

## **"Evaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil" Mars 2005**

### **Synthèse et conclusion du rapport 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 CONCERNEES

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 EVALUATION 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 clastogénèse *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 rat<sup>1</sup> permettrait de lever définitivement toute incertitude sur le caractère non génotoxique du fipronil.

Le **pouvoir cancérigène** 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.

---

<sup>1</sup> 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.

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.

## 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 proposée<sup>2</sup>.

##### ***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 %

---

<sup>2</sup> Les LMR fixées antérieurement dans les céréales étaient de 0,010 mg/kg.

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).

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 étude<sup>3</sup> (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 LMR<sup>4</sup> 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 qualité<sup>5</sup> 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<sup>ème</sup> ou 97,5<sup>ème</sup> 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.

<sup>3</sup> Dans ces deux études, les limites analytiques étaient différentes, la 2<sup>ème</sup> ayant des limites plus basses que la 1<sup>ère</sup>.

<sup>4</sup> Pas de données disponibles en rapport avec la nouvelle LMR de 0,004 mg/kg applicable au 6 mars 2004).

<sup>5</sup> Les concentrations en fipronil mesurées dans l'eau de distribution sont toutes inférieures à la limite de qualité.

Pour les enfants forts consommateurs de lait (97,5<sup>ème</sup> 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.

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 + désulfenyl. 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**

### **Agriculteurs<sup>6</sup>**

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 MEDICAMENTS VETERINAIRES ?**

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 directrices<sup>7</sup> 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.

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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).



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.

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 GENERAL 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, ...) <sup>8</sup> 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.

---

<sup>8</sup> 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

- 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.

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.