne correspondant à la DSE de 0,3 mg/kg p.c./jour était de 600 ng/ml chez les mâles et de 400 ng/ml chez les femelles. L'industriel a donc retenu une concentration plasmatique moyenne sans effet de 500 ng/ml et appliqué un facteur de sécurité de 10 (3,16 x 3,16) pour tenir compte de la variabilité inter-espèce et de la variabilité inter-individuelle. C'est en principe, un facteur de 100 (10 x 10) qui est appliqué pour tenir compte des différences toxicocinétiques et toxicodynamiques entre les espèces et les individus. Dans le cas des fiproles, (fipronil + sulfone) l'industriel souligne que la mesure du taux plasmatique, obtenue directement chez l'homme, intègre la variabilité toxicocinétique et qu'en conséquence, un facteur de sécurité de 10 (3,16 x 3,16) est suffisant pour prendre en compte des variabilités toxicodynamiques inter-espèce et inter-individuelle.

En France, entre 1997 et 2004, un suivi régulier du personnel travaillant dans l'usine de fabrication a été réalisé par l'industriel. Au total 606 prélèvements sanguins ont été collectés. Les résultats d'analyse des taux de fiproles plasmatiques montrent que dans un seul cas, la valeur de l'indicateur biologique d'exposition de 50 ng/ml a été légèrement dépassée sans induire d'effets néfastes sur la santé des travailleurs.

L'industriel a présenté les résultats d'une étude conduite chez 23 salariés nord-américains et 53 salariés indonésiens, tous de sexe masculin, travaillant dans deux usines de production et de conditionnement du fipronil. La concentration plasmatique du fipronil et de son principal métabolite était comprise entre 7 et 51 ng/ml aux Etats-Unis et entre 6 et 308 ng/ml en Indonésie. Aucun de ces employés n'a présenté de signes de neurotoxicité à l'examen clinique ou lors des tests psychométriques auxquels ils avaient été soumis.

³⁹ Législation communautaire en vigueur Document 398L0024. Journal officiel n° L 131 du 05/05/1998 p. 0011 – 0023, http://www.adminet.com/eur/loi/leg_euro/fr_398L0024.html.

La MSA⁴⁰ a présenté au groupe d'experts les résultats d'une étude portant sur 531 salariés travaillant dans 14 stations de semences. La valeur limite de l'indicateur biologique d'exposition utilisée dans cette étude est la même que celle proposée par l'industriel⁴¹. Les résultats indiquent que 80% des personnes exposées présentaient une concentration plasmatique inférieure à 10 ng/ml et 99% ne dépassaient pas 40 ng/ml ; seuls 5 dosages concernant 4 personnes présentaient des résultats supérieurs ou égaux à 50 ng/ml ; une personne présentait un taux plasmatique légèrement supérieur à 100 ng/ml. Des signes cliniques évocateurs d'une intoxication subaiguë par le fipronil n'ont été constatés chez aucun de ces salariés.

Ces études montrent que les niveaux plasmatiques de fiproles restent généralement inférieurs à la valeur limite de l'indicateur biologique d'exposition utilisé comme valeur de référence par l'industriel. Par ailleurs, il n'a pas été observé de signes neurotoxiques liés à l'exposition au fipronil lors de dépassements notables de cette valeur de référence biologique (jusqu'à 308 ng/ml). Cette observation est à rapprocher du récent rapport de 8 cas d'intoxication aiguë humaine par le fipronil⁴² : 6 des observations sont documentées par des dosages plasmatiques du fipronil et de son métabolite (MB 46136) ; les concentrations plasmatiques étaient de 3744 et 1600 ng/ml chez deux individus présentant des convulsions ; 4 autres n'ont présenté aucun signe neurologique pour des concentrations de 7, 20, 82 et 1040 ng/ml.

En conclusion, compte tenu de ces données et dans l'état actuel des connaissances, la valeur de référence pour l'indicateur biologique d'exposition de 50 ng/ml retenue par l'industriel peut être considérée comme acceptable pour la surveillance des salariés.

2 Exposition externe des applicateurs

2.1 Applications sur les cultures

L'évaluation de l'exposition des travailleurs utilisant des préparations à usage agricole est réalisée conformément aux procédures existantes dans le cadre des autorisations de mise sur le marché (AMM) en France et au niveau européen.

Cette évaluation est basée sur la comparaison de l'exposition potentielle (calcul de la dose absorbée à l'aide de modèles prédictifs) et la dose de référence dénommée niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (NAEO), correspondant au terme anglais *admissible operator exposure level (AOEL)*.

Les évaluations d'exposition des applicateurs lors des phases de préparation des solutions et d'application sur champs ont été expertisées par la Commission des toxiques en agriculture dans le cadre de l'inscription de la substance à l'annexe 1 de la directive 91/414/CEE. Les préparations concernées sont : Exp 60720A-Regent 800WG (granulés solubles dans l'eau), Exp 80415A (Regent TS et 500TS), (graines enrobées) et Exp 61840A, appât fipronil 0.5% (granulés non-solubles).

Ces calculs ont été proposés par l'industriel sur la base de différents modèles théoriques en vigueur (BBA, Poem, Seed-Tropex). Les scénarios incluent des expositions maximalistes pour les agriculteurs tels que l'absence de port d'équipement de protection (gants, masque, vêtements de protection) pendant la préparation et l'application du produit. Ils incluent, en outre l'estimation de l'exposition des personnes au voisinage du travailleur et prennent en compte les diverses voies d'exposition (cutanée, orale et respiratoire). Pour le fipronil, un niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (NAEO) de 0,0035 mg/kg p.c./jour a été fixé à partir de la DSE de 0,35 mg/kg p.c./jour de l'étude de 13 semaines chez le rat, et d'un facteur de sécurité de 100. Un pourcentage d'absorption de 100% a été retenu pour l'inhalation et de 1% pour la voie cutanée.

⁴⁰ Phyt'attitude. Bilan des observations, années 2002-2003, septembre 2004. Ed. MSA, les Mercuriales, 40 rue Jean-Jaurès, 93547 Bagnolet cedex.

⁴¹ La définition de fiproles plasmatiques correspond à l'ensemble constitué par le fipronil et ses métabolites MB 46136 (sulfone) et MB 45950 (sufide).

⁴² Mohamed F, Seranathna L, Percy L et al. Acute human self-poisoning with the N-phenylpyrazole insecticide fipronil – a GABA_A-gated chloride channel blocker. J Toxicol Clin Toxicol 2004 ; 42 : 955-963.

Suivi des exploitants agricoles

Les exploitants agricoles ne bénéficient pas d'un suivi au titre de la médecine du travail. Ils peuvent à titre individuel adhérer volontairement au dispositif mais cette adhésion est rarissime.

La remontée des cas de toxicovigilance les concernant est donc plus compliquée que pour les salariés. Toutefois, depuis avril 2002 la MSA s'est vu confier la prévention des risques professionnels des exploitants. Cette prévention repose essentiellement sur des actions collectives. Pour favoriser la déclaration des exploitants un numéro vert a été mis en place dans le cadre du dispositif de toxicovigilance de la MSA ("Phyt'attitude").

Ce dispositif opérationnel depuis 2004 a permis de faire passer la proportion d'exploitants dans les déclarations de toxicovigilance de 20 % à près de 50 %. Le dispositif précédent n'était toutefois pas "fermé" aux exploitants. On peut noter que sur la série de cas de la MSA, 7 signalements concernent des exploitants. Seuls deux ont une imputabilité significative pour le fipronil. Il s'agit de manipulations de semences traitées ayant occasionné une irritation cutanée dans un cas et des céphalées dans l'autre cas (voir question 9).

En conclusion, les experts de la Commission des toxiques en agriculture ont considéré que le risque est acceptable pour les conditions d'utilisation en France seulement si les travailleurs portent les équipements de protection⁴³. Cette conclusion de la Commission des toxiques en agriculture n'est pas remise en cause par le groupe de travail.

2.2 Exposition des professionnels de la désinsectisation

Les biocides à usage professionnel contenant du fipronil, tels que le Termidor 25 EC et Termidor SC, n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation de risque dans le nouveau cadre réglementaire pour les biocides. Cependant, lors de son audition par le groupe de travail, l'industriel a présenté le protocole d'étude et les résultats d'une évaluation de l'exposition des opérateurs durant un traitement en pré-construction avec du Termidor 25 EC à 25g/L⁴⁴.

L'étude a été réalisée entre novembre 1998 et janvier 1999 à partir de mesures d'exposition au fipronil chez des professionnels dans la région de Bordeaux. Elle comporte 6 séries de mesures d'exposition au fipronil (4 sujets dont 2 ayant traité à 2 reprises). L'exposition de chaque opérateur a été mesurée par dosimétrie pendant les tâches de mélange/remplissage, d'application du produit sur le sol et/ou de nettoyage de l'équipement. L'exposition par inhalation a été estimée à l'aide d'une pompe individuelle calibrée à 1 L/minute ; l'estimation de l'exposition étant obtenue après ajustement de la mesure par un facteur 20. L'exposition cutanée a été estimée par l'analyse des sous-vêtements en coton (extraction par acétone). Le métabolite MB 46513 a été analysé pour quelques échantillons ; les niveaux observés étaient très inférieurs à ceux du fipronil.

L'exposition globale a été estimée en sommant les valeurs maximales obtenues pour l'inhalation (0,14 µg/kg p.c.) et pour la voie cutanée (43,7 µg/kg p.c.), après ajustement par un facteur 0,01 pour cette dernière (absorption cutanée du fipronil estimée à 1 %). L'exposition maximale a ainsi été estimée à 0,000577mg/kg p.c.. Cette dose correspond à 16,5 % du NAE0 (0,0035 mg/kg p.c./jour).

En conclusion, compte tenu du faible nombre de données disponibles et dans l'état actuel des connaissances, il conviendra de faire une surveillance systématique permettant de collecter de données cliniques et biométriologiques dans ce groupe de travailleurs pour confirmer ces premiers résultats.

⁴³ L'exposition passant de 107 à 61 % de la NAE0 avec port de gants pour le Régent 800WG et de 155 à 9 % de la NAE0 avec port de gants, masque ventilé et combinaison pour le Régent TS.

⁴⁴ Rapport BASF Doc ID 2004/1010447. Termidor SC operator risk assessment. March 10, 2004.

Question 7 :

Quel est le niveau d'exposition de l'homme lié à l'utilisation de médicaments vétérinaires à base de fipronil?

Les médicaments vétérinaires à base de fipronil pour le traitement des parasites externes⁴⁵ (APE), des chiens et des chats constituent une source d'exposition à laquelle toute personne peut être exposée. Le cas le plus défavorable correspond à celui des enfants qui peuvent être en contact de manière prolongée avec les animaux domestiques traités. De plus, compte tenu de leur poids, les valeurs d'exposition exprimées en mg de fipronil par kg de poids corporel sont les plus importantes.

Les voies d'exposition aux médicaments vétérinaires à base de fipronil sont la voie cutanée, la voie orale (contact main-bouche) et la voie respiratoire dans le cas d'une formulation en spray.

1 Evaluation du risque sanitaire par type de population

L'évaluation du risque sanitaire lié à l'utilisation d'un médicament vétérinaire est effectuée selon la ligne directrice du Comité des médicaments vétérinaires de Londres sur la sécurité de l'utilisateur ("Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products⁴⁶"). Cette évaluation est le reflet d'une exposition aiguë et subaiguë (*évaluation de l'exposition*), dont la durée est fonction du délai minimum entre deux traitements (1 mois dans le cas du Frontline). L'évaluation de l'exposition prend en compte les différentes voies potentielles d'administration, compte tenu de la forme pharmaceutique du produit. Pour chaque scénario (aigu/subaigu pour chaque voie d'exposition), un enfant de 3 ans pesant 15 kg a été choisi comme étant l'"utilisateur" le plus exposé, afin de représenter le cas le plus défavorable dans les conditions normales d'utilisation. Ensuite, l'exposition estimée est comparée à la dose sans effet (DSE) issue de l'étude la plus pertinente (*caractérisation du danger*). Une marge de sécurité est alors calculée afin de définir la présence ou non d'un risque (*caractérisation du risque*). Ainsi, l'évaluation du risque se décompose en 3 étapes :

- la caractérisation du danger qui permet de définir une dose toxicologique de référence à partir des études réalisées chez l'animal ;
- l'évaluation de l'exposition qui conduit à estimer une dose journalière d'exposition ;
- la caractérisation du risque en utilisant un facteur de sécurité de 100 pour l'utilisateur, soit 10 pour la variabilité interindividuelle et 10 pour la variabilité inter-espèce.

1.1 Identification et caractérisation du danger

Le type et le nombre d'études de toxicologie nécessaires à l'identification et à la caractérisation du risque dans le cadre de l'évaluation du risque pour l'utilisateur est fonction de l'évaluation de l'exposition et des différentes voies potentielles d'exposition. De manière générale, les données de toxicologie doivent apporter des informations précises sur les effets systémiques et locaux potentiellement toxiques des substances actives ou du produit, en fonction de l'utilisation et de la posologie. Les études de toxicologie doivent utiliser les mêmes voies d'exposition que celles définies dans la partie "Evaluation de l'exposition". Une extrapolation pourra être considérée comme appropriée, mais dans ce cas, des données d'absorption, de métabolisme et de biodisponibilité seront nécessaires et un facteur de sécurité pourra être utilisé. La durée de l'étude de toxicologie doit également refléter la durée d'exposition définie dans la partie "Evaluation de l'exposition".

Concernant le dossier Frontline Combo (Spot-on), les études de toxicologie réalisées chez l'animal montrent que le fipronil exerce un effet toxique essentiellement au niveau du système nerveux central. Les études pertinentes pour les différents scénarios sont les suivantes :

⁴⁵ Les médicaments vétérinaires à base de fipronil (Frontline) sont présentés dans la Question 1.

⁴⁶ <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/swp/054303en.pdf>

- exposition orale aiguë : effets neurotoxiques après une exposition orale unique chez le rat, la DSE de cette étude est de 0,5 mg/kg p.c. ;
- exposition orale subaiguë (1 mois) : étude de neurotoxicité de 90 jours chez le rat par voie orale avec une DSE de 0,3 mg/kg p.c./j ;
- exposition cutanée aiguë : en l'absence d'étude de neurotoxicité aiguë par voie cutanée, les données retenues sont celles de l'étude de toxicité à doses répétées de 21 jours chez le lapin par voie cutanée avec une DSE de 5 mg/kg p.c./j ;
- exposition cutanée subaiguë : étude de toxicité à doses répétées de 21 jours chez le lapin par voie cutanée avec une DSE de 5 mg/kg p.c. /j.

Les mêmes valeurs toxicologiques de référence ont été retenues pour le dossier Frontline Spray.

1.2 Evaluation de l'exposition

L'évaluation de l'exposition débute par une description du produit, en terme de forme pharmaceutique, de présentation (quantité disponible...), de méthode d'utilisation, de voie d'administration et de caractéristiques physico-chimiques. Ensuite, les différents scénarios d'exposition sont présentés en précisant le type d'utilisateur, les voies d'exposition, la fréquence et la durée d'exposition. Le taux et l'importance de l'exposition sont également déterminés en utilisant des paramètres tels que la dose ou la concentration totale déposée sur l'animal (en solution), le taux de libération (à partir d'un spot-on ou d'un spray) et le taux de transfert de l'animal à l'enfant. Ces paramètres permettent de définir la dose externe. Ces conditions pourront être utilisées si une DSE peut être déterminée dans les mêmes conditions. Dans le cas contraire, la dose interne pourra être évaluée en utilisant des données pharmacocinétiques telles que le taux d'absorption transcutanée mais également en fonction de la quantité potentiellement ingérée par l'enfant (contact main-bouche).

Afin de déterminer quantitativement l'exposition, des facteurs d'exposition devront être utilisés (poids corporel adultes/enfants, surface du corps, volume respiratoire...). Ces facteurs figurent notamment dans deux documents de référence :

- The exposure factors handbook of the EPA (<http://www.epa.gov/ncea/pdfs/efh/front.pdf>)
- Exposure factors sourcebook for European populations from Ecetoc (<http://www.ecetoc.org/entry.htm>)

Une estimation de l'exposition est présentée dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché du Frontline Combo Spot-on. Celle-ci prend en compte le cas le plus défavorable, c'est-à-dire celui d'un enfant exposé de façon aiguë et subaiguë (pendant 1 mois, intervalle de temps entre deux traitements), par voie orale et cutanée, après contact avec un chien de 40 kg traité selon la posologie recommandée.

Les calculs d'exposition, selon les différentes voies, reposent sur l'équation suivante :

$$\text{Exposition (mg/kg de poids corporel)} = \frac{\text{DA} \times \text{PD} \times \text{SA}}{\text{PC}}$$

DA : dose de fipronil disponible à la surface de l'animal. La quantité de fipronil appliquée sur un chien de 40 kg correspond à une pipette de 4,02 ml comprenant 402 mg de fipronil. Sachant que la surface corporelle d'un chien de 40 kg est de 12057 cm², la répartition de fipronil sur le corps du chien est de 402/12057 = 0,0333 mg/cm².

PD : proportion de la dose de fipronil appliquée qui est transférée de l'animal vers l'enfant. Ce pourcentage est déterminé par une étude de "Dislodgeable residues" (résidus mobilisables) dans laquelle les chiens sont caressés avec un gant de coton, à différents temps après traitement du pelage. Les résultats montrent que, de manière aiguë, le taux de transfert le plus important est de 1,35 %. De manière subaiguë, sur une période de 1 mois, le taux de transfert par jour est de 0,25 %.

PD aiguë = 1,35 %
PD subaiguë = 0,25 %

SA : aire correspondant à la surface du corps humain en contact avec l'animal. L'exposition d'un enfant, dont le poids est d'environ 15 kg, est considérée, pour cette évaluation, comme le scénario le plus raisonnable. Pour un enfant de 3 ans, SA est estimée à la moitié de la surface des mains (313 cm²), des bras (698 cm²) et du torse (2275 cm²).

$$SA = (313+698+2275)/2 = 1643 \text{ cm}^2$$

PC : poids corporel d'un enfant de 3 ans, soit environ 15 kg.

1.2.1 Exposition cutanée par Frontline Spot-on

L'estimation de l'exposition cutanée au fipronil, de manière aiguë et subaiguë (1 mois), pour un enfant suite au contact avec un chien de 40 kg traité avec une forte dose de Frontline (la plus forte dose conseillée) est la suivante :

Paramètres	Aiguë	Subaiguë
DA (mg/cm ²)	0,0333	0,0333
PD	1,35 %	0,25 %
SA (cm ²)	1643	1643
PC (kg)	15	15
Exposition (mg/kg p.c./jour)	0,049	0,0091

1.2.2 Exposition orale par Frontline Spot-on

L'exposition orale au fipronil d'un enfant correspond au contact "main-bouche" des doigts après caresse du chien ainsi que par contact direct avec l'animal. Faute d'information supplémentaire, il a été estimé que la dose disponible par voie orale est la dose présente sur la moitié de la surface des mains.

L'estimation de l'exposition orale au fipronil, de manière aiguë et subaiguë (1 mois), pour un enfant suite au contact avec un chien de 40 kg traité avec une forte dose de Frontline (la plus forte dose conseillée) est la suivante :

Paramètres	Aiguë	Subaiguë
DA (mg/cm ²)	0,0333	0,0333
PD	1,35 %	0,25 %
SA (cm ²)	313/2	313/2
PC (kg)	15	15
Exposition (mg/kg p.c./jour)	0,0047	0,00087

1.2.3 Exposition cutanée par Frontline Spray

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché du Frontline Spray ne présente qu'une estimation de *dose appliquée qui est transférée de l'animal vers l'enfant (PD)*.

Ce pourcentage est déterminé par une étude de "Dislodgeable residues" dans laquelle les chiens sont caressés avec un gant de coton, à différents temps après traitement du pelage. Les résultats montrent que, de manière aiguë, le taux de transfert le plus important est de 1,43 %. De manière subaiguë, sur une période d'un mois, le taux de transfert n'a pas été calculé. Pour prendre le cas le plus défavorable, le taux de 0,685 % a été retenu, correspondant au taux du jour n°1. A titre d'information, ce taux diminue à 0,009 % au 28^{ème} jour.

$$PD \text{ aiguë} = 1,43 \%$$

$$PD \text{ subaiguë} = 0,685 \%$$

Dans le cas d'une utilisation en spray, la dose de fipronil disponible à la surface de l'animal (DA) est de $0,05 \text{ mg/cm}^2$, la quantité de fipronil appliquée étant de 15 mg de fipronil/kg et la surface corporelle d'un chien de 40 kg de 12057 cm^2 , la répartition de fipronil sur le corps du chien est de $600/12057 = 0,05 \text{ mg/cm}^2$.

L'estimation de l'exposition cutanée au fipronil, de manière aiguë et subaiguë (1 mois), pour un enfant suite au contact avec un chien de 40 kg traité avec du Frontline Spray est la suivante :

Paramètres	Aiguë	Subaiguë
DA (mg/cm^2)	0,05	0,05
PD	1,43 %	0,685 %
SA (cm^2)	1643	1643
PC (kg)	15	15
Exposition (mg/kg p.c./jour)	0,078	0,031

Faute d'information supplémentaire, il a été estimé que la dose disponible par voie orale est la même que par voie cutanée.

1.2.4 Exposition orale par Frontline Spray

L'exposition orale au fipronil d'un enfant correspond au contact "main-bouche" des doigts après caresse du chien ainsi que par contact direct avec l'animal. Faute d'information supplémentaire, il a été estimé que la dose disponible par voie orale est la dose présente sur la moitié de la surface des mains.

L'estimation de l'exposition orale au fipronil, de manière aiguë et subaiguë (1 mois), pour un enfant suite au contact avec un chien de 40 kg traité avec du Frontline Spray est la suivante :

Paramètres	Aiguë	Subaiguë
DA (mg/cm^2)	0,05	0,05
PD	1,43 %	0,685 %
SA (cm^2)	313/2	313/2
PC (kg)	15	15
Exposition (mg/kg p.c./jour)	0,0075	0,0036

Faute d'information, l'exposition par voie respiratoire n'a pas pu être évaluée.

1.3 Caractérisation du risque

L'évaluation du risque pour l'utilisateur est effectuée en comparant la valeur estimée de l'exposition et la DSE la plus pertinente retenue dans l'analyse toxicologique. Si l'exposition estimée est supérieure à la DSE, le risque pour l'utilisateur est considéré comme inacceptable. Si l'exposition estimée est inférieure à la DSE, la marge de sécurité (MS) à retenir doit prendre en compte de nombreux paramètres comme la variabilité intra- et inter-espèce (facteur 10×10), la nature et l'importance de l'effet, le type d'information disponible et leur sûreté.

Pour le Frontline Combo Spot-on, les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Scénario d'exposition	Exposition	Dose sans effet (DSE)	Marge de sécurité
	mg/kg p.c./jour	mg/kg p.c./j	DSE/Exposition
Aiguë			
Dermique	0,049	5,0	102
Orale	0,0047	0,5	106
Subaiguë			
Dermique	0,0091	5,0	549
Orale	0,00087	0,3	344

Pour le Frontline Spray, les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Scénario d'exposition	Exposition	Dose sans effet (DSE)	Marge de sécurité
	mg/kg p.c./jour	mg/kg p.c./j	DSE/Exposition
Aiguë			
Dermique	0,078	5,0	64
Orale	0,0075	0,5	67
Subaiguë			
Dermique	0,031	5,0	161
Orale	0,0036	0,3	83

Les marges de sécurité calculées ont été jugées suffisantes, compte tenu des hypothèses maximalistes utilisées.

1.4 Cas particulier des toiletteurs américains

Une évaluation du risque sanitaire lié à l'utilisation de médicaments Frontline a été réalisée chez 16 toiletteurs américains. Il est important de souligner que cette étude a été réalisée aux Etats Unis dans le cadre de la pratique des toiletteurs américains, qui appliquent couramment des antiparasitaires externes (APE), notamment à base de fipronil. La présentation de cette étude a pour but essentiel de montrer un exemple d'évaluation de l'exposition, sans que l'on puisse faire une quelconque extrapolation à la situation des toiletteurs français. En effet, en France, les toiletteurs n'ont pas pour habitude courante d'appliquer des APE. Dans le cadre du régime dérogatoire actuel, les toiletteurs peuvent actuellement vendre au propriétaire d'animaux de compagnie l'APE qui sera très souvent appliqué par le propriétaire lui-même. Ainsi, la population des toiletteurs français n'est pas particulièrement exposée aux médicaments vétérinaires à base de fipronil.

Le protocole de cette étude américaine a été mis en place après enquête sur la fréquence d'utilisation d'APE durant une journée de travail auprès de milliers de toiletteurs américains. Les sujets étaient équipés de protections. L'exposition a été estimée à l'aide de dosimètres et de gants en coton, afin de prendre en compte la voie cutanée et la voie respiratoire, à court terme et en chronique.

L'exposition cutanée a été estimée à 0,000025 mg/kg p.c./j pour le Spot-on et 0,0034 mg/kg p.c./j pour le spray. L'exposition par inhalation a été estimée 0,0000026 mg/kg p.c./j pour le spray.

Les doses de référence toxicologiques utilisées sont les DSE suivantes :

- court terme : DSE = 5 mg/kg p.c./j dans l'étude de toxicité cutanée chez le lapin de 21 j ;
- chronique : DSE = 0,019 mg/kg p.c./j correspondant à une DSE cutanée = 1,9 mg/kg p.c./j. dans l'étude de cancérogenèse par voie orale.

Scénario d'exposition	Exposition	Dose sans effet (DSE)	Marge de sécurité
	mg/kg p.c./jour	mg/kg p.c./j	DSE/Exposition
Frontline Spot-on			
Court terme			
Cutanée	0,000025	5	197 898
Respiratoire	-	5	
Chronique			
Cutanée	0,000025	1,9	210 563
Respiratoire	-	1,9	
Frontline Spray (pas présent dans le dossier)			
Court terme			
Cutanée	0,0034	5	1454
Respiratoire	0,0000026	5	344 924
Chronique			
Cutanée	0,0034	1,9	1547
Respiratoire	0,0000026	1,9	20 389

Les marges de sécurité calculées intègrent 2 facteurs de pondération de (5/7) et (26/52) correspondant à 5 jours travaillés par semaine durant 26 semaines.

2 Conclusion

Lors de l'étude des voies d'exposition au fipronil, il est apparu que les médicaments vétérinaires occupaient une place particulière.

En effet, l'application du médicament vétérinaire constituant un acte volontaire destiné à l'élimination des parasites d'un animal familial, les contaminations résultent soit de mésusages (voie orale), d'incidents (voies orale et cutanée) ou d'expositions de courte durée (voie aérienne), soit d'un contact avec un animal traité.

Les contaminations d'origine accidentelle sont rares (Cf. données de toxicovigilance, question 9) et sans conséquences graves.

Pour la contamination par contact, une évaluation du risque pour l'utilisateur, notamment les enfants au travers d'un contact prolongé avec les animaux domestiques traités, doit être réalisée par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément à la ligne directrice correspondante "Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products" élaborée au sein du comité des médicaments vétérinaires de l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments.

Cette évaluation, qui se base sur une valeur de l'exposition qui prend en compte le cas le plus défavorable et des hypothèses maximalistes ainsi que sur des doses de références toxicologiques issues des études présentées dans les dossiers de demande d'AMM, permet de calculer des marges de sécurité.

Les marges déterminées lors de la procédure relative au Frontline Combo Spot-on ont été jugées acceptables par les 15 États membres de l'Union européenne concernés.

Par ailleurs, il convient de rappeler que le propriétaire qui traite son animal doit avoir conscience d'utiliser un médicament vétérinaire et doit connaître les bonnes pratiques d'utilisation de ces médicaments antiparasitaires externes (à titre d'exemple, la notice mentionne que pour limiter la contamination : "les animaux récemment traités ne sont pas autorisés à dormir avec les propriétaires, surtout les enfants").

Ainsi, on peut conclure à une absence de risque pour la santé publique lors de l'utilisation des médicaments vétérinaires à base de fipronil dans la mesure où les modalités d'application et les mesures de précaution rappelées dans la notice sont respectées par les propriétaires des animaux traités.

Question 8 :

Quel est le niveau d'exposition de l'homme lié à l'utilisation de produits phytosanitaires pour jardins amateurs et de produits biocides à base de fipronil?

1 Introduction

Les deux familles de produits contenant du fipronil destinés aux consommateurs, les produits biocides et les produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs comportant la mention "*emploi autorisé dans les jardins*" ont fait l'objet d'une estimation de l'exposition pour l'utilisateur et pour un individu exposé immédiatement après l'application du produit.

2 Matériels et méthodes

2.1 Matériels

Le tableau 8.1 présente les produits biocides et les produits phytosanitaires comportant la mention "emploi autorisé dans les jardins" pour lesquels l'estimation des niveaux d'exposition humaine et la caractérisation des risques ont été effectuées.

Tableau 8.1 : Liste des produits destinés aux consommateurs contenant du fipronil

Nom du produit	Taux de fipronil	Présentation du produit	Contenance	Usage	Mode d'emploi
Produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs					
Afourmi F	0,05%	appât prêt à l'emploi	Boîtes appât de 10 g	Anti-fourmis	Dépôt des boîtes appâts sur le passage des fourmis
Afourmi SG	0,02%	granules solubles dans l'eau	Boîtes de 400 et 500 g (sachets individuels de 100 g)	Anti-fourmis	Dilution dans l'eau (20 g/L) Application par arrosage (2 L par nids)
Formicide tube	0,05%	gel	Tube de 10 à 15 g	Anti-fourmis	Dépôt de quelques gouttes de gel sur le passage des fourmis
Sovicortil F	0,05%	appât sur grains	Boîte de 500 g	Anti-courtilières	Epandre les granulés à la volée sur la zone contaminée (< 5 g/m ²)
Produits biocides					
Cafanet gel	0,05 %	appât prêt à l'emploi	Boîte piège (4x1,5g)	Anti-cafards et blattes	Mettre les pièges sur le passage des cafards
Cafanet Boîtes Appâts	0,05 %	appât prêt à l'emploi	Boîte piège (4x3 g)	Anti-cafard et blattes	Mettre les pièges sur le passage des cafards
Anti fourmis PAL	0,05g/L	Liquide à pulvériser	750 ml	Anti-fourmis	Pulvériser les lieux de passage et les refuges des fourmis
Anti fourmis poudrage et arrosage	0,02%	Poudre à déposer ou à diluer	400 g	Anti-fourmis	Déposer la poudre ou arroser sur la zone contaminée
Aérosol Guêpes et Frelons**	0,08g/L	Aérosol	400 ml	Anti-guêpes et frelons	Pulvériser par pressions de quelques secondes sur les guêpes ou pulvériser abondamment sur le nid.

Nom du produit	Taux de fipronil	Présentation du produit	Contenance	Usage	Mode d'emploi
Spécial Nids de guêpes et frelons AE**	0,25 g/L	Aérosol	500 ml	Anti-guêpes et frelons	Vider entièrement l'aérosol sur le nid.

** : Selon le fabricant, ces produits ne devraient plus être commercialisés en 2005.

2.2 Méthodes

Pour chaque produit, l'évaluation de l'exposition a été effectuée selon des scénarios tenant compte des conseils d'utilisation décrits sur les étiquettes du produit commercialisé et de son conditionnement. Il est à souligner que selon le fabricant, les deux produits aérosol destinés à la lutte contre les guêpes et frelons ne devraient plus être commercialisés en 2005. Cependant, en l'absence de notification officielle, les experts ont considéré opportun d'estimer l'exposition.

L'évaluation de l'exposition a été réalisée d'une part dans des conditions normales d'utilisation et d'autre part dans le cas d'une intoxication accidentelle massive. Les hypothèses retenues, les calculs des doses d'exposition et des marges de sécurité sont présentés dans l'annexe 4 de ce rapport.

Conditions normales d'utilisation

La méthode d'évaluation des expositions a été choisie en accord avec les recommandations techniques de la Directive 98/8/EC concernant l'évaluation de risques liés aux produits biocides (Technical Guidance Document on risk assessment, TGD) [European Commission, 2003]. Ce guide propose d'utiliser soit des méthodes simplistes, soit des modèles plus complexes (CONSEXPO, ou Consumer Exposure Model). Ces modèles s'accompagnent des scénarios et des valeurs paramétriques par défaut pour différentes catégories de produits, notamment en fonction du type de conditionnement (boîtes d'appâts, granulés à dissoudre, etc). Ce sont donc ces scénarii et ces valeurs paramétriques qui ont été pris en compte (Pest control products fact sheet, RIVM. 2002). Lorsqu'un des produits biocides contenant du fipronil ne correspondait pas aux cas décrits, des hypothèses "raisonnablement prévisibles" ont été retenues. Les trois voies d'exposition ont été prises en compte (contact cutané, inhalation et ingestion).

L'utilisateur a été défini comme étant un adulte de 70 kg et l'individu exposé immédiatement après l'application du produit a été défini comme étant un enfant de 10-11 mois de 10 kg, les enfants de cette catégorie d'âge étant ceux qui ont le plus tendance à ramper et avoir un contact main-bouche important.

En accord avec les recommandations du TGD, les scénarios maximalistes qui conduisent à des marges de sécurité faibles doivent être affinés afin de se rapprocher de situations "raisonnablement prévisibles" dans la réalité. Ainsi, lorsque les marges obtenues étaient inférieures à 100, une deuxième phase d'évaluation d'exposition et de caractérisation de risque a été effectuée en affinant les hypothèses, notamment les valeurs paramétriques maximalistes utilisées par défaut lors de la première phase. Ensuite, une analyse de sensibilité des paramètres a été réalisée de manière à prendre en compte l'incertitude associée aux valeurs choisies. Une incertitude de 50% a été assignée arbitrairement.

Compte tenu du faible nombre d'utilisations dans l'année (environ 4 fois par an), une caractérisation des risques aigus a été réalisée.

Cette caractérisation a été effectuée par comparaison entre les doses d'exposition calculées et la dose sans effet issue de l'analyse des données toxicologiques expérimentales. Afin de juger si le risque est acceptable ou non, une marge de sécurité a été calculée selon la formule ci-après :

$$MS = \frac{D_{exp}}{D_{réf}}$$

où MS = marge de sécurité
 D_{exp} = dose d'exposition (mg/kg)
 $D_{réf}$ = DSE (mg/kg)

Les doses de référence sélectionnées pour l'évaluation des marges de sécurité sont (Voir chapitre aspects toxicologiques) :

- la DSE retenue par voie cutanée est de 5 mg/kg (étude de toxicité à doses répétées de 21 jours chez le lapin) ;
- la DSE retenue par voie orale est de 0,5 mg/kg (étude de neurotoxicité chez le rat après une prise unique) ;
- la DSE retenue par voie respiratoire est de 0,5 mg/kg (en l'absence d'études toxicologiques spécifiques à cette voie, et préférentiellement aux CL₅₀ calculées pour la voie respiratoire chez le rat, la DSE est obtenue par transposition de la voie orale à la voie respiratoire).

Intoxication accidentelle

Dans le cas d'une intoxication accidentelle par les produits biocides, le calcul a été mené uniquement de manière inversée, afin de répondre à la question suivante : quelle quantité de produit un enfant doit-il ingérer pour d'atteindre la dose minimale avec un effet nocif observable (DMENO) de 5 mg/kg par voie orale (étude de neurotoxicité chez le rat après une prise unique). Les voies d'exposition retenues sont l'inhalation pour les aérosols et l'ingestion pour les autres produits biocides.

L'individu exposé par voie orale ou respiratoire à une dose susceptible de provoquer une intoxication a été défini comme étant un enfant de 24 mois (12 kg). Ce dernier choix tient compte des données des centres Antipoison montrant que les enfants de 18 à 36 mois constituent la population la plus susceptible d'être victime d'intoxications accidentelles.

Pour les produits Aérosol Guêpes et Frelons et Spécial Nids de guêpes et frelons, la démarche adoptée consiste à déterminer au bout de combien de temps passé dans une pièce après pulvérisation d'un ou plusieurs bombes aérosol, la dose de référence pouvant entraîner des troubles neurologiques est dépassée. Deux volumes d'air ont été testés, un volume de 20 m³ correspondant à une pièce fictive standard et un volume de 1 m³ considéré dans les modèles d'exposition comme étant le volume d'air "personnel".

3 Evaluation des expositions en conditions normales d'utilisation et caractérisation des risques

L'exposition d'un adulte et d'un enfant lors de l'utilisation des boîtes d'appât (biocide ou phytosanitaire pour jardiniers amateurs) est considérée comme négligeable du fait que le produit est enfermé à l'intérieur d'une boîte avec deux ouvertures de faible taille, la probabilité d'un contact avec l'appât au moment de l'ouverture est extrêmement réduite.

Pour l'applicateur

Pour un adulte appliquant les produits biocides ou phytosanitaires à usage dans les jardins amateurs, les marges de sécurité obtenues pour tous les produits, selon les scénarios d'exposition retenus, à l'exception du produit aérosol "Spécial Nids de guêpes et frelons" (marges de sécurité de 67 ou 98 selon les hypothèses de travail), sont supérieures à 100 et ceci quelle que soit la voie d'exposition (tableau 8.2).

En conclusion, l'utilisation des produits biocides (à l'exception du produit "Spécial Nids guêpes et frelons") et des produits phytosanitaires portant la mention "emploi autorisé dans les jardins" présente un risque acceptable pour un applicateur adulte.

Pour le produit aérosol "Spécial Nids de guêpes et frelons" les hypothèses de travail lors de la deuxième phase d'évaluation restent pénalisantes, notamment en raison de l'hypothèse par défaut qui remplace "*le jardin (espace non-confiné) par une pièce fictive (espace confiné-bien ventilé)*". La marge de sécurité obtenue, en faisant varier les paramètres "volume de la pièce" et "renouvellement d'air" de plus ou moins 50 %, est comprise entre 49 et 148 (tableau 8.2).

Tableau 8.2 : Marges de sécurité pour un adulte utilisant les produits biocides conditionnés sous forme aérosol après affinage des hypothèses de travail et analyse de sensibilité

Produit	Paramètre étudié	Marge de sécurité	Marge de sécurité correspondant à une variation de	
			– 50% du paramètre	+ 50% du paramètre
Aérosol Spécial Nids Guêpes et frelons	Volume de la pièce fictive = 50 m ³	98	49	148
	Renouvellement d'air = 10 vol/h	67	49	87

En conclusion, compte tenu des précautions à prendre lors de l'utilisation de ce produit, signalées sur l'étiquette, et de la marge de sécurité calculée, le groupe de travail recommande que l'utilisation du produit "Spécial Nids de guêpes et frelons" soit réservée aux professionnels.

Pour l'enfant exposé immédiatement après l'application

Pour l'enfant dans l'entourage de l'utilisateur exposé au produit immédiatement après l'application, les marges de sécurité pour l'ensemble des produits phytosanitaires à usage dans les jardins amateurs sont supérieures à 100.

Parmi les produits biocides, deux produits présentent des marges de sécurité inférieures à 100, le produit "Anti-Fourmis poudrage et arrosage" lorsqu'il est utilisé sous forme de poudre déposée sur le sol et le produit aérosol "Spécial Nids de guêpes et frelons".

Pour le produit "Anti-Fourmis poudrage et arrosage", la marge de sécurité obtenue en faisant varier chaque paramètre du scénario de plus ou moins 50% est comprise entre 16 et 47 (tableau 8.3). Toutefois, cette analyse de sensibilité ne prend pas en compte des variations simultanées de plusieurs paramètres : par exemple, la diminution simultanée de la quantité de poudre utilisée d'"Anti-Fourmis poudrage et arrosage" et du temps passé sur la surface traitée conduirait à des marges de sécurité plus élevées.

Par ailleurs, les paramètres "fraction dislodgeable" (fraction mobilisable), c'est-à-dire la quantité de produit déposée au sol qui peut être captée et le coefficient de transfert sont issus d'un faible nombre d'études.

Enfin, l'utilisation la plus plausible est une déposition le long d'une ligne. Le fait d'utiliser pour le calcul une répartition homogène sur une surface est probablement pénalisant au niveau du coefficient de transfert. Pour ce produit, l'utilisation de 40 g sur une surface de 2,9 m² conduit à une marge de sécurité de 100. De même, en conservant un ratio de 40 g pour 0,67 m², la marge de sécurité est de 100 si le temps passé par l'enfant sur la surface traitée est de 14 minutes.

Tableau 8.3 : Analyse de sensibilité des valeurs paramétriques pour estimer les marges de sécurité pour un enfant après affinage des scénarios

Produit	Paramètre étudié	Valeur 2 ^{ème} scénario	Variation de + ou – 50%	
Anti fourmis poudrage (v. cutanée)	Quantité utilisée (en g)	40	20	60
	Marge de sécurité	23	47	16
	Fraction mobilisable (en %)	30	15	45
	Marge de sécurité	23	47	16
	Transfert (en m ² /h)	0,6	0,3	0,9
	Marge de sécurité	23	47	21
	Surface traitée (en m ²)	0,67	0,33	1
	Marge de sécurité	23	21	47
	Temps passé en h	1	0,5	1,5
	Marge de sécurité	23	47	21

Le fabricant ne recommande pas cette présentation "poudrage" à l'intérieur des habitations mais en réserve l'usage à l'extérieur, aux abords des maisons et des terrasses.

En conclusion, le groupe de travail recommande de préciser sur l'étiquette la mention "*ne pas laisser un jeune enfant jouer à l'endroit traité*".

Pour le produit "Spécial Nids de guêpes et frelons", les valeurs paramétriques des hypothèses volume de la pièce et renouvellement d'air ont été affinées de manière indépendante. L'hypothèse (H1) "volume de la pièce" retenue est de 50 m³. Il est à souligner que ce scénario reste pénalisant dans la mesure où le renouvellement d'air retenu pour cette estimation est resté à 5 vol/h, ce qui correspond au renouvellement d'air d'une pièce fenêtres ouvertes. L'hypothèse (H2) suppose que le renouvellement d'air est équivalent au double de celui d'une pièce aux fenêtres ouvertes (10 vol/h).

Tableau 8.4 : Analyse de sensibilité des valeurs paramétriques pour estimer les marges de sécurité calculées pour un enfant après affinage des scénarios pour le produit "Spécial Nids de guêpes et frelons"

Produit	Paramètre étudié	Valeur 2 ^{ème} scénario	Variation de + ou – 50%	
Aérosol Spécial Nids Guêpes et frelons	Volume de la pièce fictive (m ³)	50	25	75
	Marge de sécurité	27	13	41
	Temps passé dans cette pièce (min)	10	5	15
	Marge de sécurité avec H1	27	45	21
	Marge de sécurité avec H2	18	27	16
	Renouvellement d'air (vol/h)	10	5	15
	Marge de sécurité	18	13	24

En conclusion, la marge de sécurité calculée d'après ces hypothèses est comprise entre 13 et 45 (tableau 8.4). Or, si ce produit est réservé à un usage professionnel, comme indiqué dans les conclusions sur le risque applicateur adulte, le scénario pour l'enfant devient sans objet.

4 Calcul des doses théoriques (produits commerciaux) susceptibles de provoquer des effets neurotoxiques chez un enfant en cas d'exposition accidentelle

Le calcul des expositions dans un cas accidentel (hors conditions normales d'utilisation) susceptibles de provoquer des effets neurotoxiques chez un enfant a été mené afin de répondre à deux questions :

- quelle quantité de produit faudrait-il qu'un enfant ingère pour atteindre la dose de référence pouvant entraîner des troubles neurologiques ?
- combien de temps un enfant devrait-il rester dans une pièce où a été vaporisée une ou deux bombes aérosol pour que la dose de référence pouvant entraîner des troubles neurologiques fonctionnels soit dépassée ?

Les calculs montrent que, pour atteindre la DMENO, un enfant devrait ingérer 40 ou 80 boîtes d'appât, selon la spécialité, 3/4 d'une boîte de poudre anti-fourmis et plus d'un flacon et demi du produit Anti-fourmi PAL (tableau 8.5). Ces quantités sont telles que l'intoxication accidentelle est peu probable.

Tableau 8.5 : Quantités de produit nécessaires pour atteindre la dose minimale avec effet nocif observable

Produit	Quantité pour atteindre la DMENO
	60 mg de fipronil
Les boîtes d'appât	
Cafanet gel (1 boîte = 1,5 g de produit)	80 boîtes
Cafanet Boîtes Appâts (1 boîte = 3 g de produit)	40 boîtes
Les poudres à épandre ou à dissoudre	
Anti-Fourmis poudrage et arrosage (1 boîte = 400 g de produit)	¾ d'une boîte
Les aérosols ou pulvérisateurs	
Anti-fourmis PAL (1 flacon = 400 ml de produit)	Plus d'un flacon et demi

Pour les biocides conditionnés sous forme d'aérosol, l'évaluation a consisté à déterminer au bout de combien de temps passé dans une pièce après la pulvérisation d'un ou plusieurs aérosols, la dose provoquant un effet fonctionnel est dépassée.

Les évaluations sont effectuées avec "deux volumes d'air différents : 20 m³ et 1 m³", qui correspondent respectivement à une "pièce standard" et au volume d'air "personnel". Le volume d'air personnel est retenu pour prendre en compte des *temps courts d'exposition* pendant lequel la dispersion n'aurait pas lieu dans toute la pièce mais *seulement dans le volume autour de l'individu*. Le tableau 8.6 présente les quantités de produit à ingérer pour atteindre la DMENO.

Tableau 8.6 : Détermination des temps au-delà desquels la dose d'exposition est supérieure ou égale à la dose minimale avec effet nocif observable

Produit	Scénario	D ≥ DMENO
Aérosol Guêpes et Frelons	V pièce = 20 m ³ , 1 aérosol pulvérisé	jamais atteinte
	V pièce = 20 m ³ , 2 aérosols pulvérisés	jamais atteinte
	V = 1 m ³ , 1 aérosol pulvérisé	jamais atteinte
	V = 1 m ³ , 2 aérosols pulvérisés	≈ 200 minutes
Aérosol Spécial Nids de guêpes et frelons	V pièce = 20 m ³ , 1 aérosol pulvérisé	jamais atteinte
	V pièce = 20 m ³ , 2 aérosols pulvérisés	jamais atteinte
	V = 1 m ³ , 1 aérosol pulvérisé	58 minutes

D = dose d'exposition

"jamais atteinte" signifie que même si l'enfant reste pendant 24h dans la pièce après la pulvérisation, la dose d'exposition sera toujours inférieure à la dose provoquant un effet neurotoxique

La DMENO est dépassée pour le produit Spécial Nids de guêpes et frelons (1 bombe aérosol) lorsque la durée de l'exposition est d'environ 58 minutes et pour le produit Aérosol Guêpes et Frelons (2 bombes aérosol) lorsque la durée de l'exposition est de 200 minutes dans un volume de 1 m³. Cependant, dans ces cas-là, les temps estimés sont si longs, que l'hypothèse qui préconise que le produit se disperse dans seulement 1 m³, le volume d'air personnel, devient invraisemblable.

En conclusion, les conditions d'exposition accidentelle massive d'un enfant aux produits aérosols, devant être mises en œuvre pour atteindre les quantités susceptibles de provoquer des troubles neurologiques apparaissent irréalistes.

5 Conclusion et recommandations

L'exposition d'un adulte et d'un enfant lors d'un usage normal des boîtes d'appât (biocide ou phytosanitaire destiné aux jardiniers amateurs) est considérée comme négligeable du fait de la présentation commerciale.

Dans le cadre d'une utilisation normale, l'aérosol "Spécial Nids de guêpes et frelons" à usage biocide présente des marges de sécurité comprises entre 49 et 148 pour l'applicateur et entre 13 et 45 pour l'enfant se trouvant à proximité. Le groupe de travail recommande que ce produit soit réservé à un usage professionnel, et en dehors de la présence d'enfants.

Le produit "Antifourmis poudrage et arrosage" présente des marges de sécurité comprises entre 16 et 47. Le fabricant recommande l'usage de cette présentation "poudrage" aux abords des terrasses et des maisons, ce qui limite la possibilité d'une exposition prolongée chez un enfant en bas âge. Néanmoins, le groupe de travail recommande de préciser sur l'étiquette la mention *"ne pas laisser un jeune enfant jouer à l'endroit traité"*.

Dans le cadre d'une utilisation normale des autres produits biocides et des produits à usage phytosanitaire destinés aux jardiniers amateurs contenant du fipronil, les marges de sécurité sont nettement supérieures à 100 quelle que soit la voie d'exposition. Le groupe de travail considère que le risque d'exposition à de tels produits est acceptable pour l'applicateur et l'enfant se trouvant à proximité.

En conditions accidentelles, les quantités de produits ingérées ou inhalées par un enfant, nécessaires pour provoquer des troubles neurologiques, sont très élevées. En conséquence, ces scénarios d'exposition apparaissent donc irréalistes.

Question 9 :

Quelles sont les données de toxicovigilance humaine et de pharmacovigilance vétérinaire

1 Données de toxicovigilance humaine

1.1 Introduction

La littérature internationale consacrée aux effets du fipronil chez l'homme est relativement pauvre : à ce jour 3 articles rapportant un total de 10 cas ont été publiés (voir paragraphe 1.3.1).

Les données de toxicité humaine proviennent pour l'essentiel des observations recueillies par les Centres Antipoison (CAP) et l'Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires (ANMV) ainsi que par les différents réseaux de vigilance oeuvrant plus spécifiquement en milieu professionnel ; quelques données complémentaires provenant d'études ponctuelles mises en place par les industriels sont également disponibles. Aucune synthèse de ces données n'a été effectuée jusqu'à présent et elles n'ont donné lieu à aucune publication.

1.2 Matériel et méthodes

Un inventaire des différentes sources de données disponibles chez l'homme a été dressé. Six sources ont été identifiées :

- Données publiées
- Données non publiées :
 - En population générale : données des Centres Antipoison et de Toxicovigilance français (CAP-TV) et des CAP étrangers ; données de l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) ; données des Cellules Interrégionales d'Epidémiologie (Cires)
 - En milieu professionnel : données de la MSA ; données des industriels

Les données publiées ont été obtenues en interrogeant les bases bibliographiques suivantes : Medline, Toxline, NIOSHTIC, INRS-Biblio.

Les Centres Antipoison et de toxicovigilance français, le réseau de toxicovigilance de la MSA, les industriels producteurs et distributeurs de préparations contenant du fipronil et l'ANMV ont été saisis par l'Afssa et l'Afsse. Les Centres Antipoison étrangers ont été sollicités par le biais de l'association européenne (EAPCCT), de l'association américaine (AAPCC) et par celui de la mailing-list "intox-general" de l'Organisation mondiale de la santé (IPCS-Intox project). Les Cires ont été sollicitées par l'Institut de Veille Sanitaire, lui même saisi par l'Afssa et l'Afsse.

1.2.1 Réseau français des CAP-TV

L'AFSSA et l'AFSSE ont demandé, par un courrier adressé à l'Association des Centres Antipoison et de toxicovigilance, une analyse des données du réseau français concernant les intoxications par le fipronil.

Le bureau de l'Association a confié la coordination de ce recueil rétrospectif des cas d'intoxication à l'équipe parisienne. Les dix Centres Antipoison et les trois centres de toxicovigilance du réseau français ont été contactés pour interroger leurs bases de données et en extraire leurs observations. Dans l'attente du déploiement du système d'information national, les Centres Antipoison français ont, pour la plupart, changé de système informatique au cours des cinq dernières années. En conséquence, pour des raisons techniques, il n'était pas possible d'extraire la totalité des données depuis la commercialisation en France du fipronil.

Une liste des spécialités contenant du fipronil et commercialisées en France a été établie pour permettre la sélection des cas. Une fiche de recueil standardisée des données a été réalisée pour minimiser l'hétérogénéité des observations et faciliter leur analyse. Les observations ont été résumées, classées en fonction des circonstances de l'intoxication et sont présentées dans des tableaux (annexe 6) : la date est celle du moment de l'intoxication ; le département est celui du lieu l'intoxication ; l'imputabilité a été déterminée en utilisant la méthode française d'imputabilité en pharmacovigilance⁴⁷.

Les autres résultats sont exprimés selon les cas en dénombrement, pourcentage, médiane ou moyenne +/- écart type.

1.2.2 Réseau CIGUE-CAP-TV de Lille

CIGUE est une base de données interactive d'information sur les cas d'exposition à des produits ou des substances survenus chez l'homme ou chez l'animal et ayant donné lieu à une hospitalisation dans un des services hospitaliers de Lille ou de la région ou à un appel au Centre Antipoison de Lille. La saisie des données cliniques se fait en continu directement sur un serveur sécurisé accessible à distance par les correspondants hospitaliers (Centre Antipoison de Lille, SAMU 59, SAMU 62, service de Réanimation Adultes du CHRU de Lille, Service des Urgences de l'Hôpital de Roubaix, service des Urgences du CHRU de Lille, Service des Urgences de l'Hôpital de Denain...).

Une analyse rétrospective de tous les cas d'exposition par les produits contenant du fipronil, survenus chez l'homme depuis le 1^{er} janvier 1995 jusqu'au 31 mars 2004, a été effectuée. Les données extraites pour cette étude concernent les circonstances de l'exposition, les données cliniques, paracliniques collectées lors de l'hospitalisation dans les différents services participants ou identifiées lors de l'appel et lors du suivi médical du Centre Antipoison de Lille.

1.2.3 Interrogation des CAP européens via EAPCCT

Une demande a été adressée par l'Afssa et l'Afsse au président de la European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists qui regroupe les principaux CAP européens. Un seul centre a répondu à cette requête, le Centre Antipoison national des Pays-Bas qui a fourni dans un message électronique quelques données comportant beaucoup d'imprécisions.

1.2.4 Mailing list de l'OMS

Les CAP inscrits sur la mailing list "intox-general" gérée par l'OMS (IPCS/Intox Project) et comprenant 170 adresses ont été contactés par mail. Cinq CAP ont accepté de fournir leurs données : Dublin, Edinburgh, Göttingen, Zürich et Perth (Australie). Les modalités de recueil des cas ainsi que la grande diversité des systèmes d'information utilisés par chacun des CAP fait que les données sont très hétérogènes : formats différents, données manquant parfois de précision (date d'exposition, type de produit en cause, voie d'exposition, ...).

1.2.5 Base TESS des CAP américains

Les CAP américains "certifiés" (soit 64 CAP en 2003) sont affiliés à l'American Association of Poison Control Centers et alimentent la base nationale TESS (Toxic Exposure Surveillance System) qui regroupe tous les cas d'intoxication ou les demandes d'information depuis 1985. L'interrogation de la base TESS a été possible en demandant l'autorisation d'accès aux données au CDC d'Atlanta ; elle a porté sur tous les cas d'exposition survenus chez l'homme entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2003.

⁴⁷ Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 1985, 40 : 111-118.

1.2.6 Données de l'ANMV

Lors de la commission nationale du 2 mars 2004 suite à la suspension des autorisations de commercialisation des spécialités agricoles à base de fipronil, en particulier celle du Regent dans l'attente d'une réévaluation des données toxicologiques au niveau européen, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance ont considéré qu'une étude des effets indésirables du fipronil chez l'homme était nécessaire.

Le secrétariat de l'ANMV a demandé au titulaire d'AMM les rapports périodiques de sécurité pour réaliser une pré-étude sur ce sujet afin de compléter les informations disponibles dans la base centralisée de l'ANMV. Cette étude a été réalisée en date du 01/06/04.

1.2.7 Données de la MSA

Le réseau de toxicovigilance de la MSA "Phyt'attitude" s'intéresse aux incidents liés à l'utilisation professionnelle des produits phytosanitaires. Entre janvier 1997 et février 2004, 12 observations impliquant des produits contenant du fipronil ont été répertoriées.

Par ailleurs la MSA a mené une étude d'exposition au fipronil par biomonitoring dans des stations de traitement de semences. L'indicateur biologique utilisé était la concentration plasmatique de fipronil et de ses principaux métabolites actifs, l'ensemble étant désigné par l'appellation "fiproles". La valeur limite biologique plasmatique conseillée par le fabricant était de 50 ng/ml.

1.2.8 Données des industriels

Dans leur présentation des données de toxicologie humaine connues devant les experts du groupe de travail "Fipronil", le 17 juin 2004, un représentant de la société BASF a signalé qu'un petit nombre de cas d'intoxication aiguë avait été rapporté. La plupart d'entre eux provenait de Chine ou du Sri Lanka. Il a mentionné deux cas bien documentés, en provenance de ce dernier pays qui viennent de faire l'objet d'une publication (Mohamed *et al.*, 2004). La société BASF a, par ailleurs, transmis les résultats d'une étude non publiée des effets neuro-comportementaux du fipronil, effectuée chez les travailleurs exposés⁴⁸.

1.2.9 Données des Cellules Interrégionales d'Epidémiologie (Cires)

L'InVS a contacté individuellement chacune de 16 Cires (métropole et DOM) afin de savoir si elles avaient été sollicitées dans leur région sur la problématique "surmortalité des abeilles et impact sanitaire potentiel sur les populations humaines" ; seule la Cire de Midi-Pyrénées (Toulouse) a été sollicitée à ce sujet par la Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale de Haute Garonne.

Notes :

- 1- Les CAP et l'ANMV recueillent également un petit nombre d'observations impliquant des vétérinaires ou des toiletteurs pour chiens, exposés au fipronil en tant que principe actif de médicaments antiparasitaires, dans le cadre de leur profession.
- 2- Tous les cas animaux, initialement inclus dans ces requêtes ont été transmis à l'ANMV et font l'objet d'une analyse séparée (cf paragraphe 2).

⁴⁸ McCaffrey. Evaluation of neurobehavioral effects of exposure to fipronil in formulation plants. Rhône-Poulenc Agro, 2000 : 94 pages

1.3 Résultats

1.3.1 Données publiées

Accidental dermal and inhalation exposure with fipronil - a case report. Chodorowski Z, Anand JS. J Toxicol Clin Toxicol. 2004 ; 42(2):189-90.

Un travailleur agricole de 50 ans, victime d'un infarctus du myocarde deux ans auparavant, s'est plaint de céphalées, nausées, vertiges et asthénie, deux heures après un épandage de Regent 200 SC qui avait duré 5 heures. Il avait travaillé sans protection cutanée ou respiratoire. Les modalités de l'épandage ne sont pas rapportées. A son terme, il avait pris une douche et s'était changé. Le malaise a entraîné l'hospitalisation de l'intéressé. A l'admission, l'examen clinique, l'ECG, la radiographie thoracique, l'échographie cardiaque et le bilan biologique (non précisé) étaient normaux. Les signes subjectifs ont spontanément régressé en 5 heures. La surveillance médicale a été poursuivie 3 semaines et n'a montré aucune anomalie.

A case of accidental ingestion of ant bait containing fipronil. Fung HT, Chan KK, Ching WM, Kam CW. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(3):245-8.

Une femme de 77 ans a ingéré accidentellement un morceau d'appât antifourmi dosé à 0,01 % qu'elle avait confondu avec un biscuit. La quantité totale ingérée a été estimée à 0,14 mg de fipronil. Trente minutes plus tard, elle aurait eu une sensation de confusion qui aurait spontanément régressé en une heure et demie. Elle a été examinée par un médecin urgentiste 9 heures après la prise. Elle ne se plaignait plus de rien et l'examen clinique était normal. Elle a bénéficié d'une surveillance en milieu hospitalier de quelques heures, au cours de laquelle aucun symptôme n'est apparu. Deux semaines plus tard, elle était toujours cliniquement asymptomatique, l'hémogramme, les bilans hépatique et rénal étaient normaux ; il n'y avait pas de trouble de la coagulation.

Acute human self-poisoning with the N-phenylpyrazole insecticide fipronil –a GABA_A-gated chloride channel blocker. Mohamed F, Senarathna L, Percy A, Abeyewardene M, et al. J Toxicol Clin Toxicol, 2004, 42, 7 : 955-963.

Une enquête prospective menée sur l'année 2002 dans 3 hôpitaux du Sri Lanka a collecté sept cas d'intoxication aiguë au fipronil ; un 8^{ème} cas issu d'une étude rétrospective sur 6 ans, menée dans les hôpitaux d'une province du Sri Lanka et portant sur les décès toxiques causés par produits phytosanitaires a été ajouté à cette série. Tous ces patients avaient ingéré du Regent 50 SC, dosé à 4.95 % de fipronil.

Cas n° 1 : un homme de 17 ans a été admis 18 h après avoir ingéré un mélange de fipronil, diméthoate, fenthion et imidaclopride, en quantités inconnues. Une évacuation digestive avait été pratiquée (délai non précisé) avant son admission. L'examen clinique était normal et le patient est resté asymptomatique jusqu'à sa sortie, 4 jours plus tard.

Cas n° 2 : un homme de 31 ans a été hospitalisé 1 h après avoir ingéré 100 ml de Regent 50 SC (correspondant à 4,95 g environ de fipronil). A l'admission il présentait une somnolence (SG 12), des sueurs profuses et des vomissements répétés pour lesquels il a reçu 2 fois 10 mg de métoclopramide. Deux minutes plus tard il a eu un bref épisode de convulsions tonico-cloniques, spontanément résolutive ; il a reçu du diazépam. La somnolence a régressé en quelques heures mais le patient est devenu agité, nécessitant une nouvelle administration de diazépam. Les symptômes se sont amendés en 12 h et le patient a quitté l'hôpital le 4^{ème} jour. La concentration plasmatique maximale du fipronil et de son métabolite était de 1600 ng/ml.

Cas n° 3 : un homme de 44 ans a été hospitalisé 3 h après l'ingestion de 50 ml de Regent 50 SC (correspondant à environ 2,5 g de fipronil), associé à de l'alcool. Il avait bénéficié auparavant d'une évacuation digestive par vomissements provoqués (délai non précisé) dans un hôpital local. A l'arrivée à l'hôpital, il a reçu une dose de charbon activé. L'examen clinique était normal, hormis une tension artérielle à 170-90 mm Hg qui s'est stabilisée à 140 –80 mm Hg dans l'heure suivante. Le patient a quitté l'hôpital au bout de 48 h. La concentration plasmatique maximale du fipronil et de son métabolite était de 1040 ng/ml.

Cas n° 4 : un homme de 31 ans a été hospitalisé 3 h après avoir ingéré une quantité inconnue de Regent 50 SC, associé à de l'alcool. Une évacuation digestive par vomissements provoqués avait été pratiquée auparavant dans un hôpital périphérique, où il avait présenté 2 épisodes de convulsions généralisées traitées par diazépam. A l'admission, l'examen clinique était normal, hormis des vomissements. L'intoxiqué a été traité par diazépam et métoclopramide pendant les premières 24 h d'hospitalisation et a quitté l'hôpital au 4^{ème} jour ; à noter l'apparition d'une ulcération de la langue au 2^{ème} jour. La concentration plasmatique maximale du fipronil et de son métabolite était de 3744 ng/ml.

Cas n° 5 : un homme de 21 ans a été hospitalisé 3 h après l'ingestion d'une quantité inconnue de Regent 50 SC, associé à de l'alcool et à une quantité inconnue d'un insecticide organophosphoré. Sa famille avait auparavant induit des vomissements sur les lieux de l'intoxication (délai inconnu). A l'arrivée, l'examen clinique était normal, ainsi que la radiographie pulmonaire. L'intoxiqué a reçu du charbon activé à doses répétées, une antibiothérapie de couverture et de la pralidoxime. Il est resté asymptomatique pendant toute la durée de la surveillance et a quitté l'hôpital au 3^{ème} jour. La concentration plasmatique maximale du fipronil et de son métabolite était de 7 ng/ml.

Cas n° 6 : une femme de 34 ans a été hospitalisée 3 h après avoir ingéré une quantité inconnue de Regent 50 SC. Une évacuation digestive par vomissements provoqués avait été pratiquée auparavant dans un hôpital local. A l'entrée, elle a présenté des nausées, des vomissements et des douleurs rétrosternales ; la radiographie pulmonaire était normale. Les troubles digestifs ont régressé et elle a quitté l'hôpital au 2^{ème} jour. La concentration plasmatique maximale du fipronil et de son métabolite était de 20 ng/ml.

Cas n° 7 : un homme de 30 ans a été hospitalisé 1 h après avoir ingéré 50 ml de Regent 50 SC soit environ 2,5 g de fipronil, associé à de l'alcool. Il était initialement asymptomatique et a reçu du charbon activé à doses répétées. Il a quitté l'hôpital après 3 j de surveillance. La concentration plasmatique maximale du fipronil et de son métabolite était de 82 ng/ml.

Cas n° 8 : un homme de 23 ans a été admis en réanimation en état de coma, 3 h après l'ingestion de 100 ml de Regent 50 SC (soit environ 4,95 g de fipronil). Il a eu plusieurs accès de convulsions généralisées, non contrôlées par benzodiazépines et phénobarbital. Il a secondairement développé une infection pulmonaire et est décédé 17 j plus tard, sans avoir repris connaissance. Aucun dosage de fipronil n'a été pratiqué.

Toxicity of fipronil-containing insecticides. Report of 81 cases from the Paris poison center. Toxicité des préparations insecticides à base de fipronil. A propos de 81 cas notifiés au Centre Antipoison de Paris. Gasmi A, Chataigner D, Garnier R, Lagier G. XXXVIIème congrès de la Société de toxicologie clinique, Angers 9-10 décembre 1999. In Vet Human Toxicol 2001 ; 43 : 247 et Ann Toxicol Anal 2000 ; 12 : 173.

Toxicité des préparations insecticides à base de fipronil. A propos de 194 cas notifiés au Centre Antipoison de Paris. Bazire A, Chataigner D, Gasmi A, Garnier R. Journée de la Société de toxicologie clinique, Paris 24 novembre 2003.

L'équipe du Centre Antipoison et de toxicovigilance de Paris a rapporté 81 cas d'exposition au fipronil en 1999. Cette série a été portée à 194 cas en 2003. Ces deux publications ne sont pas présentées dans cette section car les cas qu'elles décrivent sont repris dans le paragraphe 1.3.2 qui rapporte les données du réseau français des Centres Antipoison et de toxicovigilance.

1.3.2 Données du réseau français des CAP-TV

Le tableau 1 (annexe 6) recense les centres qui ont communiqué des observations, le nombre de dossiers et de cas communiqués et la période concernée pour chacun d'entre eux.

Les centres de Grenoble, Reims et Rouen n'avaient aucun cas, celui de Rennes ne pouvait avoir accès à ses cas en raison de problèmes informatiques et celui de Lille n'a pas souhaité participer à cette étude.

Deux doublons ont été détectés. Au total, les informations transmises concernent 418 intoxications, qui impliquent 458 intoxiqués dont 17 cas animaux.

La durée du recueil s'étale selon les centres de 21 à 109 mois avec une moyenne de 45 mois, intéressant principalement les années 2000 à 2003.

Les classes d'utilisation et préparations commerciales impliquées sont indiquées dans le tableau 2 (annexe 6). Les antiparasitaires à usage vétérinaire sont le plus fréquemment en cause, ils représentent les 2/3 des produits (307 cas/458), les insecticides domestiques et professionnels correspondent respectivement à 20,7 % (95 cas/458) et 11,6 % (53 cas/458). Dans les 3 derniers cas, l'usage n'était pas spécifié.

Les intoxications humaines non aiguës (24 cas) sont décrites dans les tableaux 4 à 6 (annexe 6).

Les intoxications aiguës (417 cas) sont décrites dans les tableaux 6 à 9 (annexe 6).

Dans cette série, les intoxications aiguës humaines sont les plus fréquentes ; elles correspondent à 94,6 % de toutes les intoxications humaines (417 sur 441 cas).

Parmi ces intoxications aiguës, les ingestions, accidentelles ou volontaires, sont prédominantes, elles représentent près de la moitié des cas (200 sur 417 cas).

Sur les 417 cas, 416 sont bénins ; 243 personnes n'avaient aucun symptôme imputable à l'insecticide ; dans 104 cas, la responsabilité des produits impliqués était possible ou probable et ce sont des signes irritatifs dus à des projections oculaires qui étaient rapportés le plus souvent (77 cas sur 104). La plupart des symptômes décrits peuvent être dus aux effets irritants et dépressif du système nerveux central des solvants, adjuvants ou de la présentation (poudre, aérosol...) des préparations concernées. Dans le 417ème cas, un homme avait ingéré volontairement des quantités inconnues d'une préparation à usage agricole contenant 1,4 % de fipronil et 8,6 % d'aldicarbe et d'alcool ; le carbamate anticholinestérasique suffit à expliquer le syndrome cholinergique sévère qui est survenu (Na-31280/Pa-106558).

Les intoxications résultant d'expositions répétées (24 cas) correspondent à l'utilisation normale des produits. Elles sont résumées dans les tableaux 4 et 5 (annexe 6). Le tableau 3 (annexe 6) résume les cas d'intoxication pour lesquels la durée de l'exposition n'est pas connue. Les circonstances d'exposition sont professionnelles dans 12 cas et domestiques dans les 12 autres. Vingt-trois de ces 24 cas étaient symptomatiques mais l'imputabilité des troubles rapportés aux préparations à base de fipronil était toujours douteuse. Le seul cas asymptomatique concerne un salarié agricole exposé au fipronil dans une station de traitement de semences et dont la concentration plasmatique de fiproles était de 105 ng/ml.

1.3.3 Données du CAP-TV de Lille, recensées sur la base CIGUE

De janvier 1995 au 31 mars 2004, 128 cas d'exposition au fipronil ont été collectés sur la base de données CIGUE soit 112 cas humains et 16 expositions chez l'animal.

Sur ces 112 cas, 105 expositions accidentelles sont dénombrées (dont une erreur thérapeutique : confusion Frontline Spot-on® et gouttes nasales) et 7 cas d'ingestion volontaire. Aucun cas d'exposition professionnelle n'est rapporté.

Les tableaux 10 et 11 (annexe 6) présentent la symptomatologie en fonction de la voie d'exposition. Deux cas d'intoxication sévère ont été rapportés :

- Un cas d'inhalation de préparation anticafard (de composition non précisée) dans une pièce mal aérée par un homme de 45 ans qui a présenté une dyspnée et une tachycardie sinusale, le tableau évoluant vers un bronchospasme. Les symptômes ont disparu après traitement par oxygénothérapie et bronchodilatateurs.

- Un cas d'ingestion de Cardinal® (fipronil 1,4 % + aldicarbe 8,6 %) par un adulte, d'âge et d'antécédents médicaux inconnus, ayant entraîné vomissements, myosis et coma ; des complications sont survenues pendant l'hospitalisation : pneumopathie d'inhalation, pancréatite, cytolysé hépatique ; un traitement symptomatique a permis la guérison.

Le nombre de cas répertoriés par le réseau CIGUE est relativement faible : 128 cas en 9 ans. Leur étude montre une apparente faible toxicité aiguë lors d'expositions accidentelles ou volontaires : 75 % des cas sont restés asymptomatiques. Dans cette série, quand elle est symptomatique, l'intoxication au fipronil est généralement de faible gravité. Les manifestations sont mineures à type d'irritation digestive, ORL et oculaire.

Dans la série lilloise, une seule intoxication grave est survenue après ingestion volontaire d'un mélange fipronil/aldicarbe (Cardinal). Le carbamate anticholinestérasique et les adjuvants de la préparation pourraient suffire à expliquer les troubles observés.

1.3.4 Données des CAP étrangers

Interrogation des CAP européens via EAPCCT

Les données fournies par le seul Centre Antipoison qui a répondu à cette enquête, le Centre Antipoison national des Pays-Bas, sont difficilement exploitables par manque de précision. Celui-ci rapporte dans un message électronique : "8 cas d'exposition sur 3 ans, dont la grande majorité concerne des ingestions de Frontline chez l'enfant. La dose exacte est inconnue mais souvent évaluée à une gorgée. Les autres cas concernent des enfants ayant eu un contact cutané avec un animal qui venait d'être traité par Frontline. Aucun effet systémique n'a été rapporté, dans quelques cas d'exposition par contact des signes locaux d'irritation ont été observés".

Mailing list de l'OMS

Un total de 138 cas a été recueilli. La période d'étude s'étend de 1995 à mai 2004 et est variable selon les centres. La symptomatologie est résumée dans le tableau 12 (annexe 6).

La symptomatologie est en général mineure pour la voie orale, à type de nausées, vomissements, vertiges transitoires ainsi que par voie respiratoire et contact oculaire (syndrome irritatif).

Un seul cas grave est rapporté dans cette série par le CAP de Göttingen. Il s'agit d'une ingestion de 250 mg de fipronil associé à du tétrazépam et du paracétamol par une femme de 30 ans ayant potentiellement des antécédents d'épilepsie et qui a présenté convulsions, coma, hypothermie à 34°C, hypotension, bradycardie, allongement du QT ; un traitement symptomatique a été mis en oeuvre et la patiente a guéri en 10 heures.

Données des CAP américains

Un total de 1746 cas d'exposition humaine a été collecté entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2003. Pour tous ces cas il s'agissait d'une exposition au fipronil seul ; les doublons ainsi que les cas pour lesquels l'exposition n'était pas confirmée ont été exclus. Les cas sont classés en fonction de la concentration en fipronil dans le produit commercial. On distingue :

- Les préparations contenant 80 % de fipronil, présentées sous forme de granulés dispersibles, elles sont utilisées comme termiticide dans le bâtiment. Elles sont à l'origine de 23 % des cas et concernent pour 63,2 % des enfants, pour 35,3 % des adultes, l'âge est inconnu dans 1,5 % des cas. La symptomatologie observée est essentiellement digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée (30,3 % des cas), neurologique : vertiges, somnolence, céphalées (18,7 % des cas), cutanée : érythème, prurit, urticaire (18,7 %) et oculaire : conjonctivite (13,5 %). Les signes respiratoires (toux, dyspnée) représentent 4,4 % des cas. Parmi les signes « divers » (11,5 %) on retrouve hyperthermie (3 cas) et hypersécrétion bronchique (1 cas) dont l'imputabilité est douteuse ainsi que 20 cas sans précision. Dans 10,70 % des cas la symptomatologie décrite au moment de l'appel a été jugée non imputable au fipronil. Aucun suivi n'a été effectué dans 61,44 % des autres cas car la toxicité a été considérée au moment de l'appel comme nulle ou minimale. Un suivi a été assuré dans 27,86 % des cas pour lesquels on a observé : aucun symptôme dans 19,65 % des cas, une symptomatologie mineure dans 6,72 % des cas, modérée

dans 1,24 % des cas et sévère dans 0,25 % des cas. Aucun décès n'a été rapporté dans cette série.

- Les préparations dont la concentration en fipronil est inférieure à 10 %, utilisées comme termiticide, fourmicide, anticafard, incluent également les spécialités vétérinaires. Elles sont à l'origine de 77 % des cas, dont 56,8 % d'enfants, 42,4 % d'adultes et 0,8 % de cas dont l'âge n'est pas connu. La symptomatologie est identique à celle provoquée par l'exposition aux préparations concentrées ; on note cependant une plus forte proportion de projections oculaires (35,4 %). Dans 7,22 % des cas la symptomatologie décrite au moment de l'appel a été jugée non imputable au fipronil. Aucun suivi n'a été effectué dans 62,87 % des cas restant ; un suivi a été assuré dans 29,91 % des cas pour lesquels on a observé : aucun symptôme dans 16,74 % des cas, une symptomatologie mineure dans 12,2 % des cas, modérée dans 0,97 % des cas. Aucune symptomatologie sévère et aucun décès n'ont été rapportés dans cette série.

(Voir tableaux 13 à 16, annexe 6).

1.3.5 Données de l'ANMV

De 1997 à 2003, 385 cas d'effets indésirables imputés à l'exposition de personnes humaines à des spécialités vétérinaires contenant du fipronil ont été enregistrés : 267 aux Etats-Unis et 118 en Europe (dont 87 au Royaume-Uni et 18 en France). En raison de la mauvaise qualité des informations disponibles 195 observations américaines n'ont pu être exploitées. C'est sur un total de 190 cas que porte l'analyse présentée par l'ANMV.

Soixante quinze cas résultent d'une exposition accidentelle (44 cas de projection oculaire, 28 de contamination cutanée, 3 d'ingestion accidentelle), 112 sont apparus pendant l'utilisation normale de la spécialité vétérinaire ou à son décours (54 résultent du contact avec un animal traité, 11 de l'inhalation de la préparation pendant l'application, dans 47 cas les modalités de l'exposition ne sont pas précisées), 3 sont dus à un mésusage de la préparation (des chasseurs se sont traités avec une spécialité contenant du fipronil pour se protéger contre les tiques, un enfant s'est volontairement appliqué une préparation à base de fipronil sur le cuir chevelu et un adulte en a volontairement avalé pour se suicider).

Les troubles les plus souvent rapportés sont un prurit, des éruptions cutanées et des signes d'irritation oculaire résultant de contacts directs ou indirects de la peau ou des muqueuses oculaires avec les préparations contenant du fipronil. Des signes d'irritation des voies respiratoires sont également notifiés. Des 3 cas d'ingestion accidentelle, l'un est resté asymptomatique, les deux autres ont eu des vomissements. Dans le cas d'ingestion volontaire, une somnolence a été observée 8 heures après la prise, mais l'intéressé avait aussi ingéré des psychotropes.

1.3.6 Données de la MSA

Les 12 observations notifiées au réseau Phyt'Attitude sont résumées dans le tableau 17 (annexe 6). L'imputabilité des troubles à l'exposition à des produits phytosanitaires est probable ou possible dans seulement 3 cas. Il s'agissait de deux cas de dermite d'irritation et d'un cas de diarrhée. Pour ces 3 cas, la préparation contenant du fipronil n'était pas employée seule et d'autres substances que le fipronil pouvaient également être responsables des troubles observés.

Entre 1997 et 2003, 531 dosages plasmatiques de "fiproles" ont été réalisés dans 14 stations de traitement de semences⁴⁹. Quatre-vingt pour cent des concentrations mesurées étaient en dessous de 10 ng/ml. Seulement 5 dosages concernant 4 personnes avaient des résultats supérieurs ou égal à 50 ng/ml. Le plus élevé était de 105 ng/ml. Aucun des travailleurs n'avait de plainte ou de symptôme au moment du prélèvement.

⁴⁹ Phyt'attitude. Bilan des observations, années 2002-2003, septembre 2004. Ed. MSA, les Mercuriales, 40 rue Jean-Jaurès, 93547 Bagnolet cedex.

1.3.7 Données des industriels

Toxicité aiguë

Dans leur présentation des données de toxicologie humaine connues devant les experts du groupe de travail "Fipronil", le 17 juin 2004, un représentant de la société BASF a signalé qu'un petit nombre de cas d'intoxication aiguë avait été rapporté. La plupart d'entre eux provenait de Chine ou du Sri Lanka.

Ces observations n'ont pas été transmises au groupe de travail. Mais certaines d'entre elles viennent de faire l'objet d'une publication (cf paragraphe 1.3.1).

Toxicité à dose répétée

La société BASF a transmis les résultats d'une étude non publiée des effets neuro-comportementaux du fipronil, effectuée chez les travailleurs exposés (cf paragraphe 1.2.8).

Cette étude a été conduite chez 23 employés de sexe masculin d'une usine de production nord-américaine située à Saint-Louis, dans le Missouri et chez 53 hommes de l'usine indonésienne, située à Surabaya. Les 76 salariés appartenaient aux équipes de production de fipronil ou de maintenance des installations de production de l'insecticide. Leur exposition était évaluée par des dosages sanguins du fipronil et de ses principaux métabolites. Expérimentalement, les effets neurotoxiques du fipronil sont bien corrélés à la concentration plasmatique du produit inchangé et de ses principaux métabolites. Des effets neurotoxiques de l'exposition étaient recherchés par des batteries de tests psychométriques : la batterie utilisée à Saint-Louis mesurait 92 variables. Elle a dû être modifiée pour être administrée en Indonésie, afin de tenir compte de divers problèmes linguistiques ou culturels et c'est seulement 64 variables qui ont pu être systématiquement mesurées, dans ce pays.

La concentration plasmatique du fipronil et de ses principaux métabolites était comprise entre 7 et 51 ng/ml ($m = 22,5 \pm 13,3$ ng/ml) aux Etats-Unis, entre 6 et 308 ng/ml ($m = 51,3 \pm 47,3$ ng/ml) en Indonésie.

En Indonésie, 60 des 64 variables mesurées par les tests psychométriques n'étaient pas corrélées aux concentrations plasmatiques de l'insecticide. Après ajustement sur l'âge et le niveau d'éducation, il n'y avait plus que deux liaisons statistiquement significatives (au risque 5 %). Dans tous les cas où il existait une corrélation, elle n'était pas en faveur d'un effet neurotoxique de l'exposition au fipronil et traduisait probablement une erreur statistique de type I.

A Saint-Louis, ce sont 76 des 92 variables mesurées qui n'étaient pas significativement liées à la concentration plasmatique de fipronil et de ses principaux métabolites, avant tout ajustement et 88 lorsque l'âge et le niveau d'éducation étaient pris en compte. Dans les 16 et 4 cas, respectivement, où il existait une corrélation elle n'était pas en faveur d'un effet neurotoxique de l'exposition au fipronil.

Globalement, les résultats de cette étude ne sont pas en faveur d'un effet neurotoxique du fipronil aux niveaux d'exposition observés.

1.3.8 Données de la Cire de Midi Pyrénées

La Cire de Midi-Pyrénées a effectué une enquête auprès de médecins généralistes de la zone concernée (nord-est de Toulouse). L'objectif était de recenser, en premier lieu, le nombre⁵⁰ de plaintes spontanées (cas) rapportées auprès de ces médecins dans les départements de la Haute Garonne, du Gers et du Tarn et Garonne pendant la période du 13/04 2003 au 02/05 2003.

La définition des cas était la suivante : "1 h à 1 h 30 après exposition, apparition de picotements, irritation oculaire et buccale (sécheresse buccale, irritation muqueuse buccale) accompagnés ou non de nausées et troubles digestifs; urticaire,eczéma,érythème".

Un total de 36 médecins généralistes ont été contactés par téléphone et un questionnaire leur a été adressé, soit 21 médecins en Haute Garonne, 13 dans le Gers et 2 dans le Tarn et Garonne.

⁵⁰ Dans un second temps il avait été envisagé de comparer le nombre de cas rapportés à celles d'une zone témoin de la région.

Sur les 36 médecins généralistes contactés par la Cire de Midi Pyrénées, huit seulement ont répondu faisant état au total de 34 cas. Les signes et symptômes rapportés comprenaient : conjonctivites ; urticaires ; paresthésies de la langue, des lèvres, des doigts ; polydipsie ; paradontopathies ; diminution de la fréquence des mictions.

Les résultats de cette enquête ne sont pas exploitables en raison de plusieurs facteurs :

- faible taux de participation (grève des généralistes au printemps 2002) ;
- enquête rétrospective ;
- symptomatologie peu spécifique ;
- recensement pendant la période de pollinisation : rhinoconjonctivites allergiques ;
- aucune description de l'exposition éventuelle.

1.4 Synthèse des données disponibles

Trois articles, rapportant un total de 10 observations ont été publiés. Deux publications rapportent des troubles subjectifs bénins et transitoires faisant suite à une exposition professionnelle à une préparation contenant du fipronil dans un cas, à l'ingestion d'une très faible quantité d'un insecticide domestique dans l'autre. Dans l'un et l'autre cas, la responsabilité du fipronil est possible, mais incertaine.

Dans une série de 8 cas sri-lankais, parmi les 3 patients qui ont présenté des convulsions, 2 avaient ingéré environ 4,95 g de fipronil ; la quantité impliquée dans le troisième cas est inconnue. Parmi les 5 patients qui n'ont pas convulsé, deux avaient ingéré environ 2,5 g de fipronil, la quantité impliquée est inconnue pour les 3 autres. Chez les patients ayant convulsé les taux maximaux de fipronil et de son métabolite mesurés dans le plasma étaient très élevés : 1600 et 3744 ng/ml ; les taux plasmatiques maximaux de fipronil et de son métabolite chez les patients n'ayant pas présenté de signes neurologiques étaient de 7, 20, 82 et 1040 ng/ml. Un des patients de cette série est décédé à la suite de complications respiratoires tardives des convulsions et des troubles de conscience initiaux. Dans ce cas, on ne peut exclure l'ingestion de fipronil en quantité supérieure à celle qui a été évaluée, ou d'un autre insecticide en association avec le fipronil, comme l'endosulfan, très répandu localement et capable de provoquer un état de mal épileptique ; par ailleurs l'hypothèse d'antécédents d'épilepsie chez ce patient ne peut être écartée.

La série de 417 cas d'exposition aiguë au fipronil du réseau français des Centres Antipoison et de toxicovigilance est également presque exclusivement constituée d'incidents bénins : principalement des signes d'irritation de la peau ou des muqueuses. Dans le seul cas d'intoxication systémique sévère, le fipronil était associé à de l'aldicarbe qui peut suffire à expliquer les troubles observés.

Les manifestations rapportées après des expositions répétées (19 cas), dans l'étude du réseau français des Centres Antipoison et de toxicovigilance sont toutes d'imputabilité nulle ou douteuse au fipronil.

Les résultats de l'étude du Centre Antipoison de Lille sur la base de données CIGUE sont très semblables à ceux rapportés par le réseau français des Centres Antipoison et de toxicovigilance. Dans 75 % des 112 cas de cette série, les individus exposés au fipronil sont restés asymptomatiques. Quand des troubles ont été observés, ils étaient généralement bénins et il s'agissait presque toujours de signes mineurs d'irritation de la peau ou des muqueuses exposées. Le seul cas grave de la série lilloise est une intoxication volontaire mixte par le fipronil et l'aldicarbe où ce dernier peut suffire à expliquer les troubles observés⁵¹.

Le Centre Antipoison des Pays-Bas a rapporté 8 cas d'ingestions accidentelles de préparations contenant du fipronil par des enfants qui sont tous restés asymptomatiques. La dose ingérée n'est jamais précisément évaluée.

Les signes observés après des expositions aiguës au fipronil par les Centres Antipoison de Dublin, Edinburgh, Göttingen, Perth et Zurich sont également bénins dans 137/138 cas : signes d'irritation

⁵¹ La présentation des résultats de l'étude lilloise ne permet pas de le vérifier, mais il est probable que ce cas d'intoxication sévère par l'aldicarbe et le fipronil soit le même que celui rapporté par le réseau français de centres antipoison et de toxicovigilance.

cutanée ou muqueux, principalement. Cependant, la prise de 250 mg de fipronil associé à du paracétamol et à une benzodiazépine par une patiente de 30 ans, probablement épileptique, a été suivie de convulsions.

Dans les 1746 cas rapportés par les Centres Antipoison américains, les troubles secondaires à une exposition aiguë à des préparations contenant du fipronil sont aussi généralement bénins et principalement constitués de signes d'irritation de la peau ou des muqueuses exposées.

Dans la série de 385 cas de l'ANMV, les troubles observés sont aussi principalement des signes bénins d'irritation locale. Des 4 cas d'ingestion de cette série, 2 sont restés asymptomatiques, un n'a eu que des signes d'irritation digestive ; dans le dernier cas, une somnolence a été observée, mais elle peut être expliquée par les psychotropes associés au fipronil, dans ce cas d'intoxication volontaire.

La MSA a rapporté 12 cas de troubles observés chez des travailleurs exposés au fipronil. Neuf sont d'imputabilité douteuse. Les 3 derniers sont des incidents bénins qui ont fait suite à des expositions au fipronil associé à d'autres produits phytosanitaires qui peuvent aussi probablement que le fipronil être à l'origine des troubles rapportés.

Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été observé chez 531 travailleurs exposés au fipronil ; 5 d'entre eux avaient une concentration de fiproles plasmatiques comprise entre 50 et 105 ng/ml.

La société BASF a brièvement rapporté 2 cas d'intoxication aiguë volontaire par ingestion de fipronil : dans un cas, une prise de 75 mg/kg n'aurait entraîné que des nausées, des vomissements et des sueurs transitoires ; dans l'autre, l'ingestion d'une dose indéterminée aurait été suivie de convulsions tonico-cloniques rapidement calmées par l'administration d'une benzodiazépine.

La société BASF a également transmis les résultats d'une étude conduite dans les sites de production nord-américain et indonésien du fipronil. Cette étude a montré l'absence de troubles neuro-comportementaux décelables chez les ouvriers des équipes de production de l'insecticide et d'entretien des ateliers. Les concentrations plasmatiques de fiproles chez les travailleurs exposés étaient comprises entre 6 et 308 ng/ml et en moyenne de 22,5 ng/ml aux Etats-Unis et de 51,3 ng/ml en Indonésie.

1.5 Discussion et conclusions

Les données analysées par le groupe de travail n'avaient pour la plupart jamais fait l'objet de publications. Elles représentent plus de 3000 cas provenant du monde entier et collectés par des systèmes divers : réseaux de Centres Antipoison et de toxicovigilance, études conduites par un service de médecine du travail et/ou l'industriel producteur du fipronil.

Les données françaises colligées dans cette étude ne permettent pas de connaître précisément la fréquence réelle des cas d'intoxication au fipronil survenant en France car elles correspondent à des notifications spontanées, provenant de Centres Antipoison ou de réseaux de surveillance dont l'objectif n'est pas de recenser l'ensemble des cas. De plus l'identification des doublons entre les différentes sources d'information n'a pas toujours été possible.

L'analyse de l'ensemble des données disponibles permet cependant de décrire la toxicité du fipronil chez l'homme, car les cas relatifs aux effets les plus sévères sont ceux qui font l'objet le plus souvent de notifications spontanées aux Centres Antipoison et aux réseaux de surveillance professionnelle et ils sont, de ce fait, inclus dans ces séries.

Ces données montrent que les effets résultant de l'exposition aiguë à des préparations contenant du fipronil sont généralement bénins : en cas de projection oculaire, de contamination cutanée ou d'exposition à des aérosols, les seuls troubles observés sont généralement des signes bénins d'irritation locale. Les effets attendus en cas d'intoxication aiguë systémique, au vu du mécanisme d'action du fipronil et des données expérimentales sont neurotoxiques et principalement des convulsions. Ce type de complication a été observé quatre fois : dans deux cas après une prise massive de 4,95 g, dans un troisième après la prise d'une quantité inconnue, en association avec de

l'alcool (Mohamed *et al.*, 2004), dans le dernier, après l'ingestion de 250 mg par une patiente "probablement" épileptique (observation du Centre Antipoison de Göttingen). La plupart des cas d'ingestion accidentelle ou volontaire rapportés n'ont entraîné que des troubles digestifs traduisant une irritation locale ; dans un cas, un patient a présenté une ulcération de la langue (Mohamed *et al.*, 2004). L'habituelle bénignité des accidents aigus observés jusqu'à présent par les Centres Antipoison résulte certainement des faibles quantités absorbées : les spécialités vétérinaires et les insecticides domestiques contiennent toujours moins de 500 mg de fipronil par conditionnement et leur présentation est souvent peu propice à une prise massive ; les spécialités réservées aux professionnels sont plus fortement dosées, mais plus rarement utilisées à des fins suicidaires : les cas graves rapportés dans la série de Mohamed *et al.* (2004) ont tous été causés par l'ingestion de Regent et dans un contexte suicidaire. Les quantités inhalables et absorbables lors de l'application d'insecticides professionnels (et à plus forte raison de spécialités vétérinaires) sont également trop faibles pour produire des effets systémiques graves et c'est ce que confirment les observations sur le terrain et la biométrie. Le risque d'intoxication grave pourrait devenir plus important si des spécialités en conditionnements plus fortement dosés devenaient accessibles au grand public.

Les données disponibles ne révèlent pas non plus d'effets préoccupants lors de l'exposition répétée au fipronil. La plupart des notifications disponibles concernent des signes locaux bénins et elles sont peu nombreuses. Aucun effet indésirable thyroïdien n'est rapporté. L'étude conduite dans les usines de production du fipronil ne met pas en évidence de signes neurotoxiques chez les travailleurs impliqués, dont certains sont cependant assez fortement exposés puisque la concentration plasmatique des fiproles dépassait souvent 50 ng/ml et a été au maximum de 308 ng/ml, chez ces ouvriers. Des convulsions ont été observées lors d'intoxications aiguës, pour des concentrations plasmatiques de 1600 et 3744 ng/ml ; il n'en est pas survenu chez des intoxiqués dont les concentrations plasmatiques étaient de 7, 20, 82 et 1040 ng/ml. L'apparition de signes neurotoxiques chez les travailleurs exposés au fipronil semble donc improbable, à condition que des mesures adaptées de protection collective soient mises en œuvre et que le cas échéant, des équipements de protection individuelle adaptés soient utilisés. La concentration plasmatique des fiproles est un indicateur de la dose interne du fipronil et de ses métabolites actifs et de sa neurotoxicité ; il est souhaitable de l'utiliser pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à l'insecticide.

Les données disponibles sur les effets à terme du fipronil chez les travailleurs dont l'exposition est habituelle ou répétée sont insuffisantes, mais ceci n'est pas spécifique à cette substance. Il est recommandé de mettre en place un suivi prospectif harmonisé des professionnels les plus fortement exposés : personnels des chaînes de fabrication et de conditionnement de l'insecticide, travailleurs des stations de traitement de semences. Ce suivi clinique et biologique serait ciblé sur les principaux effets (neurologiques, thyroïdiens et hépatiques) observés expérimentalement et une surveillance biométrie lui serait associée. Parallèlement, le réseau français des Centres Antipoison et de toxicovigilance, ainsi que Phyt'Attitude devraient être invités à documenter aussi précisément que possible les effets et les expositions dans les cas qui leur sont notifiés de symptômes ou de maladies survenant au cours de l'utilisation de préparations contenant du fipronil, en particulier quand il s'agit d'utilisations habituelles ou répétées. Une centralisation et une synthèse annuelles de l'ensemble des données collectées par ces dispositifs de surveillance ciblée sont recommandées pour valider d'éventuels événements nouveaux et décider de l'intérêt de la poursuite d'une surveillance intensive.

2 Données de pharmacovigilance vétérinaire

2.1 Période d'étude

Après intégration des déclarations recensées dans les rapports périodiques de sécurité disponibles, celles recueillies par les centres de pharmacovigilance vétérinaires et les Centres Antipoison humains, après prise en compte des dates d'obtention d'AMM, l'analyse des déclarations pour les chats et chiens porte sur 5 ans (de 1998 à fin 2003) pour les médicaments vétérinaires Frontline Spot-on, sur 4 ans (de 1999 à fin 2003) pour la formulation spray et sur une année pour les Frontline Combo ; pour les lapins, l'analyse porte sur 5,5 ans, de 1997 à juin 2003. Seules les déclarations correspondant à des cas symptomatiques ont été retenues.

2.2 Nombre de cas

686 notifications d'effets indésirables chez les animaux ont été recensées : 303 chez les chats, 255 chez les chiens, 114 chez les lapins et 14 chez les autres espèces (cobaye, furet, hérisson, rat, souris, perroquet, ...). Les notifications se répartissent ainsi selon les médicaments vétérinaires : 37 % pour le Frontline Spray pompe, 32 % pour le Frontline Spot-on chat, 28 % pour le Frontline Spot-on chien et 2 % pour le Frontline Combo.

Une déclaration d'effets indésirables peut concerner plusieurs animaux ce qui explique que le nombre total d'animaux traités est supérieur au nombre de notifications reçues. Un animal peut avoir été traité simultanément par deux médicaments vétérinaires à base de fipronil.

2.3 Modalités d'utilisation

L'analyse des cas a montré que certains traitements ont été effectués dans des conditions qui ne sont pas conformes aux prescriptions d'utilisation :

- non respect de l'espèce cible : Frontline Spot-on chien a été appliqué chez certains chats et la formulation chat sur des chiens ou sur des espèces non prévues par l'AMM (lapin, furet, hérisson, rat, souris, perroquet) ;
- non respect de la voie d'administration : administration par voie auriculaire, oculaire, orale (bien souvent des erreurs d'administration de la part des propriétaires) ;
- non respect du site d'administration : application du produit sur une zone non adéquate ce qui a permis à l'animal de se lécher ;
- non respect de la dose : surdosage.

Des effets indésirables sont décrits suite à des expositions accidentelles définies comme suit :

- ingestion accidentelle : animal ingère le contenu d'une pipette,
- léchage d'un animal traité par un chat non traité qui présentera des effets indésirables,
- léchage d'un chat traité par un autre chat traité,
- contact avec un animal (sans aucun détail disponible).

2.4 Evaluation des cas

Le lien de causalité entre les effets indésirables observés et l'exposition au fipronil, c'est à dire l'imputation, a été fait selon le système ABON. Selon ce système, quatre catégories de causalité sont définies :

- catégorie A : probable
- catégorie B : possible
- catégorie O : inclassable
- catégorie N : improbable

Les facteurs suivants ont été pris en compte pour l'imputation :

- le temps (chronologie des effets observés, l'évolution des symptômes après arrêt du médicament vétérinaire ou après ré-administration),
- le site de la réaction et/ou l'organe impliqué,
- les caractéristiques pharmacologiques du médicament vétérinaire,
- la compatibilité des phénomènes cliniques ou pathologiques avec les connaissances disponibles (dans la bibliographie ou le système d'information pour la pharmacovigilance vétérinaire),
- l'existence ou l'exclusion d'autres causes possibles,
- une relation dose-effet.

2.5 Bilan des déclarations reçues pour les chats

En ce qui concerne les chats, 335 ont présenté des réactions suite au traitement et 35 sont morts après traitement.

Pour environ 52 % des chats qui présentent des effets indésirables, l'information concernant la race n'est pas disponible. Ce sont des chats de race européenne (la race la plus courante) qui sont les plus représentés dans les notifications (environ 33%).

Il ne semble pas y avoir une classe d'âge plus particulièrement sensible. Pour 21 % des animaux réagissants, il n'y a pas d'information sur l'âge. 32 % des chats qui présentent des effets indésirables ont moins d'un an, 37 % ont entre 1 et 8 ans et 10 % plus de 8 ans.

64 % (192/303 cas) des effets indésirables surviennent suite à l'exposition dans des conditions d'utilisation selon les recommandations de l'AMM, 32 % (96/303 cas) après exposition dans des conditions hors AMM et 3 % (8 cas/303) dans des conditions identifiées comme accident. Pour 7 d'entre eux, le type d'exposition était inconnu.

Dans seulement 33% des cas notifiés, un lien de causalité a pu être établi (imputation A probable ou B possible) entre l'effet indésirable observé et le produit appliqué.

Un lien entre la mortalité et l'administration du produit n'a pu être établi qu'une seule fois : un jeune chat de 8 mois qui après avoir reçu une quantité importante de Frontline Spray pompe (dose exacte non précisée) a eu une phase de prostration et d'hyperthermie avant de mourir dans les 5 heures qui suivent le traitement. Pour les autres cas graves ayant entraîné la mort de l'animal, soit plusieurs médicaments vétérinaires ont été simultanément administrés (7 décès), soit le profil toxicologique ne correspondait pas à celui obtenu lors des intoxications au fipronil, soit une autre cause était suspectée (empoisonnement, anesthésie,) soit les données étaient trop fragmentaires.

Les effets indésirables surviennent dans 50 % des cas en moins de 12 heures après exposition au fipronil.

Le profil symptomatologique, établi sur les cas imputés A, B ou O (au total 268) sans distinction entre usage hors AMM, accident ou usage selon les recommandations de l'AMM, est dominé essentiellement par les signes nerveux (abattement, agitation, décubitus, tremblements) mais aussi digestifs (anorexie, vomissements). Des réactions au site d'application (érythème, alopecie) sont aussi répertoriées. Pour les spécialités Frontline Spot-on chat et chien et la formulation spray, le nombre de déclarations étant plus important, il est possible d'établir un tableau clinique plus complet que celui obtenu pour la spécialité Combo. D'autres signes nerveux comme l'ataxie, les convulsions, le coma et l'hyperesthésie sont recensés ainsi que d'autres signes digestifs comme l'hypersalivation, les vomissements et la diarrhée.

Il a été possible d'estimer la fréquence d'apparition des réactions à 1 réaction pour 167 000 doses appliquées avec la spécialité Frontline Spot-on Chat et 1 réaction pour 140 000 doses appliquées avec la spécialité Combo Spot-on chat. Le Frontline Spray étant destiné aux chats et chiens, une incidence globale sera calculée car il est difficile d'estimer les proportions relatives de ces deux espèces réellement traitées.

2.6 Bilan des déclarations reçues pour les chiens

En ce qui concerne les chiens, 263 ont présenté des réactions suite au traitement et 8 sont morts après traitement. Les effets indésirables surviennent principalement chez des animaux adultes. Parmi les races de chien ayant présenté des effets secondaires, on trouve environ 12 % de Yorkshire, 8 % de caniches et 7 % d'épagneul ou de terriers.

78 % (198/255 cas) des effets indésirables surviennent suite à l'exposition dans des conditions d'utilisation selon les recommandations de l'AMM, 16 % (42/255 cas) après exposition dans des conditions hors AMM et 5 % (12/255 cas) suite à des accidents. Pour 3 d'entre eux, le type d'exposition est inconnu.

Les 8 cas graves ont été notifiés suite à l'application des formulations Spray (6 cas graves) ou Spot-on (2 cas graves). Pour la formulation Spray, 4 des 6 cas graves sont consécutifs à un surdosage et à une utilisation de produit périmé. Pour les deux cas graves Frontline Spot-on chien, d'autres

médicaments vétérinaires ont été administrés simultanément : anesthésiques pour 2 cas et un vaccin pour l'autre cas.

Dans seulement 37% des expositions, un lien de causalité a pu être établi (imputation A probable ou B possible) entre l'effet indésirable observé et le produit.

Les effets indésirables surviennent dans 50 % des cas en moins de 12 heures après exposition au fipronil, la plupart des réactions (environ 80 %) surviennent dans les 24 heures qui suivent l'application.

Le profil symptomatologique, établi sur les cas imputés A, B ou O (au total 232) sans distinction entre usage hors AMM, accident ou usage selon les recommandations de l'AMM, est dominé essentiellement par de nombreuses réactions au site d'application (inflammation, érythème, prurit, alopecie), par des signes nerveux (tremblements, dépression, ataxie) et par des signes digestifs (vomissement, diarrhée).

Il a été possible d'estimer la fréquence d'apparition des réactions à 1 réaction pour 190 000 pipettes administrées pour le Combo Spot-on Chien, 1 réaction pour environ 235 000 pipettes administrées avec la spécialité Frontline Spot-on Chien. Pour le Frontline Spray, l'incidence globale est de 1 réaction pour environ 110 000 sprays administrés.

2.7 Bilan des déclarations reçues pour les lapins

Entre début 1997 et fin juin 2003, 114 déclarations concernant le lapin ont été notifiées en France, ce qui correspond à 127 animaux traités (plusieurs lapins pouvant être traités dans un cas). Parmi elles, 50 (soit 43,86% des déclarations répertoriées) sont classées graves car ayant entraîné la mort de un ou plusieurs animaux traités. Toutefois, il est important de faire remarquer que la guérison clinique n'a pu être confirmée que dans approximativement 12,28% des cas notifiés, ce qui signifie que des incertitudes planent quant à l'issue du traitement pour les autres cas. Ces effets indésirables sont survenus après application des spécialités Frontline Spot-on chat et Frontline Spray pompe.

Dans 88% des cas notifiés, un lien de causalité a pu être établi (imputation A probable ou B possible) entre l'effet indésirable observé et le produit.

Les effets indésirables surviennent très rarement immédiatement après l'administration du produit. On observe exceptionnellement un délai d'apparition des symptômes inférieur à 30 minutes après l'application. Les effets indésirables surviennent le plus souvent dans les 24 heures qui suivent l'application (60% des cas) mais aussi de manière retardée (de 48 à 72 heures après traitement dans 20% des cas et jusqu'à un délai supérieur à 3 jours dans 16% des cas).

Le tableau clinique est dominé essentiellement par les signes nerveux (crise d'épilepsie, abattement, tremblement, ataxie) mais aussi digestifs (principalement anorexie).

Le Frontline n'étant pas préconisé chez le lapin, il est impossible de faire une estimation de l'incidence des effets indésirables (nombre de cas /nombre de doses vendues) pour cette espèce.

2.8 Bilan des déclarations reçues pour les autres espèces

Pour les autres espèces, le nombre de notifications est très limité : cobaye (5 cas), rat (2 cas), hérisson (2 cas), furet (2 cas), perroquet (1 cas), souris (1 cas), lièvre (1 cas) soit au total 16 animaux. Chez les furets et le perroquet, aucune mortalité n'est à déplorer. Pour les autres espèces, 6 des 12 animaux affectés sont morts. Pour 8 des 15 cas, un lien a été établi entre l'effet indésirable et le médicament administré; les 7 autres cas ayant été imputés O du fait du manque d'information et d'un profil clinique non typique d'une intoxication au fipronil.

Les animaux présentent principalement des signes d'abattelements et des troubles respiratoires.

Le Frontline n'étant pas préconisé chez d'autres espèces que les chats et les chiens, il est impossible de faire une estimation de l'incidence des effets indésirables (nombre de cas/nombre de doses vendues) pour ces espèces.

2.9 Conclusion

Les différents effets indésirables notifiés chez les chats et les chiens sont identifiés sur le "Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)" de ces spécialités au niveau des rubriques Contre-indications, Effets indésirables (fréquence et gravité), Précautions particulières d'emploi, Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) et Mise en garde particulière à chaque espèce cible.

Synthèse et conclusion du groupe de travail : L'exposition au fipronil pourrait-elle entraîner un risque pour l'homme ?

Le fipronil est une substance chimique insecticide dont la mise sur le marché est autorisée depuis 1994 pour lutter contre des ravageurs de cultures, les puces d'animaux familiers, les fourmis, les termites, ...). Elle entre dans la composition de nombreuses préparations phytosanitaires pour l'agriculture professionnelle ou les jardiniers amateurs, de médicaments vétérinaires ou de biocides à usage domestique ou professionnel.

Le fipronil est en cours de ré-évaluation dans le cadre de la directive 91/414/CEE qui prévoit le ré-examen systématique de toutes les substances existantes utilisées à des fins phytosanitaires. La France étant le pays rapporteur pour cette substance active, c'est la Commission d'étude de la toxicité des produits antiparasitaires à usage agricole (Commission des toxiques en agriculture) qui a été chargée de la réévaluation. Son rapport a été transmis début 2004 à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA) pour examen par l'ensemble des Etats Membres et décision d'inscription à l'Annexe I (Liste des substances actives dont l'incorporation est autorisée dans les produits phytopharmaceutiques) de la directive 91/414/CEE CEE ; une non-inscription à l'Annexe I a été proposée par la France en raison d'incertitudes sur les risques pour l'environnement.

En février 2004, en raison de ces incertitudes, le gouvernement français a suspendu l'autorisation d'emploi de plusieurs préparations phytosanitaires contenant du fipronil (notamment le Regent TS). Ces mesures de restriction ne concernent ni les biocides, ni les médicaments vétérinaires, dont la mise sur le marché relève d'autres réglementations qui prévoient des évaluations de risque adaptées à chaque type d'usage.

Les ministres en charge de l'agriculture, de la santé, de la consommation et de l'environnement ont conjointement saisi l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (Afsse) afin d'examiner les incertitudes scientifiques sur le risque pour la santé humaine pouvant résulter des expositions au fipronil.

La saisine ne portant que sur la santé de l'homme, les effets éventuels du fipronil sur l'environnement, la faune et la flore n'ont pas été examinés dans le présent rapport. Il est cependant à noter qu'à la suite de mortalités d'abeilles constatées par les apiculteurs dans leurs ruchers, une enquête multifactorielle prospective a été mise en place en 2002 par l'Afssa-Laboratoire de Sophia-Antipolis (en liaison avec la DGAL). Cette enquête doit se terminer fin 2005. Cette démarche s'inscrit parallèlement à la mise en place, à l'initiative du Ministère de l'Agriculture, d'une enquête multifactorielle des troubles de l'abeille pilotée par un Comité Scientifique et Technique (CST). Un rapport intermédiaire élaboré par l'Afssa à la demande du CST sur les résultats de résidus de fipronil et de ses métabolites dans les matrices apicoles rapportent des résultats négatifs sur l'ensemble des échantillons de miel analysés et la présence de fipronil ou de l'un de ses métabolites dans 16 sur 81 pelotes de pollen analysées, évoquant une pollution de l'environnement probablement par des pesticides en suspension dans l'air et transportés sur de grandes distances.

1 SOURCES, VOIES D'EXPOSITION ET POPULATIONS CONCERNÉES

L'exposition potentielle de l'homme au fipronil relève de trois types de sources (les produits phytosanitaires, les biocides et les médicaments vétérinaires) et de 3 types de voies (orale, cutanée et respiratoire selon les produits et leurs modalités d'emploi). Pour les produits phytosanitaires, il faut distinguer l'exposition due à la consommation alimentaire de denrées ayant été traitées par des produits à base de fipronil de celle résultant de la manipulation de ces produits.

- La population générale, prise dans son ensemble, est surtout susceptible d'être exposée par voie alimentaire au travers de la consommation d'aliments contenant des résidus de fipronil. Certaines personnes peuvent, être également exposées au fipronil par voie respiratoire et par voie cutanée

lors de l'utilisation domestique de produits phytosanitaires ou de biocides, ou encore par contact avec des animaux domestiques traités par des médicaments vétérinaires contenant du fipronil. Une attention particulière a été consacrée à la sous-population des jeunes enfants en raison de ses caractéristiques particulières (régime alimentaire, fréquence des expositions accidentelles, etc.).

- Les populations professionnelles pouvant être exposées au fipronil sont celles des usines de production ou de formulation du fipronil, des stations de traitement des semences, des utilisateurs de produits contenant du fipronil, avec au premier rang les agriculteurs. Ces populations peuvent être exposées par différentes voies et le niveau d'exposition dépend des mesures de prévention mises en œuvre.

2 IDENTIFICATION ET ÉVALUATION DU DANGER DU FIPRONIL

L'identification des dangers du fipronil pour la santé humaine est fondée sur des données de l'expérimentation animale, de la surveillance des travailleurs exposés (exposition chronique) et de la toxicovigilance (exposition aiguë principalement).

2.1 Examen des données de l'expérimentation sur l'animal

2.1.1 Données métaboliques

L'étude du devenir d'une substance chez l'animal consiste à caractériser son absorption (orale, respiratoire, cutanée), sa distribution dans les différents tissus, sa bio-transformation par l'organisme et son excrétion. Dans le cas du fipronil, des études de **métabolisme** ont été réalisées chez différentes espèces.

L'**absorption** est pratiquement totale (90 %) par voie digestive et apparaît beaucoup plus limitée pour la voie cutanée (1-4 %)

Chez le rat, le fipronil est rapidement **métabolisé**. Plus d'une vingtaine de métabolites ont été identifiés, dont la plupart sont présents sous forme de dérivés conjugués dans les excréta. Le sulfone est le principal métabolite tissulaire du fipronil. Les métabolites les plus importants ont fait l'objet d'investigations complémentaires pour en préciser la toxicité.

Le fipronil et ses métabolites se **distribuent** préférentiellement dans la graisse, le muscle, le rein ou le foie, les fèces constituant la voie d'excrétion principale. Des résidus sont également présents dans les surrénales, le pancréas, la thyroïde et dans les ovaires. Le taux de transfert du fipronil (ou de ses métabolites) dans le lait est faible (étude chez la chèvre) mais il est important dans les œufs (étude chez la poule pondeuse).

Aucune donnée concernant le passage foeto-placentaire n'a pu être identifiée, ce paramètre ne faisant pas l'objet d'exigences réglementaires. Cependant, les études sur la reproduction et le développement n'indiquent pas d'effet toxique du fipronil ; en toute rigueur, la démonstration de l'absence de passage foeto-placentaire permettrait d'écarter avec une plus grande certitude tout effet potentiel du fipronil sur l'embryon et le fœtus.

L'**élimination** du fipronil et de ses métabolites est lente (la demi-vie plasmatique calculée après administration d'une dose unique de 4 mg/kg de poids corporel est de 175 heures). Près des trois quarts du fipronil excrété dans la bile sont réabsorbés au niveau de l'intestin, ce qui explique pour partie la demi-vie d'élimination relativement élevée de cette substance.

2.1.2 Données toxicologiques

L'effet insecticide du fipronil s'exerce par un mécanisme neurotoxique : en se fixant sur les récepteurs GABA, le fipronil interfère avec le flux d'ions chlore, et diminue l'action inhibitrice normale du récepteur, ce qui entraîne une excitation neuronale excessive. Il existe une grande hétérogénéité de

structure des récepteurs GABA selon les espèces. *In vitro*, le fipronil présente une plus forte affinité pour les récepteurs spécifiques des insectes que pour les récepteurs des mammifères ce qui conférerait au fipronil une toxicité sélective pour les insectes.

Les études expérimentales de **toxicité à court, moyen et long terme mettent principalement en évidence** des altérations neurotoxiques (neuro-musculaires et comportementales) et des perturbations hépatiques (hypertrophie, dégénérescence des hépatocytes) dans toutes les espèces testées (rat, souris et chien), mais aussi, selon les études, des désordres rénaux ou sanguins ; de plus des effets thyroïdiens sont observés uniquement chez le rat.

L'évocation d'un possible **effet perturbateur endocrinien** du fipronil, notamment sur la fonction thyroïdienne, a attiré particulièrement l'attention du groupe de travail. Les études sur la fonction thyroïdienne, évaluée par les taux plasmatiques de T3, T4 et TSH chez le rat et le chien, ne sont pas évocatrices d'un possible effet du fipronil sur cette fonction chez l'homme. Mais les études disponibles, peu nombreuses, n'avaient pas pour objectif d'explorer spécifiquement un effet sur la fonction thyroïdienne, en particulier dans le cas d'une exposition prolongée au fipronil. Concernant d'autres effets perturbateurs endocriniens, deux publications récentes visant à explorer des mécanismes d'action possibles du fipronil sur le système hormonal ont été examinées par le groupe de travail. Les résultats de ces études sont trop préliminaires pour pouvoir formuler une conclusion dans ce domaine.

L'étude de la **reproduction** couvre un large spectre de fonctions (fertilité mâle et femelle, développement de l'embryon, mise bas et période de lactation jusqu'au sevrage). Les expérimentations réalisées avec le fipronil ont comporté une étude de multigénération sur le rat (exposition et suivi de deux générations parentales et de leur portée jusqu'au sevrage) ainsi que des études d'embryotoxicité chez le rat et le lapin (exposition des mères pendant la gestation et suivi de l'organogenèse et du développement du fœtus). Elles n'ont pas montré d'effet toxique particulier sur toutes les fonctions explorées pour des doses dépourvues d'une toxicité maternelle.

Concernant l'évaluation du **pouvoir génotoxique** du fipronil ainsi que des principaux métabolites ou produits de dégradation pouvant se former dans l'organisme ou dans l'environnement, le spectre général des résultats négatifs obtenus dans une batterie suffisamment large de tests permet de considérer que ces molécules ne présentent pas de potentiel génotoxique. La seule réserve émise par le groupe de travail ainsi que par la Commission des toxiques en agriculture concerne l'utilisation d'un seul modèle expérimental de clastogenèse *in vivo* (test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse) ; la mise en œuvre d'un autre test portant sur une autre cible potentielle, comme un test *in vivo* de synthèse non programmée de l'ADN sur foie de rat⁵² permettrait de lever définitivement toute incertitude sur le caractère non génotoxique du fipronil.

Le **pouvoir cancérogène** du fipronil a été recherché chez le rat et la souris ; chez le rat, des tumeurs malignes de la thyroïde ont été observées aux fortes doses de fipronil. Mais, les particularités de la physiologie thyroïdienne dans cette espèce sont bien établies et font que, pour la communauté scientifique, l'induction de tumeurs de la thyroïde chez le rat ne doit pas être considérée comme représentative d'un risque pour l'homme. L'étude de cancérogenèse chez la souris ne montre pas d'excès significatif de l'incidence des tumeurs. Par ailleurs, le métabolite désulfinyl n'apparaît pas tumorigène chez le rat.

La **dose journalière admissible** (DJA) a été déterminée (Commission des toxiques en agriculture et Comité mixte FAO/OMS) à partir de la plus faible dose sans effet nocif de l'ensemble des expérimentations, à laquelle un facteur de sécurité de 100 a été appliqué pour rendre compte de la variation de la susceptibilité inter-espèce et inter-individuelle ; la dose sans effet nocif la plus faible est celle de l'étude long terme sur le rat soit 0,019 mg/kg de poids corporel/j, ce qui conduit à une DJA de 0,0002 mg/kg de poids corporel/j.

⁵² La France a demandé à la Commission européenne fin 2003 d'inscrire ce test dans la liste des tests devant être réalisés dans le cadre de la ré-évaluation communautaire des substances phytosanitaires existantes.

2.2 Données de pharmacovigilance vétérinaire

Entre 1998 et 2003, 686 notifications d'effets indésirables ont été recensées chez les animaux (dont 303 chez les chats, 255 chez les chiens), pour majorité par les centres de pharmacovigilance vétérinaires et pour quelques-unes par les Centres Antipoison humains.

En se limitant aux chiens et aux chats, qui sont les deux seules espèces pour lesquelles les produits à base de fipronil sont autorisés, l'analyse des données de la pharmacovigilance vétérinaire montre que :

- la majorité des effets indésirables (64% pour le chat et 78% pour le chien) sont survenus dans des conditions normales d'utilisation ;
- un lien de causalité entre l'effet et l'administration du produit n'a pu être établi que pour environ 1/3 des cas rapportés dans les 2 espèces ;
- 1 seul décès sur les 8 rapportés chez le chat a pu être imputé au produit contenant du fipronil ;
- 8 cas graves ont été rapportés chez le chien dont la moitié sont survenus suite à une utilisation ne respectant pas les recommandations et l'autre moitié dans des conditions normales d'utilisation ;
- les symptômes sont essentiellement neurologiques (agitation, tremblements allant jusqu'aux convulsions et au coma) et digestifs (hypersalivation, vomissements).

Les effets indésirables observés avaient déjà été identifiés dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments vétérinaires. A partir de ces données, on peut estimer la fréquence de notifications d'un effet indésirable à 1 pour 100 000 à 250 000 applications, selon la préparation commerciale utilisée.

2.3 Données de toxicovigilance humaine

Il est important de pouvoir confronter les effets toxiques observés chez l'animal dans des conditions expérimentales avec des effets observés chez l'homme. Les observations recueillies par les Centres Antipoison (CAP) et l'Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires (ANMV) ainsi que par les différents réseaux de vigilance (Mutualité Sociale Agricole notamment) oeuvrant plus spécifiquement en milieu professionnel peuvent fournir des éléments sur la toxicité pour l'homme.

Les données recueillies et analysées par le groupe de travail représentent plus de 3000 notifications provenant du monde entier et collectées par plusieurs systèmes : réseaux de Centres Antipoison et de toxicovigilance, études conduites par les services de médecine du travail et informations fournies par l'industriel producteur du fipronil.

Ces données montrent que les **effets résultant d'une exposition isolée** à des préparations contenant du fipronil sont généralement bénins : simple irritation locale en cas de projection oculaire, de contact cutané ou d'exposition à des aérosols et troubles digestifs mineurs en cas d'ingestion accidentelle de faibles quantités. Les effets en cas d'intoxication aiguë massive par voie orale sont neurotoxiques, principalement des convulsions. Ces complications graves n'ont été qu'exceptionnellement rapportées (3 cas).

Le caractère habituellement bénin de ces accidents résulte certainement des faibles quantités absorbées : les spécialités vétérinaires et les insecticides domestiques ne contiennent que de faibles quantités de fipronil et leur présentation est souvent peu propice à une prise massive. En revanche, certaines préparations réservées aux professionnels sont plus fortement dosées et pourraient être responsables d'intoxications graves en cas d'ingestion accidentelle.

Les données recueillies dans le cadre de la surveillance des travailleurs ne révèlent pas non plus d'effets préoccupants lors de **l'exposition répétée** au fipronil. La plupart des notifications disponibles concernent des signes locaux bénins et elles sont peu nombreuses. Selon les informations fournies par l'industriel, aucun signe neurotoxique, ni aucun trouble neurocomportemental n'a été décelé chez

les travailleurs des équipes de production de l'insecticide et d'entretien des ateliers, y compris chez les sujets dont la concentration plasmatique de fipronil et sulfone dépassait la valeur de référence de 50 ng/ml.

3 QUEL EST LE NIVEAU D'EXPOSITION ALIMENTAIRE AU FIPRONIL

La population générale peut être exposée par voie alimentaire au travers des denrées et de l'eau de boisson, susceptibles de contenir des résidus de fipronil ou de ses métabolites. Au sein de la population générale, les nourrissons et les enfants en bas-âge (0-18 mois) doivent être individualisés, du fait de leur régime alimentaire, de l'importance de leur consommation rapportée au poids corporel et de spécificités physiologiques.

3.1 Estimation des niveaux de résidus dans les denrées alimentaires

Deux types d'études permettent d'estimer les niveaux de résidus dans les denrées végétales et animales :

- des études de métabolisme avec le fipronil radiomarké pour identifier les molécules présentes dans les plantes et les produits animaux ;
- des études en plein champ, pour les plantes.

La détermination des niveaux de résidus est subordonnée à la mise en œuvre de méthodes analytiques suffisamment sensibles pour mesurer de très faibles quantités. Au cours de ces derniers mois, les méthodes d'analyse ont beaucoup évolué permettant d'atteindre des limites de quantification de l'ordre de 0,1 µg/kg ou moins, selon les matrices.

Denrées végétales

L'étude de la distribution de fipronil radiomarké dans le maïs et le tournesol permet d'observer qu'un maximum de 4,8 % de la radioactivité appliquée au sol se retrouvent dans les parties aériennes de la plante à la récolte dont, pour le tournesol, 0,2 % dans le capitule et les graines.

Par ailleurs, dans les études conduites avec des doses d'application jusqu'à 6 fois supérieures à la dose de 50 g/ha prévue pour un traitement de semence, aucun résidu de fipronil, de sulfone, de sulfide, de désulfinyl ou d'amide n'a pu être quantifié (grains, parties vertes maïs et tournesol) dans 17 des 19 essais en champs. Les limites de quantification se sont échelonnées de 0,01 à 0,02 mg/kg, pour les essais réalisés avant 1993/94, à des limites de 0,001 à 0,002 mg/kg pour les essais plus récents.

Au total, environ 70 *essais en champ* ont été réalisés. Les composés recherchés ne se sont pas limités au fipronil et au composé sulfone. D'autres métabolites ont également été pris en compte afin de confirmer la nature du résidu. Sur la base des résultats d'essais réalisés à 200 g/ha et ne montrant pas de résidus supérieurs à la limite de quantification de 0,002 mg/kg, une limite maximale de résidus (LMR) de 0,005 mg/kg (somme de fipronil et sulfone) pour le maïs grain et pour le tournesol est actuellement proposée⁵³.

Denrées animales

Les études de distribution de fipronil radiomarké chez l'animal (chèvre, poule) montrent que les niveaux résiduels de radioactivité les plus élevés sont retrouvés dans la graisse. Un peu plus de 1 % de la radioactivité administrée à la chèvre se retrouve dans le lait entier ; 13 % de la radioactivité administrée à la poule se retrouvent dans le jaune d'œuf.

Dans les études chez la vache nourrie avec une alimentation enrichie en fipronil, correspondant à 4 fois le niveau de résidus estimé à partir des études les plus récentes dans le maïs, aucun résidu de fipronil ou sulfone n'a été quantifié dans le lait (limites de quantification de 0,01 mg/kg). Les seuls résidus quantifiés correspondent au métabolite sulfone dans la graisse (0,048 mg/kg) et dans le foie (0,012 mg/kg).

⁵³ Les LMR fixées antérieurement dans les céréales étaient de 0,010 mg/kg.

En se fondant sur les résultats des études chez la vache nourrie avec une alimentation enrichie en fipronil, des coefficients de transfert (maximal et moyen) ont été calculés pour chaque tissu (rapport entre le niveau de résidu dans le tissu et la concentration de fipronil dans l'aliment) et des LMR (somme de fipronil et sulfone) ont été proposées dans divers produits d'origine animale (graisse et abats). Pour le lait, en raison d'une teneur en résidus très faible estimée à 0,0017 mg/kg, aucune LMR n'a été fixée. Cette estimation repose sur l'hypothèse haute d'un niveau en résidus de 0,004 mg/kg dans le maïs ensilage pour 100 % de l'alimentation de la vache. Le niveau "réel" devrait être plus faible et l'abaissement de la limite de quantification de la méthode d'analyse devrait permettre de le confirmer.

3.2 Les estimations de l'exposition alimentaire au fipronil

L'estimation de l'exposition alimentaire d'une population est obtenue en combinant les valeurs de contamination des denrées alimentaires par une molécule donnée avec celles de consommation recueillies dans le cadre d'une enquête alimentaire.

On dispose de très peu d'analyses de résidus de fipronil dans les denrées alimentaires. Deux études ont été réalisées sur des échantillons de margarines à base de tournesol, d'huiles de tournesol et de germes de maïs. Dans la première étude⁵⁴ (20 échantillons), il n'est pas détecté de fipronil et de sulfone à la limite de détection de 0,005 mg/kg ; dans la seconde (8 échantillons), des traces de fipronil et de sulfone ont été détectées dans un échantillon (inférieures à la limite de quantification de 0,0002 mg/kg). Par ailleurs, les teneurs en fipronil dans les 133 échantillons analysés d'aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge sont inférieures à la LMR⁵⁵ de 0,01 mg/kg. Enfin, le laboratoire de l'Afssa a recherché des résidus de fipronil et de 3 métabolites (limites de détection de 0,000013 à 0,00004 mg/kg selon les métabolites) dans 47 laits de consommation courante (17 départements d'origine) : il a été détecté (à des teneurs inférieures à la limite de quantification de 0,00015 et 0,00017 mg/kg respectivement) des traces de fipronil et/ou de sulfone dans 17 échantillons.

Ces données étant insuffisantes pour estimer l'exposition réaliste alimentaire au fipronil, l'Afssa a procédé à des estimations de l'exposition théorique, approche maximaliste qui repose sur l'hypothèse que chaque denrée alimentaire, susceptible d'avoir été traitée par une molécule donnée, contient des résidus à la limite maximale de résidus (LMR).

Divers scénarios d'exposition ont été envisagés pour tenir compte de plusieurs situations : avant les restrictions d'usage de février 2004, en tenant compte de l'importation de denrées végétales traitées au fipronil pour des usages non autorisés en France ou en se limitant aux seuls usages demandés dans le cadre de la ré-évaluation européenne (maïs et tournesol). Pour chaque scénario, les expositions de la population adulte et des enfants en bas-âge ont été estimées séparément. Tous les scénarios prennent en compte l'eau de boisson pour laquelle une limite de qualité⁵⁶ est définie (0,1 µg/L).

Les divers scénarios envisagés, reposant sur des hypothèses maximalistes en terme de résidus (LMR) et en terme de consommation (95^{ème} ou 97,5^{ème} percentile), conduisent à des estimations d'exposition théorique qui, pour la population générale adulte, sont inférieures à la dose journalière admissible (DJA) de 0,0002 mg/kg de poids corporel/j.

Pour les enfants forts consommateurs de lait (97,5^{ème} percentile), les estimations d'exposition théorique intégrant des denrées végétales (maïs et tournesol), l'ensemble des denrées animales et l'eau, peuvent conduire, selon les scénarios, à des estimations supérieures à la DJA. Cependant, l'utilisation non pas de la valeur théorique de résidus dans le lait mais du niveau réel fourni par les analyses actuellement disponibles suffit pour que l'estimation de l'exposition soit bien inférieure à la DJA.

⁵⁴ Dans ces deux études, les limites analytiques étaient différentes, la 2^{ème} ayant des limites plus basses que la 1^{ère}.

⁵⁵ Pas de données disponibles en rapport avec la nouvelle LMR de 0,004 mg/kg applicable au 6 mars. 2004).

⁵⁶ Les concentrations en fipronil mesurées dans l'eau de distribution sont toutes inférieures à la limite de qualité.

D'une façon générale, les résultats de ces calculs d'exposition théorique mettent en lumière plusieurs éléments qu'il conviendrait de prendre en compte :

- la nécessité de rester vigilant sur les extensions d'usages du fipronil qui pourront être demandées ultérieurement certaines estimations maximales théoriques étant proches de la DJA ;
- l'inadéquation d'une LMR dans le lait de 0,02 mg/kg, telle que proposée par le JMPR au *Codex Alimentarius* ;
- l'intérêt de disposer de mesures de résidus dans les denrées pour estimer de façon réaliste l'exposition au fipronil et évaluer si cette exposition présente ou pas un signal d'alerte (par rapport à la DJA) au regard des risques pour la santé des différentes populations. En effet, le seul fait de remplacer pour le lait la valeur théorique (estimée à 0,0017 mg/kg) par une valeur de résidus de 0,0002 mg/kg mesurée fait passer l'estimation de l'exposition de 116 % à 31 % de la DJA pour les enfants de 7-12 mois, compte tenu de l'importance de cet aliment dans la consommation de l'enfant ;
- la nécessité de disposer de méthodes de dosage suffisamment sensibles permettant d'atteindre des limites analytiques adaptées aux nouvelles LMR proposées dans le cadre de la ré-évaluation du fipronil de façon à pouvoir quantifier les résidus.
- la nouvelle LMR de 0,004 mg/kg fixée pour les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge (arrêté du 18 février 2005) porte sur la somme des résidus de fipronil + désulfinyl. Le sulfone étant le métabolite principal susceptible d'être retrouvé dans les denrées végétales et animales, il conviendra donc de revoir l'expression de cette LMR en considérant que la valeur fixée s'applique à la somme fipronil + sulfone.

4 QUEL EST LE NIVEAU D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU FIPRONIL

Quatre populations sont concernées par l'exposition professionnelle au fipronil : les travailleurs des usines de production et de conditionnement du fipronil, les personnes travaillant dans des stations de semences, les professionnels de la désinsectisation et les agriculteurs. Afin de disposer de toutes les données sur ces expositions, le groupe d'experts a auditionné des représentants de l'industriel et de la Mutualité Sociale Agricole (MSA).

4.1 Evaluation de la dose interne chez les travailleurs en usines de production et stations de traitement de semences

L'exposition des salariés des usines de production du fipronil et des stations de traitement de semences est suivie par la mesure régulière d'un indicateur biologique d'exposition, le taux plasmatique de fipronil et sulfone. La valeur de référence de cet indicateur est de 50 ng/ml. Cette valeur découle d'une concentration plasmatique moyenne de 500 ng/ml correspondant à la dose sans effet chez le chien à laquelle un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité inter-espèce et de la variabilité inter-individuelle.

En usine de production en France, entre 1997 et 2004, 606 prélèvements ont été réalisés, 395 chez les travailleurs des ateliers de fabrication et 211 chez le personnel des équipes d'appui. Soixante seize pour cent des résultats étaient égaux ou inférieurs à 10 ng/ml. Dans un cas seulement, la valeur mesurée était supérieure à la valeur de référence pour l'indicateur biologique d'exposition sans que des effets indésirables aient été rapportés.

En station de traitement de semences, entre 1997 et 2003, 531 prélèvements portant sur 14 stations ont été effectués : 80 % des résultats étaient inférieurs ou égaux à 10 ng/ml. Seuls 5 résultats étaient supérieurs à la valeur de référence pour l'indicateur biologique, correspondant à 4 personnes.

4.2 Evaluation de l'exposition externe des applicateurs

Agriculteurs⁵⁷

L'évaluation de l'exposition des travailleurs utilisant des préparations à usage agricole est basée sur la comparaison de l'exposition potentielle (calcul de la dose absorbée à l'aide de modèles prédictifs) et la dose de référence dénommée niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (NAEO). Dans le cadre du dossier d'AMM du fipronil, un niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur a été fixé à 0,0035 mg/kg de poids corporel/j à partir de la dose sans effet chez le rat à laquelle un facteur de sécurité de 100 a été appliqué. Le risque a été considéré comme acceptable pour les conditions d'utilisation en France, seulement si les travailleurs portent les équipements de protection. Cette conclusion n'est pas remise en cause par le groupe de travail.

Professionnel de la désinsectisation

Les biocides à usage professionnel contenant du fipronil, tels que le Termidor 25 EC et Termidor SC, n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation de risque dans le nouveau cadre réglementaire pour les biocides.

Cependant, un protocole d'étude visant à évaluer l'exposition des opérateurs durant un traitement en pré-construction avec du Termidor 25 EC à 25 g/L a été présenté par l'industriel ainsi que les résultats de cette évaluation.

L'exposition globale a été estimée à 0,000577mg/kg de poids corporel en sommant les valeurs maximales obtenues pour l'inhalation et la voie cutanée, cette dose correspondant à 16,5 % du NAEO (0,0035 mg/kg de poids corporel/j).

Compte-tenu du faible nombre de données disponibles et dans l'état actuel des connaissances, il conviendra de faire une surveillance systématique dans ce groupe de travailleurs pour confirmer ces premiers résultats.

5 QUEL EST LE NIVEAU D'EXPOSITION AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ?

Les médicaments vétérinaires à base de fipronil, destinés aux chiens et aux chats pour le traitement des parasites externes, constituent une source à laquelle toute personne peut être exposée à la suite d'un mésusage, d'un incident ou d'un contact avec l'animal traité. Le cas le plus défavorable correspond à celui d'enfants qui, contrairement aux règles de bon usage, seraient en contact de manière prolongée avec les animaux domestiques traités par un médicament vétérinaire. L'application du médicament vétérinaire étant destinée à l'élimination des parasites d'un animal familial, les principales voies d'exposition au fipronil sont la voie cutanée, la voie orale (contact main-bouche) et la voie respiratoire dans le cas d'une formulation en spray.

Pour la contamination par contact, l'évaluation du risque pour l'utilisateur, notamment les enfants au travers d'un contact prolongé avec les animaux domestiques traités, doit être réalisée pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément aux lignes directrices⁵⁸ définies par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments. Cette évaluation qui se base sur une valeur de l'exposition prenant en compte le cas le plus défavorable et des hypothèses maximalistes, permet de calculer des marges de sécurité par rapport aux valeurs toxicologiques de référence fixées.

Les marges déterminées lors de la procédure relative au Frontline Combo Spot-on ont été jugées acceptables par les 15 États membres de l'Union européenne.

Ainsi, l'utilisation des médicaments vétérinaires antiparasitaires externes à base de fipronil ne présente pas de risque pour la santé humaine dans la mesure où les modalités d'application et les mesures de précaution rappelées dans la notice sont respectées par les propriétaires des animaux traités.

⁵⁷ Il convient de noter que les exploitants agricoles ne bénéficient pas d'un suivi au titre de la médecine du travail. Ils peuvent à titre individuel adhérer volontairement au dispositif mais cette adhésion est rarissime.

⁵⁸ Ligne directrice correspondante "Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products" élaborée au sein du comité des médicaments vétérinaires de l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA).

Le groupe de travail souhaite insister sur l'importance de respecter strictement les précautions d'emploi destinées à limiter l'exposition des particuliers utilisateurs ou de leur entourage, et tout particulièrement les jeunes enfants. Une des précautions importantes figurant sur la notice est que *"les animaux récemment traités ne sont pas autorisés à dormir avec les propriétaires, surtout les enfants"*.

6 QUEL EST LE NIVEAU D'EXPOSITION AUX PRODUITS PHYTOSANITAIRES DESTINÉS AUX JARDINS AMATEURS ET AUX PRODUITS BIOCIDES ?

Dans le cadre d'une utilisation normale des produits phytosanitaires destinés aux jardiniers amateurs et des produits biocides par un applicateur, les marges de sécurité sont nettement supérieures à 100 quelle que soit la voie d'exposition. Ce risque est considéré comme acceptable.

Dans le cas d'une exposition de l'enfant à des produits sous forme d'aérosol, certaines modélisations font envisager la possibilité d'un dépassement de la dose susceptible de provoquer un effet indésirable. Les scénarios conduisant à ce dépassement se placent cependant avec des hypothèses maximalistes dans des conditions de mésusage du produit (exemple : utilisation en atmosphère confinée).

Le groupe de travail souligne les risques liés à l'utilisation du produit aérosol Spécial Nids de guêpes et frelons et l'importance de respecter strictement les précautions d'emploi par l'applicateur, en dehors de toute présence d'enfants, et recommande que l'utilisation de ce produit soit réservée à un usage professionnel.

7 COMMENTAIRE GÉNÉRAL ET CONCLUSION

Le groupe de travail a réuni et examiné toutes les données disponibles pour évaluer les possibles effets du fipronil sur la santé de l'homme : études expérimentales sur diverses espèces animales, données françaises de pharmacovigilance vétérinaire, données françaises et internationales de toxicovigilance humaine, etc. Après analyse de ces données, le groupe de travail a considéré qu'il n'y a pas actuellement d'élément indiquant que l'exposition au fipronil constitue un risque pour la santé de l'homme, dans les conditions préconisées d'emploi. En revanche, l'ingestion massive, essentiellement volontaire, de fipronil peut entraîner des effets graves.

Les possibles effets du fipronil sur la fonction thyroïdienne ont été examinés avec une attention particulière. Les données disponibles n'ont pas permis d'écarter, avec un niveau de certitude suffisant, un effet du fipronil à long terme sur le taux d'hormones thyroïdiennes. Bien que cet effet semble rapidement réversible chez l'animal après arrêt de l'exposition, le groupe de travail recommande que des travaux complémentaires soient réalisés, notamment que, dans le cadre du suivi des personnes professionnellement exposées au fipronil, des mesures d'hormones thyroïdiennes puissent être associées aux taux plasmatiques du fipronil et de ses métabolites mesurés.

Comme le demandait la saisine, le groupe de travail a examiné la question d'une évaluation globale du risque de l'exposition au fipronil pour les populations identifiées. Cette évaluation globale est particulièrement complexe en raison de la diversité des sources d'exposition, des voies d'exposition, et de la combinaison possible, en situation normale, d'expositions prolongées, sub-aiguës et aiguës.

Lorsqu'il existe un marqueur biologique validé pouvant intégrer toutes les expositions, la mesure de ce marqueur dans des échantillons représentatifs de différentes populations est certainement le meilleur moyen d'estimer l'exposition cumulée. Dans le cas du fipronil, il n'existe pas de marqueur biologique validé pouvant être utilisé pour estimer l'exposition de la population générale. La mesure des fiproles plasmatiques n'est pertinente que chez des personnes professionnellement exposées au fipronil, comme celles travaillant dans les usines de production ou les stations de traitement de semences (voir question 6).

Pour une source et une voie d'exposition données, des modèles ont été développés pour estimer les expositions (par inhalation, voie orale ou cutanée) dans différents scénarios d'exposition. Ces

modèles ont été mis en œuvre par l'Afsse et l'ANMV pour fournir les estimations des niveaux d'exposition dus à l'utilisation de biocides ou de médicaments vétérinaires qui sont présentées dans ce rapport (voir questions 7 et 8).

En ce qui concerne l'exposition au fipronil et ses métabolites par voie alimentaire, l'Afssa a utilisé des modèles combinant des données de consommation alimentaire et les valeurs des quantités de résidus pouvant être présents dans les denrées végétales et animales et l'eau de boisson (voir question 5).

Toutes ces modélisations se sont placées sous des hypothèses maximalistes. Pour chaque situation d'exposition modélisée, les résultats ont été comparés aux valeurs toxicologiques de référence (dose journalière admissible -DJA ou dose sans effet -DSE) les plus pertinentes. Les résultats de ces modélisations sont de nature différente (pourcentage d'une DJA pour l'exposition alimentaire, marge de sécurité par rapport à la DSE pour l'exposition liée à l'utilisation de médicaments vétérinaires, etc.). Il n'existe pas encore de méthode reconnue permettant de les combiner en une valeur unique intégrant plusieurs types d'exposition. Plusieurs instances nationales et internationales (EPA, RIVM, IPCS, ...) ⁵⁹ travaillent actuellement sur la définition de méthodologies de référence pour intégrer l'ensemble des expositions à une substance, problématique qui concerne bien d'autres molécules que le fipronil (annexe 5). Cependant, ces travaux soulignent l'impossibilité de cumuler des expositions relatives à des fenêtres temporelles différentes (aiguë, subaiguë, chronique), ce qui est le cas des différentes expositions relatives au fipronil. Aussi, une approche complètement intégrée de l'exposition humaine au fipronil n'est donc actuellement pas réalisable.

Sur la base de l'ensemble des résultats des modélisations et autres données disponibles, il est néanmoins possible de formuler les conclusions suivantes.

- Dans la population adulte, quel que soit le scénario, l'exposition alimentaire théorique au fipronil reste dans les limites de sécurité définies. En revanche, pour l'enfant en bas âge, l'exposition théorique peut, dans certains scénarios, dépasser la DJA. Même si ces scénarios sont fondés sur des hypothèses maximalistes, ce résultat incite à recommander de rester vigilant sur d'éventuelles extensions d'usage du fipronil, à l'issue de son évaluation européenne.
- Pour les expositions liées au contact avec des animaux traités par des médicaments vétérinaires contenant du fipronil, les marges de sécurité qui ont été calculées à partir des estimations fournies par les différents modèles ont été jugées suffisantes compte tenu des hypothèses maximalistes des scénarios. De même, pour l'utilisation des produits phytosanitaires et biocides à l'usage des particuliers, les marges de sécurité estimées à partir des modélisations ont été considérées comme suffisantes, à l'exception de l'aérosol Spécial Nids de guêpes et frelons qui devrait être réservé à l'usage professionnel. Pour les deux types d'exposition (médicaments vétérinaires et produits phytosanitaires et biocides à l'usage des particuliers), c'est pour l'enfant en bas âge que les marges de sécurité sont les plus faibles. Il est donc important d'alerter les utilisateurs sur le respect des précautions d'usage de ces produits au regard du risque éventuel pour les jeunes enfants.
- Pour les agriculteurs et professionnels de la désinsectisation, on ne dispose pas de données permettant d'évaluer l'exposition. Il serait souhaitable d'entreprendre une surveillance biologique permettant d'évaluer cette exposition, du type de celle effectuée chez les professionnels des usines de production et traitement de semences.
- De l'ensemble des données examinées par le groupe de travail, il ressort que seules les ingestions volontaires massives de fipronil ont été responsables d'événements graves. Il est donc important que le conditionnement des produits à destination du public contenant du fipronil soit conçu pour prévenir les ingestions massives.

⁵⁹ EPA (2001) General Principles for performing aggregate exposure and risk assessments, OPP, 28 Nov. RIVM (2002). Pest control products fact sheet.

IPCS (2004) Principles of characterizing and applying human exposure models. Exposure modelling subcommittee of the IPCS Harmonization Project Exposure Assessment Working Group, Draft, November

Le groupe de travail ne peut que souligner l'insuffisance des données disponibles sur la contamination des denrées alimentaires. Ces données auraient permis d'estimer une exposition alimentaire réaliste au fipronil parallèlement aux expositions théoriques maximalistes calculées. De manière plus générale, l'exemple de cette évaluation souligne l'importance de disposer de données réelles de contamination afin d'améliorer la validité des estimations fournies par les modèles.