

# commission du codex alimentarius



ORGANISATION DES NATIONS  
UNIES POUR L'ALIMENTATION  
ET L'AGRICULTURE

ORGANISATION  
MONDIALE  
DE LA SANTÉ



BUREAU CONJOINT: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tél: +39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

**Point 5(b) de l'ordre du jour**

**CX/PR 02/4  
Mars 2002**

## **PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES**

### **COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE PESTICIDES**

*Trente-quatrième session*

*La Haye, Pays-Bas, 13-18 mai 2002*

### **DOCUMENT DE TRAVAIL SUR LA PROCÉDURE À SUIVRE POUR ÉVALUER LE RISQUE CUMULÉ**

*Préparé par les États-Unis*

## **INTRODUCTION**

Lors de sa réunion d'avril 2001, le Comité du Codex sur les résidus de pesticides (CCPR) «a estimé qu'il fallait se pencher plus attentivement sur la mise au point de l'évaluation du risque cumulé, notamment afin de s'assurer que la procédure est comprise de façon unanime. Aussi a-t-il demandé à la délégation des États-Unis de préparer un document sur cette question pour examen à la prochaine session du Comité».

Ce document synthétique décrit la méthode conçue par l'Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis (USEPA) pour évaluer le risque cumulé lié à des pesticides chimiques qui présentent le même mécanisme de toxicité. Il résume un document stratégique sur l'évaluation du risque cumulé, paru récemment (USEPA, 2002), sous le titre: «Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity» (Orientations pour l'évaluation du risque cumulé associé à un groupe de pesticides chimiques présentant un mécanisme de toxicité identique), disponible sur Internet à l'adresse suivante : [http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/cumulative\\_guidance.pdf](http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/cumulative_guidance.pdf)

Si ce bref résumé s'en tient aux expositions cumulées par voie alimentaire, n'oublions pas qu'il peut y avoir d'autres sources d'exposition aux pesticides chimiques, par exemple des usages domestiques ou l'eau potable.

La première section de ce document relate le contexte dans lequel les États-Unis ont été amenés à élaborer cette méthode, tandis que la deuxième section explique les étapes de l'évaluation du risque cumulé.

## **CONTEXTE**

Aux États-Unis, afin d'établir une limite de tolérance (limite maximale de résidus, LMR) ou une dérogation à la limite de tolérance, l'EPA doit déterminer avec un degré de certitude raisonnable que la consommation de produits agricoles non transformés et d'aliments transformés contenant des résidus de ce pesticide ne nuira pas à la santé humaine, en particulier à celle des nourrissons et des enfants.

Jusqu'à présent, l'EPA évaluait généralement la sécurité des pesticides en fonction de scénarios intégrant un seul produit et une seule voie d'exposition, tout comme le Codex le fait encore actuellement. Cependant, un être humain risque d'être exposé, par diverses voies, à différents produits chimiques, dont certains obéissent parfois au même mécanisme de toxicité. C'est pourquoi la loi sur la protection de la qualité des aliments (Food Quality Protection Act) stipule que pour déterminer la sécurité d'un pesticide chimique, l'EPA devra fonder son évaluation du risque posé par le pesticide sur l'exposition globale à ce dernier (englobant toute

l'alimentation, l'eau potable, les usages domestiques et les autres usages non professionnels). L'EPA devra aussi examiner les informations disponibles sur les effets toxiques combinés (effets cumulés) sur la santé humaine pouvant découler de l'exposition à des substances chimiques qui partagent le même mécanisme de toxicité.

## **ORIENTATIONS SUR L'ÉVALUATION DU RISQUE CUMULÉ**

Le 16 janvier 2002, l'EPA a publié la version finale du document d'orientation sur l'évaluation du risque cumulé (USEPA, 2002). Ce document expose notamment les étapes à suivre pour évaluer le risque cumulé d'un groupe de pesticides chimiques agissant selon le même mécanisme de toxicité. Lorsqu'il appliquera ces étapes, l'évaluateur ne devra pas perdre de vue la complexité de cette tâche, ni le fait que l'évaluation du risque combiné d'un groupe de produits chimiques s'exerçant à travers différentes voies d'exposition est assez différente de l'évaluation classique du risque posé par un seul produit chimique suivant une seule voie d'exposition.

Étape 1. Identifier un groupe de substances présentant un mécanisme de toxicité identique (GMTI). Une évaluation du risque cumulé débute par l'identification d'un groupe de substances présentant un mécanisme de toxicité identique. Ce groupe embrasse des substances dont des données scientifiques fiables ont démontré qu'elles produisent le même effet toxique dans ou sur le même organe ou tissu et selon pratiquement la même suite de phénomènes biologiques. Par exemple, les pesticides organophosphorés qui affectent le système nerveux en réduisant la capacité de la cholinestérase d'agir sur l'acétylcholine peuvent être considérés comme formant un seul et même GMTI.

Étape 2. Déterminer les expositions potentielles. Après avoir identifié un GMTI, on évalue, pour chaque membre du GMTI, les circonstances d'exposition possibles (alimentaire, eau potable, usages domestiques) et les voies d'exposition (orale, inhalation, cutanée). Cette étape d'analyse, qui requiert de très nombreuses données, s'appuie sur l'évaluation détaillée des risques liés à chaque membre du GMTI et sur une connaissance précise des bonnes pratiques agricoles les concernant et de leur mode d'emploi réel. De plus, la façon dont les évaluateurs apprécient comment une personne peut être exposée aux différents membres d'un GMTI est déterminante. S'agissant des pesticides appliqués sur les denrées alimentaires, l'exposition par voie orale, l'alimentation et l'eau potable doivent être prises en considération. On évaluera les données relatives à l'exposition et à l'utilisation fournies par les évaluations de chaque substance chimique, afin d'identifier les pesticides auxquels les personnes risquent d'être fortement exposées et de déterminer dans quelles circonstances l'emploi d'un pesticide s'ajoute à celui d'un autre pesticide appartenant au même GMTI. On recherchera aussi les pesticides qui ne devraient pas participer à un risque cumulé, soit que leur usage est limité, soit que les expositions à ces pesticides ou leurs effets attendus ne s'additionnent pas. Le bon sens nous autorise à écarter certaines combinaisons pesticide-circonstances d'exposition/pesticide-voies d'exposition de l'évaluation finale. Par exemple, même si l'étiquette indique que le pesticide X est appliqué sur la culture Y, engendrant une exposition alimentaire par voie orale, il n'y a pas lieu de tenir compte du pesticide X dans l'évaluation du risque cumulé si les analyses pratiquées régulièrement ne révèlent aucune teneur détectable pour ce pesticide.

Les données d'exposition, provenant des évaluations individuelles du risque de chaque pesticide, qui permettent de décider d'inclure une combinaison particulière de pesticide et d'emploi dans l'évaluation du risque cumulé comprennent normalement les emplois homologués, les limites de tolérance (limites maximales de résidus), la dose journalière acceptable (DJA) exprimée en pour cent, les sources d'exposition importantes, les valeurs moyennes des essais sur le terrain, les résultats de la surveillance, le pourcentage de cultures traitées, le mode d'emploi et des informations analogues.

La discussion reproduite à l'étape 7 fournit des détails sur l'évaluation de l'exposition, en particulier alimentaire.

Étape 3. Caractériser et sélectionner un ou plusieurs effets du mécanisme identique. L'étape 1 a consisté à identifier un GMTI. Au cours de la troisième étape, l'évaluateur estime le risque potentiel lié à chaque pesticide, afin de caractériser et de sélectionner les effets toxiques identiques à prendre en considération dans l'évaluation du risque cumulé. L'un des aspects importants de cette évaluation des risques est la détermination des effets identiques produits par le même mécanisme, de l'espèce expérimentale (et son sexe)

qui livre le plus d'informations sur les effets identiques ainsi que des voies et des durées d'exposition selon lesquelles les effets toxiques identiques se manifestent. Une évaluation qualitative initiale des données facilitera la sélection finale des indicateurs de toxicité communs et le choix de la méthode de mesure de la relation dose-effet, qui permettront de déterminer le pouvoir toxique relatif des membres du GMTI afin de quantifier le risque.

En ce qui concerne les pesticides organophosphorés, par exemple, l'effet toxique commun pour lequel on dispose des données les plus appropriées est l'inhibition de la cholinestérase cérébrale chez le rat. Les données disponibles ont été utilisées pour classer les membres du groupe des pesticides organophosphorés en fonction de leur pouvoir toxique.

Étape 4. Déterminer la nécessité de conduire une évaluation exhaustive du risque cumulé. Au cours de la deuxième étape, l'évaluateur a commencé à étudier les circonstances et les voies d'exposition logiques. À l'étape 4, l'évaluateur poursuit sa démarche en déterminant le champ et l'exhaustivité à conférer à l'évaluation du risque cumulé – les évaluations du risque cumulé ne réclament pas toutes le même champ ni la même exhaustivité. Pour certains GMTI, il suffira de conduire l'évaluation au stade du dépouillement pour être en mesure de décider d'investir ou non des ressources dans la collecte et l'analyse de données en vue d'une évaluation du risque cumulé plus complète. Les évaluations limitées au stade du dépouillement se prêteraient davantage aux GMTI composés d'un petit nombre de produits chimiques ne donnant lieu qu'à un faible risque d'exposition en raison de leur mode d'emploi.

L'évaluateur pratiquant un dépouillement portant, par exemple, sur l'exposition alimentaire pourrait supposer que chaque pesticide du GMTI homologué pour une culture donnée est appliqué sur la totalité de cette culture et établir une limite de tolérance (limite maximale de résidus) hypothétique pour le paramètre exposition plutôt qu'une estimation plus fine de la teneur réelle des résidus d'après les données fournies par les contrôles réguliers. Si l'évaluation ne signale aucun risque préoccupant, celle-ci pourra s'arrêter là.

Étape 5. Sélectionner le groupe de pesticides candidats à l'évaluation du risque cumulé (CÉRC). À ce stade de l'évaluation, l'évaluateur choisit les pesticides du GMTI, parmi les combinaisons circonstances d'exposition/voie d'exposition, à introduire dans l'évaluation quantitative du risque cumulé ; ce sous-ensemble est appelé «groupe de pesticides candidats à l'évaluation du risque cumulé» (CÉRC). Lorsqu'on évalue le risque cumulé, un nombre élevé de substances chimiques est susceptible d'accroître la complexité et l'incertitude de l'évaluation sans modifier substantiellement l'exposition totale. De plus, l'incorporation d'un grand nombre de substances dans la quantification fine du risque peut aussi brouiller l'interprétation et l'utilité des résultats de l'évaluation qui guident les décisions relatives à la gestion du risque.

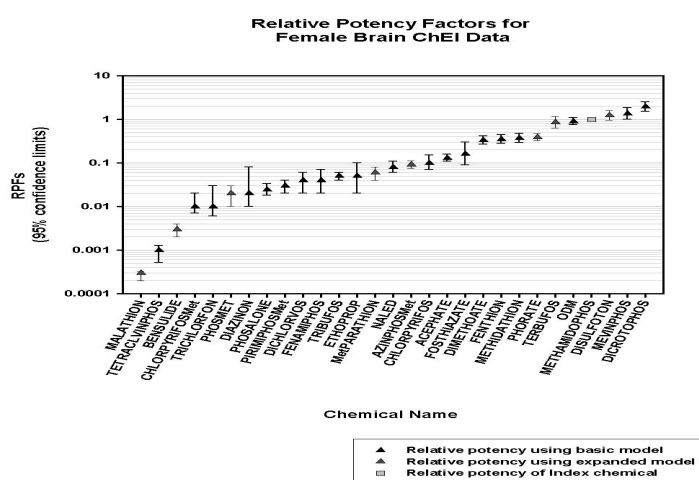
Bien qu'une substance, voie d'exposition ou circonstance d'exposition particulières, ou un aspect donné de l'application des bonnes pratiques agricoles, puissent être écartés de l'évaluation quantitative finale du risque, toutes les substances, voies ou circonstances d'exposition et utilisations doivent au moins être évaluées du point de vue qualitatif. Il est capital d'introduire tous les produits chimiques du GMTI et leurs scénarios d'exposition dans l'évaluation du risque cumulé et de justifier, données à l'appui, pourquoi certains éléments de l'ensemble des mécanismes d'exposition associés au GMTI n'ont pas été pris en considération.

Une substance chimique peut être exclue du CÉRC si sa contribution à la puissance de l'effet toxique commun est négligeable comparativement à celle des autres membres du GMTI. En outre, une combinaison pesticide-circonstance d'exposition particulière peut être écartée si sa contribution à l'exposition est négligeable parce que son usage est limité (par exemple une pulvérisation pendant la dormance) ou que les denrées traitées sont peu consommées.

Étape 6. Analyser la relation dose-effet et déterminer les pouvoirs toxiques relatifs et les points de départ. À l'étape 6, l'évaluateur sélectionne et applique une méthode appropriée de mesure de la relation dose-effet afin d'évaluer les effets du mécanisme commun et détermine les pouvoirs toxiques relatifs des membres du CÉRC pour chaque voie d'exposition et durée pertinentes. L'établissement du point de départ permet aussi d'extrapoler le risque associé au CÉRC. Le point de départ est une dose qui peut être considérée comme comprise dans l'intervalle des effets observés, sans extrapolation sensible. Le point de départ sert aussi à marquer le début de l'extrapolation afin de déterminer le risque associé à des expositions plus faibles de

l'être humain dans l'environnement. En d'autres termes, c'est la dose à laquelle sont comparées les expositions estimées, au cours de l'évaluation du risque.

Au cours de cette étape, on classe les pesticides du CÉRC par rapport à une substance témoin et on calcule leur pouvoir toxique relatif. Dans le cas de l'évaluation du risque cumulé des pesticides organophosphatés, le pouvoir toxique des membres du CÉRC a été comparé au méthamidophos. Les pouvoirs toxiques relatifs sont établis d'après le quotient du point de départ d'un produit chimique donné par celui de la substance témoin. Les pouvoirs toxiques relatifs des membres du groupe de pesticides organophosphorés candidats à l'évaluation du risque cumulé sont illustrés sur la figure ci-dessous. Les membres du GMTI présentant un pouvoir toxique relatif assez faible contribuent moins à l'effet toxique commun, pour une dose donnée, que les membres assortis d'un pouvoir toxique plus élevé.



(Titre) : Pouvoir toxique relatif se manifestant par l'inhibition de la cholinestérase cérébrale chez la femelle

(Verticalement) : Pouvoirs toxiques relatifs (limites de confiance à 95%)

Nom chimique

(Dans le cadre) : Pouvoir toxique relatif d'après le modèle de base

Pouvoir toxique relatif d'après le modèle développé

Pouvoir toxique relatif de la substance témoin

Étape 7: Mettre au point des scénarios d'exposition détaillés pour toutes les voies et durées. Après l'identification des membres du CÉRC, l'évaluation du risque cumulé se poursuit par l'évaluation des scénarios d'exposition englobant les utilisations de chaque membre du groupe. Il faudrait bien sûr connaître les évaluations globales portant sur une seule substance chimique lorsqu'on conduit une évaluation du risque cumulé. Cependant, l'évaluation quantitative fine du risque cumulé résultant de plusieurs pesticides ne s'obtient pas en additionnant les évaluations globales de chacun de ces pesticides. L'évaluation du risque cumulé doit tenir compte des connexions et de la simultanéité de l'utilisation des pesticides complémentaires et concurrents.

À l'étape 7, l'évaluateur répondra aux questions suivantes :

- Qui est exposé ?
- À quels produits chimiques et à quelles doses ?
- Quelle est la durée et la fréquence des expositions et se recouvrent-elles ?

- Les expositions se produisent-elles en un même lieu de telle sorte qu'une personne sera soumise à plusieurs expositions simultanément ?
- Quelles sont les circonstances, les voies et les durées des expositions ?

Étape 8: Établir les paramètres d'exposition à introduire dans l'évaluation. Au cours de cette étape, l'évaluateur détermine, à l'aide des scénarios d'exposition élaborés à l'étape 7, l'ampleur, la fréquence et la durée de toutes les combinaisons circonstances d'exposition/voie d'exposition pertinentes. Les données relatives à l'exposition alimentaire aux États-Unis proviennent des sources suivantes : «Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII) (1994-96, 1998)» (Observation permanente de l'alimentation des citoyens réalisée par le Département l'agriculture des États-Unis) ; des résultats des essais sur le terrain soumis par les demandeurs d'homologation à l'EPA ; des résultats de la surveillance effectuée par le programme de collecte de données sur les pesticides du Département de l'agriculture (USDA's Pesticide Data Program (PDP)) ; des résultats de la surveillance conduite par l'Administration des produits alimentaires et pharmaceutiques des États-Unis (FDA) ; et de données provenant d'études régulières du panier de la ménagère.

Étape 9: Conduire l'évaluation finale du risque cumulé. Ici, l'évaluateur livre une représentation cohérente et réaliste de l'éventail des risques auxquels les populations sont susceptibles d'être exposées et de la probabilité de ces risques, en s'appuyant sur les données relatives à l'exposition, les scénarios d'exposition et les caractéristiques de la relation dose-effet.

Pour obtenir le résidu cumulé (de l'exposition alimentaire), on commence par convertir les résidus des différents composés chimiques présents dans un échantillon de produit alimentaire en résidus exprimés en équivalents de la substance témoin. Les éventuels facteurs de transformation sont pris en compte dans l'équation : **Résidu<sub>EST</sub> = Résidu<sub>composé</sub> x FT x PTR**

Où :

Résidu<sub>EST</sub> est la concentration de résidus du composé exprimée en équivalents de la substance témoin

Résidu<sub>composé</sub> est la concentration de résidus du composé

FT est le facteur de transformation du composé, et

PTR, le pouvoir toxique relatif, est le facteur utilisé pour exprimer la toxicité des résidus du composé en fonction de la toxicité de la substance témoin. Ce facteur convertit la concentration du composé en équivalents de la substance témoin.

Après avoir converti tous les résidus d'un échantillon donné de produit alimentaire ou d'eau potable en équivalents de la substance témoin, on les additionne pour connaître la valeur totale du résidu cumulé de chaque échantillon :

$$\text{Résidu cumulé} = \sum_{\text{CÉRC}} \text{résidus}$$

## FIGURE 1. CALCUL DU RÉSIDU CUMULÉ

Dans cet exemple, le GMTI comprend trois substances chimiques : A, B et C. La substance A a un pouvoir toxique de 5, la substance B de 10 et la substance C de 1. L'exposition à chacune de ces substances s'élève à 10 ppm et le facteur de transformation à 1. Quelle est la valeur du résidu cumulé ?

La première chose à connaître pour calculer le résidu cumulé est le poids du pouvoir toxique relatif de chaque substance dans le résidu cumulé. À cet effet, on exprime la toxicité de ces dernières en fonction de la toxicité d'une substance témoin choisie préalablement. Supposons que le produit A soit le témoin, les pouvoirs toxiques relatifs de A, B et C s'élèvent alors à :

Substance chimique	Pouvoir toxique	Pouvoir toxique relatif (PTR)*
A (substance témoin)	5(témoin)	1
B	10	0,5
C	1	5

\*RPF = témoin/pouvoir toxique

Ensuite, on calcule le résidu de chaque substance chimique (Résidu<sub>EST</sub>) en multipliant son PTR par la concentration mesurée dudit résidu.

Substance chimique	PTR	concentration mesurée du résidu	Résidu <sub>EST</sub> (valeur corrigée en fonction du pouvoir toxique)
A	1	10	10
B	0,5	10	5

Une fois exprimés en équivalents de la substance témoin (normalisés) et additionnés pour chaque échantillon, les résultats concernant les résidus sont prêts à être introduits dans une évaluation probabiliste du risque (voir figure ci-dessous).

L'exposition se déduit des valeurs normalisées des résidus et des données sur la consommation, et s'exprime en équivalents de la substance témoin.

On peut alors calculer la marge d'exposition (ME), une mesure du risque pour le CÉRC, en comparant l'exposition au point de départ (PD), par exemple une dose repère de 10, soit une dose à laquelle le degré d'inhibition de la cholinestérase s'élève à 10%.

$$ME = PD_{\text{substance témoin}} : \frac{\Sigma \text{expositions}}{\text{CÉRC}}$$

Étape 10: Caractériser le risque cumulé. La caractérisation du risque représente la phase d'interprétation du processus d'évaluation. Au cours de cette phase, l'évaluateur estime les risques associés aux scénarios d'exposition pertinents en intégrant les évaluations du risque, la relation dose-effet et l'exposition, et livre les principaux résultats et conclusions de l'évaluation du risque ainsi que les incertitudes qu'elle comporte. La caractérisation du risque s'adresse à un public large et évite autant que faire se peut l'emploi de termes techniques. C'est une appréciation des données scientifiques disponibles qui aide le gestionnaire des risques à prendre des décisions relatives à la santé publique.

## AUTRE CONSIDÉRATION

Les États-Unis sont conscients du fait que la communauté internationale souhaite étudier la faisabilité des évaluations du risque cumulé. Les États-Unis sont prêts à participer à la préparation d'un document sur les méthodes en matière d'évaluation du risque cumulé, au niveau international, pour examen à la prochaine session du CCPR.

## BIBLIOGRAPHIE

Agence pour la protection de l'environnement des États-Unis (USEPA). 2002. «Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity» 14 janvier, 2002. 67 FR 2210. Office of Pesticide Programs, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. Washington, DC. disponible sur le site:

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2002/January/Day-16/p959.htm>