

LE DIRECTEUR GENERAL

Maisons-Alfort, le 22 novembre 2017

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relative à la faisabilité de l'établissement d'une limite maximale globale de pesticides dans les aliments visant à protéger le consommateur de l'effet cumulé de ces substances

L'Anses a été saisie le 22 Février 2017 par le Ministère des affaires sociales et de la santé, le Ministère de l'économie et des finances, le Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt et le Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer pour la réalisation de l'appui scientifique et technique suivant : faisabilité de l'établissement d'une limite maximale globale de pesticides dans les aliments visant à protéger le consommateur de l'effet cumulé de ces substances.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Les aliments sont la source principale d'exposition aux pesticides selon l'OMS. Le règlement (CE) n°396/2005 régit les dispositions communautaires harmonisées relatives aux limites maximales de résidus de pesticides dans l'alimentation humaine et animale. Il est ainsi défini des limites maximales de résidus (LMR) pour chaque substance active phytopharmaceutique actuellement autorisée ou interdite.

Les directions générales en charge de la santé, de l'alimentation, de la prévention des risques et de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes ont saisi conjointement l'Anses afin de connaître les possibilités de fixation d'une limite maximale globale pour tous les pesticides dans l'alimentation, à l'instar de ce qui est fait pour l'eau.

L'Anses est sollicitée pour une expertise sur la possibilité de définir une limite maximale globale de pesticides (produits phytopharmaceutiques, produits biocides et médicaments vétérinaires) dans les aliments au-delà de laquelle un risque sanitaire serait encouru par le consommateur suite à des expositions concomitantes ou successives. Cette étude devra prendre en compte les méthodes d'analyses disponibles pour réaliser des contrôles en cas de fixation d'une telle limite. Il faudra articuler cette analyse avec les travaux en cours au niveau européen et les perspectives qu'ils offrent en matière de prise en compte des risques cumulés et synergiques liés aux résidus de pesticides présents dans les aliments.

Dans ce qui suit, le terme « LMR globale » désigne la limite maximale qui pourrait être appliquée à la somme des niveaux de l'ensemble des résidus dans une denrée alimentaire quelles qu'en soient la nature (substance active et/ou ses métabolites pertinents¹) et la source (produits phytopharmaceutiques, produits biocides et médicaments vétérinaires).

¹ D'un point de vue à la fois toxicologique et quantitatif

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

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

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Les travaux ont été réalisés par

- l'Unité Résidus et Sécurité des Aliments (URSA) de la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés (DEPR)
- en collaboration avec l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV),
- ainsi qu'avec l'appui de l'unité Méthodologie et Etudes (UME) de la Direction de l'évaluation des risques (DER)
- et des experts du CES « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques ».

L'expertise a été adoptée par le CES « produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques » le 26 septembre 2017.

La présente note se base sur un résumé et un comparatif des référentiels réglementaires en vigueur dans les différents domaines concernés par la demande : phytosanitaire, médicament vétérinaire et biocide.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Définition, cadre réglementaire et utilisation d'une LMR

3.1.1. Définition

Une « limite maximale applicable aux résidus » (LMR) s'entend comme une concentration maximale du résidu d'une substance dans ou sur des denrées alimentaires. Ces LMR sont fixées conformément à des règlements européens par domaine. Une LMR est fixée pour un couple denrée / substance.

L'article 3 du Règlement (CE) n°396/2005 définit la LMR, pour les substances phytopharmaceutiques comme « une concentration maximale du résidu d'un pesticide autorisée dans ou sur des denrées alimentaires ou aliments pour animaux, fixée conformément au présent règlement, sur la base des BPA² et de l'exposition la plus faible possible permettant de protéger tous les consommateurs vulnérables ».

² « bonnes pratiques agricoles » (BPA): les modalités d'emploi des produits phytopharmaceutiques recommandées, autorisées ou considérées comme étant sans danger par la réglementation nationale, en conditions réelles, à tous les stades de la production, du stockage, du transport, de la distribution et de la transformation des denrées alimentaires et des aliments pour animaux; elles impliquent également l'application, conformément à la directive 91/414/CEE, des principes de lutte intégrée contre les ravageurs dans une zone climatique donnée, ainsi que l'utilisation de la quantité minimale de pesticides et la fixation de LMR et/ou LMR provisoires au niveau le plus faible possible qui permette d'obtenir l'effet désiré;

«BPA critique»: la BPA, lorsqu'il en existe plusieurs pour une combinaison substance active/produit, donnant lieu au niveau maximal acceptable de résidus de pesticides pour une culture traitée et servant de base pour établir la LMR;

Le règlement (CE) n° 470/2009³ pose une définition similaire des LMR dans le domaine des médicaments vétérinaires comme « la concentration maximale d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active qui peut être autorisée dans les aliments d'origine animale ». Le résidu de substances actives est lui-même défini dans ce règlement comme : « toutes les substances pharmacologiquement actives, exprimées en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids frais, qu'il s'agisse de substances actives, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les aliments produits à partir d'animaux. »

Enfin dans le domaine des produits biocides, le règlement (UE) n°528/2012⁴ renvoie dans son article 19(7) pour l'établissement des limites maximales de résidus des substances actives aux différents règlements relatifs aux contaminants dans les denrées alimentaires et aux LMR des produits phytopharmaceutiques et des médicaments vétérinaires. La Commission Européenne a engagé une procédure intermédiaire⁵ visant à proposer une méthodologie de détermination des LMR des produits biocides.

Les LMR correspondent à des valeurs réglementaires et juridiques. Elles sont fixées selon une méthodologie harmonisée au niveau européen selon le domaine réglementaire.

3.1.2. Cadre réglementaire

3.1.2.1. Substances phytopharmaceutiques

Depuis le premier septembre 2008, le règlement (CE) No 396/2005, plus communément appelé règlement LMR (Limites Maximales de Résidus) est entré en vigueur.

Le règlement (CE) No 396/2005 a comme objectifs de garantir la sécurité des consommateurs en assurant la circulation des denrées au sein de l'Union européenne. Le considérant (2) figurant ci-après illustre bien ces objectifs « *Le présent règlement touche directement à la santé publique et se rapporte au fonctionnement du marché intérieur. Les différences entre les limites maximales pour les résidus de pesticides fixées au niveau national sont susceptibles d'entraver les échanges des produits figurant à l'annexe I du traité et de produits dérivés de ceux-ci entre les États membres et entre la Communauté et les pays tiers. Par conséquent, dans l'intérêt de la libre circulation des marchandises, de l'égalité des conditions de concurrence entre les États membres et afin d'assurer un degré élevé de protection des consommateurs, il importe que des limites maximales pour les résidus (LMR) présents dans les produits d'origine végétale et animale soient établies au niveau communautaire, tout en tenant compte des meilleures pratiques agricoles disponibles.* »

Les mêmes objectifs sont également poursuivis pour les échanges de denrées à l'extérieur de l'Union, ainsi le règlement indique dans son considérant n°(25) : « *Il importe que les partenaires commerciaux de la Communauté soient consultés, par l'entremise de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), au sujet des LMR proposées, et qu'il soit tenu compte de leurs observations avant l'adoption de ces LMR. Il y a lieu également de prendre en considération les LMR fixées au niveau international par la Commission du Codex alimentarius aux fins de l'établissement de LMR communautaires, en tenant compte des bonnes pratiques agricoles correspondantes.* ».

³ Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale

⁴ Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides ;

⁵ Note for agreement with Competent Authorities for Biocidal Products : " An interim approach for the establishment of maximum residue limits for residues of active substances contained in biocidal products for food and feed and specific migration limits in food contact materials"- CA-March17-Doc.7.6.c-final

Dans le cadre de l'harmonisation des LMR au niveau européen, la liste des denrées ainsi que le niveau des LMR dans ces denrées sont fixés. Afin de s'assurer de l'efficacité de la réglementation, les contrôles du respect de ces LMR dans les denrées en circulation et les dispositifs mis en place pour ce faire font l'objet d'un pilotage au niveau européen.

Une LMR est fixée conformément au présent règlement (CE) N° 396/2005, sur la base des BPA et de l'exposition la plus faible possible permettant de protéger tous les consommateurs vulnérables.

Le règlement couvre toutes les substances actives qui ont été ou sont toujours utilisés dans l'agriculture, à l'intérieur ou à l'extérieur de l'UE (**environ 1350**). Lorsqu'une substance active n'est pas nommément citée, une LMR de 0,01 mg/kg s'applique par défaut.

Il prend également en considération la sécurité de tous les groupes de consommateurs, y compris les bébés, les enfants et les végétariens. L'évaluation des risques sanitaires pour les consommateurs est effectuée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et par les Etats membres, qui prennent en compte la toxicité spécifiques des substances, les teneurs maximales attendues dans les aliments et les différents régimes alimentaires des consommateurs européens.

Le règlement définit clairement les rôles respectifs des États membres, de l'EFSA et de la Commission dans la fixation des LMR et précise les LMR harmonisées⁶, (**environ 470 000**), les denrées ou groupe de denrées (**377**)⁷ sur lesquelles une LMR doit être fixée et une liste de substances à faible risque ne nécessitant pas de LMR⁸.

Une base de données⁹, gérée par la Commission européenne, centralise les LMR en vigueur pour les substances actives et les denrées concernées, ainsi que les valeurs toxicologiques de référence¹⁰ associées.

Les LMR sont harmonisées au niveau de l'UE sous forme de Règlements, aucune transposition en droit national dans les États membres n'est nécessaire. Ainsi, les LMR applicables aux pesticides présents dans les produits d'origine végétale et animale, doivent être appliquées au même moment et de la même manière dans l'ensemble de la Communauté

Il est à noter que les LMR européennes prennent en compte les LMR fixées au niveau international par le Codex Alimentarius ce qui, dans une certaine mesure, étend au-delà des frontières européennes l'harmonisation des LMR.

La fixation d'une LMR nationale n'est aujourd'hui possible que si aucune LMR n'existe au niveau européen ce qui est extrêmement rare (2 LMR en France à ce jour).

Pour les substances phytopharmaceutiques et biocides, l'évaluation des risques est réalisée

- pour une exposition aiguë en comparant l'exposition à la dose de référence aiguë ainsi que
- pour une exposition chronique en comparant le cumul des expositions issues de l'ensemble des denrées traitées et non traitées (LMR par défaut utilisée) à la dose journalière admissible.

⁶ Annexe II du règlement (CE) n° 396/2005

⁷ Annexe I du règlement (CE) n° 396/2005

⁸ Annexe IV du règlement (CE) n° 396/2005

⁹ <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=FR>

¹⁰ «dose aiguë de référence»: la quantité estimée d'une substance présente dans les denrées alimentaires, exprimée par rapport au poids corporel, qui peut être ingérée sur une période de courte durée, généralement au cours d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu des données obtenues sur la base d'études appropriées ainsi que des groupes sensibles de la population (enfants, fœtus et embryons);

«dose journalière admissible»: la quantité estimée d'une substance présente dans les denrées alimentaires, exprimée par rapport au poids corporel, qui peut être ingérée quotidiennement tout au long de la vie sans risque appréciable pour tout consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation ainsi que des groupes sensibles de la population (enfants, fœtus et embryons).

3.1.2.2. Substances médicaments vétérinaires

Le règlement (CE) N° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale détermine les conditions de fixation d'une LMR par type de denrées alimentaires pour chaque substance active. Ce règlement est complété par un règlement d'exécution (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale qui contient 2 tableaux.

Le tableau 1 liste les LMR fixées par substance et par denrée. Pour certaines substances aucune limite maximale de résidus n'est requise. Le tableau 2 contient la liste des substances interdites pour lesquelles aucune limite maximale ne peut être fixée parce que, quelle que soit leur limite elles constituent un risque pour la santé humaine.

En effet, dans le domaine des médicaments vétérinaires, une LMR pour la substance pharmacologiquement active est, après évaluation, fixée ou refusée, dans une ou plusieurs denrées issues d'animaux traités en fonction des données toxicologiques et de déplétion¹¹ fournies et des risques pour le consommateur. Cette évaluation tient compte d'une utilisation de la substance dans d'autres domaines réglementaires, notamment celui des substances phytosanitaires (données EFSA) celui des additifs alimentaires (données EFSA) et celui du médicament vétérinaire international (Codex alimentarius) en réservant une partie de la DJA chez l'Homme aux autres usages de la substance active.

La LMR est fixée à partir de la DJA (dose journalière admissible) de la substance pour l'Homme incluant des données toxicologiques, pharmacologiques et des facteurs d'incertitude. La répartition observée de la substance dans les différentes denrées alimentaires d'origine animale (panier de la ménagère) est prise en compte ainsi qu'une estimation du temps d'attente (ou délai avant abattage) du futur médicament vétérinaire. Ce temps d'attente doit être compatible dans la mesure du possible avec les pratiques d'élevage.

Les LMR pour les substances pharmacologiquement actives des médicaments vétérinaires sont définies toujours en envisageant le pire des cas (« worst case ») de l'exposition du consommateur. De plus, le principe d'une exposition chronique, quotidienne durant toute une vie, est appliqué. Lorsqu'une substance a un usage phytopharmaceutique connu, seuls 45% de la DJA sont utilisés pour fixer les LMR de la substance pour son usage en médicament vétérinaire. Il est ainsi considéré que le régime alimentaire d'un homme n'est qu'à 45% d'origine animale.

Le panier de la ménagère (ou « food basket ») est défini internationalement. Il est constitué de 500 g de viande, 1.5 kg de lait, 100 g d'œuf, 300 g de chair de poisson et 20 g de miel. Selon les espèces (mammifères ou volailles) les 500 g de viandes sont réparties différemment entre le muscle, le foie, les reins et la graisse) Ce panier de la ménagère a pour objectif de protéger le consommateur.

3.1.2.3. Substances biocides

En mars 2017, la Commission européenne a adopté un texte⁴ décrivant une approche intermédiaire pour l'établissement de LMR pour les substances biocides dans les aliments. La période envisagée de la procédure provisoire est de 3 ans. A terme, l'expérience acquise et les données générées devraient permettre de compléter la révision du règlement (EC) n° 396/2005 par rapport à son application aux substances actives biocides.

¹¹ Suivi de l'élimination de la substance dans les parties consommables de l'animal après administration de celle-ci

Ce texte préconise en première intention de vérifier si la substance d'intérêt a déjà été évaluée dans un autre cadre réglementaire (phytosanitaire, vétérinaire, matériaux au contact des denrées alimentaires). Si des LMR ont été considérées nécessaires lors de cette évaluation, alors elles s'appliquent également à l'usage biocide. Si, dans cet autre cadre réglementaire, aucune LMR n'a été jugée nécessaire, elle ne le sera pas non plus dans le cadre biocide.

Lorsque la substance est uniquement biocide, l'approche provisoire s'applique. Les principes généraux en sont détaillés ci-dessous:

Le pétitionnaire doit fournir tous les éléments permettant d'identifier le résidu pertinent (définition du résidu) dans les denrées représentatives concernées, consommées par l'Homme et/ou l'animal. Les méthodes analytiques correspondantes doivent être validées.

Les Etats Membres doivent ensuite collecter des données de surveillance sur la base des couples denrées / substances actives identifiés ainsi que des méthodes disponibles, tenant compte de la définition du résidu retenue.

La collecte de l'ensemble de ces éléments a pour objectif de contribuer à statuer sur la nécessité de fixer ou non une LMR.

Lorsqu'un Etat Membre considère qu'une limite doit être fixée, la Commission européenne est informée. La Commission peut alors déclencher la procédure appropriée pour la fixation de LMR en s'appuyant sur le règlement (EEC) n° 315/93 (contaminants) ou sur la directive 2002/32/EC (substances indésirables dans l'alimentation animale).

Une consultation de l'EFSA pour avis scientifique avant la fixation d'une LMR et adoption au CPVADAAA (comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux) est également prévue.

Le processus de fixation des LMR (ou limites de migration) pour les biocides devrait se faire idéalement entre l'approbation de la substance active et l'autorisation du produit commercial. Cependant, si cela est impossible, des données permettant de fixer une LMR ou une limite de migration pourront être demandées dans un dossier « post-AMM ». Si ces données ne sont pas fournies dans les délais indiqués, l'autorisation du produit pourrait être remise en cause.

Par ailleurs, la section 2.3.5 de la note couvre la période située entre l'autorisation d'un produit et la possible fixation d'une limite : si l'Etat Membre considère que les résidus présents dans les aliments (pour l'Homme et l'animal) ne permettent pas d'assurer la sécurité du consommateur, cet Etat Membre peut prendre des mesures appropriées pour protéger la santé humaine et animale (règlement (EC) n° 178/2002¹² : article 14 « food » ; article 15 « feed »).

La fixation de LMR pour les substances présentes dans les produits biocides implique une obligation de contrôle des niveaux de résidus par les Etats Membres dans les denrées concernées.

Aujourd'hui, aucune LMR spécifique à des usages biocides n'a encore été fixée au niveau européen.

¹² Règlement (CE) no 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires

3.1.3. Utilisation des LMR harmonisées

Une LMR, telle qu'elle est définie aujourd'hui pour les substances phytopharmaceutiques et pour les médicaments vétérinaires, répond à un objectif de protection sanitaire.

- Pour les produits phytopharmaceutiques, la LMR est liée à une pratique agricole précise, c'est-à-dire à une dose et à un nombre d'applications du produit phytosanitaire, à un stade d'application et/ou à un délai avant récolte (DAR). Sur cette base, la LMR est calculée selon le principe ALARA reconnu officiellement en Europe (As Low As Reasonably Achievable), ce qui signifie que pour une pratique agricole donnée, la LMR est fixée au niveau le plus bas possible en relation avec cette pratique. La LMR est également un des paramètres utilisés pour évaluer les risques pour le consommateur. Ce risque est actuellement estimé substance par substance, des facteurs de conversion sont également intégrés, ils permettent d'inclure les métabolites ou produits de dégradation ou néoformés pertinents auxquels peuvent être exposés les consommateurs. Par ailleurs, des méthodologies visant à évaluer le risque cumulé prenant en compte la probabilité de présence de résidus de pesticides dans les denrées sont en cours de finalisation.
- Pour les médicaments vétérinaires, l'utilisation de la LMR est liée à une espèce cible du médicament vétérinaire, à la denrée et parfois à la voie d'administration. La LMR va servir à déterminer le temps d'attente pour le médicament vétérinaire qui contient cette substance pharmacologiquement active pour la denrée et l'espèce cible en question. Le temps d'attente est défini pour une exposition maximale c'est-à-dire à la posologie maximale notifiée dans l'AMM du médicament vétérinaire. Un temps d'attente est défini pour un médicament vétérinaire, une denrée (viande & abats, lait, œuf ou miel) et pour une espèce. S'il y a plusieurs espèces, denrées, il y a ainsi plusieurs temps d'attente définis pour un même médicament vétérinaire.

La LMR a un rôle bien particulier dans le cadre de la surveillance des résidus dans les denrées alimentaires (« surveillance ») : en effet elle sert notamment à vérifier que les pratiques autorisées sont bien respectées tant dans le domaine agricole qu'en médecine vétérinaire. D'autre part, la LMR sert à vérifier la conformité des denrées qui rentrent sur le marché européen et circulent sur le marché européen.

3.1.4. Contrôles des LMR

Les exploitants, négociants et importateurs sont responsables de la sécurité des aliments, et donc du respect des LMR quel que soit le domaine réglementaire.

Les autorités des États membres sont responsables du contrôle et de l'application des LMR dans tous les domaines réglementaires.

La Commission dispose de trois instruments pour s'assurer de l'application effective et uniforme de ces limites :

- Des programmes communautaires pluriannuels de suivi coordonnés établissent, pour chaque État membre, les principales combinaisons de cultures et de substances à surveiller dans le domaine des produits phytopharmaceutique et les combinaisons des denrées et des substances pharmacologiquement actives des médicaments vétérinaires ainsi que le nombre minimal d'échantillons à prélever, de nombreux États comme la France conduisent des programmes nationaux additionnels. Les États membres doivent rendre compte des résultats à la Commission et l'EFSA les publie dans un rapport annuel. Les laboratoires communautaires de référence coordonnent les travaux, forment le personnel, développent des méthodes d'analyse et organisent des tests pour évaluer les compétences des différents laboratoires nationaux de contrôle.

- L'Office alimentaire et vétérinaire de la Commission effectue des missions d'inspection dans les États membres afin d'analyser et d'évaluer leurs procédures de contrôle.
- Enfin, en cas de détection de teneurs de résidus de pesticides présentant un risque pour les consommateurs, l'information est transmise par l'intermédiaire du système d'alerte rapide pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (RASFF) et les mesures nécessaires sont prises pour protéger le consommateur.

Une mise en place de contrôles dans le domaine des produits biocides devrait être réalisée par la Commission dans le cadre de sa note précitée « *Note for agreement with Competent Authorities for Biocidal Products : " An interim approach for the establishment of maximum residue limits for residues of active substances contained in biocidal products for food and feed and specific migration limits in food contact materials »*.

3.2. Limites scientifiques et techniques à la proposition d'une LMR globale

3.2.1. Une LMR globale peut-elle garantir la sécurité du consommateur ?

Le principe de limite maximale globale en résidus ou contaminants dans les denrées est actuellement utilisé dans certaines situations dont les exemples sont présentés ci-dessous. Ces limites réglementaires, généralement fixées à la limite de quantification (LQ) analytique, visent à s'assurer du respect d'un niveau négligeable en résidus ou contaminants, dans les aliments ou les boissons. Ces limites uniques ou globales ne sont généralement pas uniquement fondées sur une évaluation des risques mais ont pour objectif de rendre négligeable les expositions des consommateurs via les denrées consommées.

Ainsi, une limite « unique » identique pour toutes les substances a par exemple été fixée dans les aliments pour bébés : 10 µg/kg quelle que soit la substance active, quel que soit l'aliment. En effet, pour ce cas particulier, l'absence de résidus a été représentée par une valeur par défaut de 10 µg/kg correspondant à une limite de quantification, représentant une absence de résidus. L'objectif de cette limite est de réduire au maximum l'usage des substances actives phytopharmaceutiques sur les végétaux destinés à l'alimentation des bébés.

Un autre exemple est celui d'une valeur globale à respecter pour le total des pesticides¹³ dans l'eau destinée à la consommation humaine¹⁴ qui correspond à une valeur paramétrique de 0,5 µg/L (0,1 µg/L individuellement). Les normes de qualité réglementaires applicables aux eaux de distribution correspondent à la volonté du législateur d'une absence de pesticides dans les eaux distribuées. Elles ont donc été fixées aux niveaux les plus bas possibles compatibles avec les performances analytiques des laboratoires.¹⁵ En effet, la valeur de 0,1 µg/L n'est pas une Limite Maximale de Résidus, mais une valeur globale par défaut qui caractérise l'absence de résidus de pesticides dans l'eau. 0,1 µg/L représente en effet la limite de quantification réclamée aux laboratoires d'analyses de routine.

Comme il est précisé dans l'article 18, alinéa 1b du Règlement 396/2005, cette approche de « valeur globale par défaut » a également été appliquée aux produits végétaux et animaux. Pour toutes les substances actives phytosanitaires, en l'absence d'un usage et donc en l'absence de LMR spécifique dans un produit végétal et animal, il est défini une valeur par défaut de 0,01 mg/kg, qui représente la

¹³ Somme de tous les pesticides particuliers détectés et quantifiés dans le cadre de la procédure de contrôle.

¹⁴ Directive 98/83/CE du Conseil, du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique.

¹⁵ Évaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution. Contribution à l'exposition alimentaire totale Rapport d'étude scientifique. Anses, 2013.

limite de détection réclamée aux laboratoires d'analyses de routine pour affirmer l'absence de résidus.

Il est en outre précisé dans le règlement 396/2005 que si nécessaire, une autre valeur par défaut peut être proposée pour une substance active, valeur qui doit être précisée en annexe V du règlement.

Ce type de limite globale basée uniquement sur les niveaux de résidus présente néanmoins certaines limitations par le fait que les substances n'ont pas toutes la même toxicité. Ainsi, pour des teneurs similaires dans les matrices, il est pertinent d'appliquer des restrictions aux substances les plus toxiques, en conséquence la prise en compte du profil toxicologique est essentielle.

A titre d'exemple, pour les médicaments vétérinaires, certaines substances pharmacologiquement actives ont été interdites (tableau 2 du règlement n° 470/2009) car aucune LMR (limite permettant de garantir la sécurité du consommateur) n'a pu être fixée en raison de leur toxicité quel que soit le niveau de résidus dans les denrées alimentaires. Ainsi la détection d'un résidu d'une de ces substances interdites entraîne la non-conformité de la denrée alimentaire.

En d'autres termes, une LMR globale qui correspondrait à une quantité maximale totale, « globale », à ne pas dépasser dans un aliment ne serait pas suffisante pour s'assurer de l'absence d'effet néfaste sur la santé humaine. L'évaluation des risques qui prend en compte les effets et des cibles toxicologiques spécifiques de chaque substance reste nécessaire.

3.2.2.LMR globale : les difficultés pour fixer une valeur

Dans le cadre d'une LMR globale, en faisant la somme des valeurs des limites de quantification (LQ) pour l'ensemble des denrées soumises à LMR selon le règlement (CE) n° 396/2005 (plus de 300), le niveau de résidus estimé par défaut ainsi obtenu serait élevé, ce qui pourrait conduire à une LMR globale par défaut très élevée puisque égale à la somme des LQ pour plusieurs centaines de substances.

Un exemple de calcul pourrait être fait comme illustration en utilisant une hypothèse basse (LMR par défaut pour l'ensemble des denrées et pour l'ensemble des substances autorisées) :

$$0,01 \text{ mg/kg} \times \approx 377 \text{ (denrées)} \times \approx 300 \text{ (nombre de SA autorisées)} = 1131 \text{ mg/kg}$$

D'autre part bien que des méthodes permettant d'analyser simultanément un grand nombre de substances dans les matrices alimentaires existent (méthodes multi-résidus), celles-ci ne couvrent pas toutes les substances auxquelles un consommateur serait exposé. Elles donnent dans tous les cas, y compris pour les analyses multi-résidus, des niveaux de résidus individuels, substance par substance et doivent être validées pour chaque denrée alimentaire.

Cette LMR globale élevée serait donc difficilement utilisable dans un objectif de limitation de la présence de résidus dans les denrées.

3.2.3.LMR globale : difficultés d'intégration dans le dispositif réglementaire actuel.

La proposition d'une LMR globale dans le contexte réglementaire national actuel serait difficilement compatible avec la réglementation européenne en vigueur. En effet, le droit européen stipule qu'à partir du moment où une denrée respecte les LMR, celle-ci circule librement en Europe. Il en est de même au niveau mondial pour les LMR du Codex alimentarius. Ajouter une LMR nationale qui couvrirait les LMR européennes n'est pas compatible avec l'harmonisation des LMR telle que décrite dans les règlements (CE) n° 396/2005, (CE) 470/2009 et (UE) 528/2012.

En d'autres termes, une LMR « globale » nationale serait difficilement compatible avec la manière dont les LMR sont fixées et utilisées en Europe et au niveau international.

3.3. Evaluation des risques cumulés- Etat des lieux des travaux européens

Afin d'évaluer les risques liés à la présence de résidus de différentes substances dans les denrées, une évaluation du risque cumulé pour les consommateurs doit être réalisée. Cet objectif est clairement indiqué dans le règlement (CE) n° 396/2005 ainsi que le règlement (CE) n° 1107/2009. En effet, le règlement (CE) n°396/2005 stipule dans son considérant n°(6) qu'une évaluation du risque cumulé doit être prise en compte. « *Il importe également de continuer à œuvrer à l'élaboration d'une méthodologie permettant de tenir compte des effets cumulatifs et synergiques. Eu égard à l'exposition humaine à des combinaisons de substances actives, à leurs effets cumulatifs et, éventuellement, combinés et synergiques sur la santé humaine, des LMR devraient être établies après consultation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (ci-après dénommée «l'Autorité»), instituée par le règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires (2).* »

De même, le règlement (CE) n° 1107/2009 indique dans son article 4, point 3b : « *Un produit phytopharmaceutique, dans des conditions d'application conformes aux bonnes pratiques phytosanitaires et dans des conditions réalistes d'utilisation, satisfait aux conditions suivantes: (...) b) il n'a pas d'effet nocif immédiat ou différé sur la santé humaine, y compris les groupes vulnérables, (...) des denrées alimentaires, des aliments pour animaux (...) compte tenu des effets cumulés et synergiques connus lorsque les méthodes d'évaluation scientifiques de ces effets, acceptées par l'Autorité, sont disponibles (...)* »

Enfin, le règlement (UE) n° 528/2012 indique entre autres dans son Annexe VI « Principes communs d'évaluation des dossiers de produits biocides » : « *Afin de garantir un niveau de protection élevé et harmonisé de la santé humaine, de la santé animale et de l'environnement, tous les risques résultant de l'utilisation d'un produit biocide doivent être mis en évidence. À cet effet, une évaluation des risques est effectuée afin de s'assurer de l'absence d'effet inacceptable. Cette évaluation porte sur les risques liés aux différents composants pertinents du produit biocide et tient dûment compte de tous les effets cumulés et synergique* ».

Afin de répondre aux exigences réglementaires, des travaux très importants sur le développement d'une méthodologie d'évaluation du risque cumulé lié aux pesticides dans l'alimentation ont été engagés au niveau européen et sont en cours de finalisation.

Dans ce cadre, le groupe d'experts sur les produits phytopharmaceutiques et leurs résidus de l'Efsa (PPR panel) a proposé en 2008 des critères pour regrouper les substances actives au sein de groupes d'évaluation cumulée (Cumulative Assessment Groups - CAGs). Il était alors proposé de regrouper les substances actives sur la base de critères généraux tels que leur structure chimique ou leur mode d'action en tant que pesticide, ou sur la base de critères plus fins tels que leurs effets toxiques communs ou enfin tels que leurs modes d'action toxicologique communs. En 2013, l'EFSA a demandé au PPR Panel de proposer une méthodologie de regroupement des substances actives au sein des CAGs basée uniquement sur une approche « danger ». Il est apparu au cours de cet exercice que, pour un grand nombre de substances, le mode d'action toxicologique associé à un effet observé est souvent méconnu. Les CAGs ont par conséquent été principalement définis, selon une approche phénoménologique, en fonction d'un organe ou d'un groupe de cellules cibles communs et d'un même effet spécifique observé, sans tenir compte de l'exposition ni de tous les autres effets éventuellement possibles. Aujourd'hui des CAGs ont été définis pour le système nerveux (SN) et la thyroïde. Ils sont actuellement en cours de mise à jour. Les CAGs pour les yeux, les glandes surrénales, le système hépatique et la reproduction et le développement seront également prochainement publiés. Les CAGs sont divisés en sous-groupes pouvant être utilisés pour affiner l'évaluation des risques. Par exemple, les soixante-sept substances du CAG sur le système nerveux (SN) ont été réparties dans deux groupes sur les expositions aiguës et chroniques et chacun de ces sous-groupes sont eux-mêmes divisés en fonction des effets sur le SN moteur, sur le SN sensoriel,

sur le SN autonome et sur les modifications neurochimiques. Un sous-groupe supplémentaire sur les modifications neuropathologiques a été défini pour l'exposition chronique. Une même substance peut être incluse dans plusieurs sous-groupes.

En termes de risque via l'alimentation, le logiciel Monte Carlo Risk Assessment (MCRA) utilise les CAGs et les résultats issus des plans de surveillance et de contrôle pour estimer l'exposition cumulée aux résidus de pesticides grâce à une approche probabiliste de l'évaluation du risque.

Dans le cadre de ces travaux européens, des études de cas basées dans un premier temps sur l'utilisation séparée des CAGs et utilisant les données de surveillance et de contrôle sont en cours de réalisation pour le risque aigu et chronique par l'EFSA. Des études de cas similaires intégrant l'ensemble des CAG restent à conduire.

Les résultats de ces études de cas sont nécessaires pour établir par la suite les procédures de fixation de LMR qui intégreraient d'une part, les résultats des études de résidus contrôlés et conduites selon des bonnes pratiques agricoles définies, et d'autre part, les données provenant des plans de surveillance et de contrôle.

Les éléments sont décrits dans le document SANTE-2015-10216 rev.6 « Commission working document on risk management aspects related to the assessment of cumulative exposure ». La France et notamment la DGAI avec l'appui de l'Anses, participe activement à la rédaction de ce document.

Par ailleurs, il faut noter l'existence de projets de recherche européens dans le domaine de l'évaluation du risque cumulé. Un premier projet « Acropolis » portant sur les triazoles a été finalisé en 2013¹⁶. Ce projet a permis de réaliser une étude de cas avec le logiciel MCRA et de mettre en évidence les points à améliorer pour évaluer le risque cumulé voire en affiner l'évaluation.¹⁷ Un deuxième projet de plus grande ampleur « Euromix », actuellement en cours, vise à construire une stratégie d'évaluation du risque cumulé et agrégé (plusieurs voies et sources d'exposition). Le projet s'intéresse à une large variété de substances incluant les pesticides mais également des mycotoxines, des perturbateurs endocriniens, des métaux lourds, des additifs, etc... La stratégie développée est fondée sur des données expérimentales et propose des critères de priorisation et de regroupement des substances basés à la fois sur leur niveau d'exposition et sur leur toxicité. Les effets des mélanges et le regroupement des substances en groupes d'évaluation cumulée sont testés par la mise en place d'une plate-forme innovante de tests biologiques (développement d'outils *in silico* et *in vitro*, comparaison et extrapolation *in vitro/in vivo*). L'ensemble des modèles et des données nécessaires sont intégrés dans une plateforme de calculs en ligne (version étendue de MCRA), mise à la disposition des parties prenantes. Ce projet prend en compte l'évaluation des risques chimiques mais aussi l'évaluation des bénéfices nutritionnels des aliments. La diffusion et l'harmonisation de l'approche au sein de l'UE, du Codex Alimentarius et de l'OMS, sont réalisées en impliquant l'EFSA, l'OMS et l'US-EPA dans le projet et par la participation d'experts internationaux jouant un rôle clé pour établir des politiques internationales en matière de sécurité alimentaire. L'Anses est coordonnateur du groupe de travail consacré à l'évaluation de l'exposition combinée et agrégée à plusieurs substances ainsi que de la priorisation des mélanges à étudier, à partir des données d'exposition et de danger.

¹⁶ <http://www.acropolis-eu.com/publications/>

¹⁷ <http://www.acropolis-eu.com/about-the-project/recommendations/>

3.4. Conclusions et recommandations

Les méthodologies d'évaluation harmonisée et la réglementation actuellement en vigueur au niveau européen, permettent de garantir un haut niveau de sécurité des consommateurs ; toutefois, ces méthodologies doivent être améliorées afin de mieux prendre en compte les risques cumulés. En effet, l'évaluation des risques cumulés qui prend en compte la probabilité d'exposition à la même substance ou à des substances différentes contenues dans les denrées consommées d'origine végétale, animale ou dans l'eau, doit permettre d'améliorer l'évaluation des risques et la protection de la santé humaine.

La fixation d'une LMR « globale » réduirait l'évaluation des expositions à une substance ou un groupe de substances à la seule mesure de leur teneur, sans intégrer totalement la notion de risque associé qui seule permet d'assurer la protection de la santé humaine. Cette notion de limite unique dans les aliments ne pourrait s'appliquer avec pertinence que si l'on vise l'absence de tout résidu dans les denrées alimentaires. Elle devrait en outre prendre en compte la complexité des techniques analytiques à mettre en œuvre pour chaque substance recherchée, liée à la grande diversité des matrices alimentaires concernées.

Les principales difficultés liées à la mise en place d'une LMR globale pour l'alimentation tiennent donc, d'une part à l'identification même du niveau à fixer pour cette limite et, d'autre part, à la justification de son intégration dans le système harmonisé européen et international sur la base de motifs sanitaires.

Afin de mieux prendre en compte les risques cumulés, l'Anses recommande d'accélérer le développement de méthodologies d'évaluation des risques cumulés actuellement en cours au niveau européen, par une mobilisation accrue de la communauté scientifique. Ces travaux doivent conduire à la mise en place de méthodologies communes et harmonisées d'évaluation des risques cumulés au niveau européen et international, méthodologies d'évaluation des risques qui devront être prises en compte dans l'évaluation des dossiers d'approbation de substances actives et pour la fixation des LMR individuelles.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

LMR, limite maximale, phytosanitaire, médicament vétérinaire, biocide

BIBLIOGRAPHIE

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique

Directive 98/83/CE du Conseil, du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Anses, 2013. Évaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution. Contribution à l'exposition alimentaire totale. Rapport d'étude scientifique.

Note for agreement with Competent Authorities for Biocidal Products :” An interim approach for the establishment of maximum residue limits for residues of active substances contained in biocidal products for food and feed and specific migration limits in food contact materials”- CA-March17-Doc.7.6.c-final

Règlement (CE) no 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires

Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale

Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides

<http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=FR>

<http://www.acropolis-eu.com/publications/>

<http://www.acropolis-eu.com/about-the-project/recommendations/>