

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 10 août 2017

NOTE
**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail**
**relative à une demande d'appui scientifique et technique (AST)
relatif aux risques pour la santé humaine liés à la présence de fipronil dans des œufs
destinés à la consommation**

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

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

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

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

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 7 août 2017 par les Ministères en charge de l'agriculture, de la santé et de la consommation d'une demande d'appui scientifique et technique relatif aux risques pour la santé humaine liés à la présence de fipronil dans des œufs destinés à la consommation.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le 20 juillet dernier, les autorités belges ont informé la Commission européenne *via* le Réseau d'alerte européen (RASFF) que des taux élevés de fipronil avaient été mis en évidence dans des œufs et des viandes de volailles (conventionnels et bio).

Le fipronil est une substance active autorisée au niveau européen en tant que substance phytosanitaire pour les usages suivants : traitement des semences pour des productions sous abri ainsi que pour des cultures telles que l'oignon, l'échalote, le poireau et certaines cultures de la famille des brassicacées cultivées en plein champ avec une récolte avant floraison. En effet, les traitements autorisés précédemment notamment sur colza, tournesol, maïs et pomme de terre sont interdits depuis 2013 avec une période de grâce jusqu'en février 2014. Ces retraits ont eu pour conséquence de ne plus avoir d'usages destinés à l'alimentation animale¹ ni sur cultures attractives pour les abeilles. Aujourd'hui, en France, aucune préparation phytosanitaire à base de fipronil n'est autorisée.

Le fipronil est également une substance active autorisée au niveau européen en tant que substance biocide. En France des produits biocides à base de fipronil sont autorisés, notamment des produits anti-fourmis ou anti-cafards. Les usages de ces produits n'engendrent pas d'exposition directe ou indirecte du consommateur *via* l'alimentation.

¹ European Food Safety Authority, 2014. Reasoned opinion on the modification of maximum residue levels (MRLs) for fipronil following the withdrawal of the authorised uses on kale and head cabbage. EFSA Journal 2014;12(1):3543, 37 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3543

Le fipronil est également autorisé en France en tant qu'antiparasitaire dans les médicaments vétérinaires pour les animaux de compagnie. Elle ne l'est pas pour le traitement des animaux d'élevage, destinés à la consommation. Aucune exposition du consommateur *via* les denrées alimentaires n'est donc attendue pour ce type d'usages.

Les enquêtes menées en Belgique ont démontré la présence de cette substance dans des produits antiparasitaires « naturels » à base de plantes, qui ont été falsifiés. Ces produits ont été commercialisés sous la dénomination DEGA 16 et COOPER BOOST, et ont été utilisés dans les élevages des volailles.

Les usages préconisés du DEGA 16, dans sa version non falsifiée, sont la pulvérisation dans l'environnement au moment du vide sanitaire ou directement sur les animaux en traitement antiparasitaire (lutte contre les poux rouges) des poules.

Plus de 60 élevages en Belgique et 180 aux Pays Bas ont été bloqués à cause de la présence suspectée de fipronil dans les produits d'origine animale, due à l'utilisation probable de cet antiparasitaire dans ces élevages. Le nombre d'élevages touchés est encore provisoire, l'analyse de milliers d'échantillons prélevés aux Pays Bas et en Belgique étant encore en cours.

En Belgique, une enquête judiciaire a été ouverte pour fraude de la part du fournisseur du produit utilisé. Les autorités belges et néerlandaises mènent en parallèle des investigations pour retracer les circuits de commercialisation des lots contaminés. A ce jour, plusieurs pays européens sont concernés.

Dans ce contexte, l'Anses a été interrogée sur les trois questions suivantes :

- Analyser les données toxicologiques disponibles relatives au fipronil au regard du risque pour l'homme par ingestion de denrées contaminées ;
- Procéder à une évaluation du risque pour les populations préalablement identifiées (jeunes enfants, femmes enceintes, adultes) lié à la consommation de produits de volailles contaminés (œufs, viandes) ;
- Formuler des recommandations de gestion du risque pour les produits transformés dans lesquels auraient été incorporés des œufs contaminés.

Ces questions ont été instruites au sein de la Direction de l'évaluation des produits réglementés, de la Direction de l'évaluation des risques, de la Direction alertes et veille sanitaire et de l'Agence nationale du médicament vétérinaire.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES DISPONIBLES RELATIVES AU FIPRONIL AU REGARD DU RISQUE POUR L'HOMME PAR INGESTION DE DENREES CONTAMINEES

PROFIL TOXICOLOGIQUE DU FIPRONIL

Les données ci-dessous reflètent les conclusions de l'évaluation dans le cadre de la procédure européenne pour l'approbation des substances actives phytopharmaceutique² et biocide³.

Une classification harmonisée est également disponible (Règlement (CE) No 1272/2008).

² EFSA (2006). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fipronil; finalised: 3 March 2006 revised 12 April 2006. EFSA Scientific Report (2006) 65, 1-110

³ Assessment Report (2011). Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC: Fipronil, Product type PT18 (insecticides, acaricides and products to control other arthropods); finalised: 6th May 2011.

1. Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (Toxicocinétique)

Le fipronil est rapidement et largement absorbé par voie orale (proche de 100%). Il est largement métabolisé et distribué dans l'organisme avec une affinité pour les tissus adipeux. Il est lentement éliminé par les fèces, l'urine et la bile. Cette élimination lente est liée notamment à la distribution importante dans les tissus adipeux et à la réabsorption gastro-intestinale après élimination biliaire.

2. Toxicité aiguë - irritation – sensibilisation

Le fipronil a une toxicité modérée après une exposition unique par voie orale, cutanée et par inhalation. Il est classé au niveau européen (ATP 10 du Règlement 1272/2008) pour la toxicité aiguë en catégorie 3 pour la voie orale (H301), pour la voie cutanée (H311) et par inhalation (H331).

3. Toxicité sub-chronique

Les effets à court-moyen terme du fipronil ont été étudiés par voie orale dans des études de 28 jours et de 90 jours chez le rat et le chien ainsi que dans des études de 1 an chez le chien. La toxicité par voie cutanée a été également étudiée chez le lapin après une exposition pendant 21 jours.

Les organes cibles identifiés sont essentiellement le système nerveux central chez toutes les espèces, le foie chez le rat et le chien et la thyroïde chez le rat seulement.

Les effets observés sont des signes cliniques de type troubles neurologiques tels que convulsions, tremblements, posture anormale etc., une augmentation du poids du foie associée à une hypertrophie des hépatocytes, ainsi qu'une hypertrophie / hyperplasie folliculaire de la thyroïde. Peu d'effets neurologiques ont été rapportés chez le rat.

Une dose sans effet néfaste (NOAEL) de 0,35 mg/kg/j a été établie pour la voie orale au niveau européen sur la base de ces effets chez le chien (études 90 jours et 1 an) et chez le rat (étude 90 jours). Cette dose est utilisée pour fixer le niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur dans le cadre de la réglementation phytopharmaceutique et le niveau d'exposition acceptable sur le moyen-terme (AEL moyen-terme) dans le cadre de la réglementation biocide.

Pour la voie cutanée une dose sans effet néfaste (NOAEL) plus élevée de 5 mg/kg/j a été fixée au niveau européen sur la base des effets neurotoxiques observés chez le lapin.

4. Génotoxicité

Cinq études *in vitro* (AMES, essais d'aberrations chromosomiques et essai de mutation génique) ainsi que trois études *in vivo* (essais du micronoyau et essai UDS) ont été réalisées pour étudier le potentiel génotoxique du fipronil.

Les tests *in vitro* ont été interprétés comme négatifs à l'exception du test d'aberration chromosomique sur cellules pulmonaires de hamster chinois qui était positif à des doses cytotoxiques avec et sans activation métabolique. Cependant, comme les essais *in vivo* ont été interprétés comme négatifs, le fipronil n'a pas été considéré comme génotoxique au niveau de l'évaluation européenne.

5. Toxicité chronique et cancérogène

Les effets à long terme du fipronil ont été étudiés par voie orale chez le rat dans une étude de 2 ans et chez la souris dans une étude de 18 mois.

Chez le rat, des effets sur le foie, la thyroïde et le rein ont été observés à la plus forte dose (12 mg/kg/j).

Une incidence dose-reliée des épisodes convulsifs a été également observée à toutes les doses, exceptée la plus faible (0,019 mg/kg/j). Des effets légers sur la circulation en hormones T4 et sur le cholestérol ont été notés à faible dose, mais considérés comme non pertinents d'un point de vue toxicologique.

Par conséquent, **une dose sans effet néfaste (NOAEL) de 0,019 mg/kg/j a été établie au niveau européen. Cette dose a été utilisée pour fixer la dose journalière admissible (DJA) dans le cadre de la réglementation phytopharmaceutique et le niveau d'exposition acceptable pour une exposition sur le long-terme (AEL long-terme) dans le cadre de la réglementation biocide.**

A la plus forte dose (12 mg/kg/j), une augmentation de l'incidence de tumeurs thyroïdiennes a été observée. Cependant, l'ensemble des données mécanistiques disponibles dans les dossiers ont permis aux experts européens de conclure à une non pertinence de ces tumeurs pour l'homme.

En tenant compte des résultats de ces études mécanistiques, il a été établi que ces tumeurs étaient spécifiques au rat et qu'elles étaient induites par une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde, plutôt qu'un effet direct du fipronil.

Chez la souris, une diminution du gain de poids et une augmentation du poids du foie associée à une augmentation de l'incidence de vacuolisation des hépatocytes ont été observées. Une dose sans effet néfaste de 0,05 mg/kg /jour a été proposée. Aucun effet cancérigène n'a été observé.

Le fipronil n'a pas été considéré comme cancérigène dans le cadre de l'évaluation européenne.

6. Toxicité sur la reproduction

Les effets du fipronil sur les paramètres de la reproduction ont été étudiés dans une étude de reproduction sur deux générations chez le rat et dans deux études de tératogénicité chez le rat et le lapin.

Fertilité

Dans l'étude de reproduction sur deux générations, des effets sur le foie et la thyroïde ont été observés à des doses supérieures ou égales à 2,5 mg/kg/j, une diminution du gain de poids associée à une diminution de la consommation alimentaire et une neurotoxicité ont été observées à 25 mg/kg/j.

Des diminutions légères de l'accouplement et de l'indice de fécondité ont été observées à la dose toxique de 25 mg/kg/j. Une viabilité réduite, une neurotoxicité et un développement retardé ont été observés chez les progénitures à cette même dose. Par conséquent, une dose sans effet néfaste (NOAEL) pour la toxicité générale a été fixée à 0,25 mg/kg/j et une dose sans effet néfaste pour la reproduction à 2,5 mg/kg/j.

Tératogénicité

Dans les études de tératogénicité chez le lapin et le rat, aucun effet sur les paramètres de la portée ou sur le développement embryo-fœtal n'a été observé. Le seul effet observé est celui d'une diminution du poids maternel. Le lapin est l'espèce la plus sensible avec une dose sans effet néfaste maternelle (NOAEL) de 0,2 mg/ kg/ jour et une dose sans effet néfaste pour le développement supérieure à 1 mg/kg/j. Chez le rat, ces doses sont respectivement 4 mg/kg/j et supérieure à 20 mg/kg/j.

Ainsi, dans les évaluations européennes, le fipronil n'a pas été considéré comme toxique pour la reproduction.

7. Neurotoxicité

Différentes études fournies dans le cadre des dossiers européens ont permis d'étudier cette toxicité.

Dans deux études de neurotoxicité aiguë chez le rat, des effets neurotoxiques ont été observés (diminution de l'activité motrice, de la mobilité) sans aucune modification neuropathologique. Une NOAEL de 2,5 mg/kg/j a été fixée au niveau européen.

Cette dose a été utilisée pour fixer le niveau d'exposition acceptable sur le court-terme (AEL court-terme) dans le cadre de la réglementation biocide.

Dans une étude chez le chien, exposé pendant 14 jours, des observations fonctionnelles (sans changement histopathologique) et une perte de poids corporel ont été observées à la dose unique testée de 20 mg/kg/j.

Dans une étude de 90 jours de neurotoxicité chez le rat, aucun effet neurologique n'a été rapporté jusqu'à la dose maximale testée de 8,9 mg/kg/j. Une NOAEL pour la toxicité générale est fixée à 0,3 mg/kg/j sur la base d'une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire.

Dans une étude de neurotoxicité développementale chez le rat, des effets neuro-comportementaux sans effet neuropathologique ont été observés chez les progénitures à la dose de 15 mg/kg/j. A cette même dose une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire ont été observées chez les mères.

Par conséquent, des doses sans effet néfaste pour la neurotoxicité développementale et pour la toxicité maternelle ont été fixées à 0,91 mg/kg/j. **Cette dose a été utilisée pour fixer la dose de référence aiguë (ARfD) dans le cadre de la réglementation phytopharmaceutique.**

Une diminution du gain de poids des progénitures a été également observée pendant la lactation, une dose sans effet néfaste de 0,05 mg/kg/j a été fixée.

Il faut noter que cette étude n'était pas disponible dans le dossier européen relatif à l'approbation de la substance active biocide au moment de son évaluation.

En conclusion le fipronil est neurotoxique pour toutes les espèces testées en toxicité unique et / ou à doses répétées.

Les symptômes cliniques observés sont compatibles avec un mode d'action du fipronil sur les canaux chlorure GABA du système nerveux central et périphérique. Les études de neurotoxicité montrent que la neurotoxicité du fipronil est de nature pharmacologique et que l'exposition répétée ne conduit pas à des changements histopathologiques dans le cerveau ou dans d'autres parties du système nerveux.

Ainsi, le fipronil est classé au niveau européen (ATP 10 du Règlement 1272/2008) pour la toxicité répétée (STOT RE 1 H372).

8. Valeurs toxicologiques de référence fixées au niveau européen.

p.c. : poids corporel

	Valeur	Type d'étude/Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Type d'étude/Espèce	Facteur de sécurité
	Phytopharmaceutique			Biocide		
Absorption orale	Rapide et proche de 100%					
DJA	0,0002 mg/kg p.c./j	Etude combinée chronique/cancérogénicité / rat (effet de neurotoxicité et sur la thyroïde)	100	Non fixée		
AEL long terme	Non applicable			0,0002 mg/kg p.c./j	Etude combinée chronique/cancérogénicité /rat (effet de neurotoxicité et sur la thyroïde)	100
AOEL (équivalent à AEL moyen terme en biocides)	0,0035 mg/kg p.c./j	90 jours par voie oral/ rat et 90 jours/1 an/ chien (effets de neurotoxicité, effet sur le foie et la thyroïde)	100	0,0035 mg/kg p.c./j	90 jours par voie oral/ rat et 90 jours/1 an/ chien (effets de neurotoxicité, effet sur le foie et la thyroïde)	100
AEL court-terme	Non applicable			0,025 mg/kg p.c./j	Etude de neurotoxicité aiguë orale chez le rat	100
ARfD	0,009 mg/kg p.c.	Etude de neurotoxicité développementale chez le rat	100	Non fixée		

Les VTR fixées dans le cadre du règlement phytopharmaceutique sont égales ou inférieures (respectivement pour chaque type d'exposition pris en compte) à celles établies dans le cadre de l'approbation de la substance active biocide.

Il est à noter que le métabolite MB 46136 (sulfone, inclus dans la définition du résidu dans les aliments, cf. ci-après) a une toxicité comparable à celle du parent fipronil. Par conséquent les mêmes valeurs de références sont applicables.

VALEURS DE REFERENCE AU REGARD DU RISQUE POUR L'HOMME PAR INGESTION DE DENREES CONTAMINEES PAR LE FIPRONIL

Des évaluations des risques pour le consommateur ont été réalisées au niveau européen dans le cadre des utilisations phytosanitaires, et coordonnées par l'EFSA. L'évaluation la plus récente a été réalisée en 2014¹ dans le cadre de l'article 43 du règlement (CE) No 396/2005 et a permis la fixation des LMR actuellement en vigueur pour les usages phytosanitaires de la substance. Elle a également conduit à l'abaissement des LMR dans les denrées d'origine animale, notamment dans les œufs et dans les tissus de volailles.

Les résidus de fipronil retrouvés dans les œufs et dans de la viande de volaille en juillet 2017 font suite à une utilisation frauduleuse de cette substance pour traiter les poux rouges des poules. Ce type d'usage n'est pas autorisé pour le fipronil. Les résidus retrouvés dans les œufs dépassent les LMR en vigueur (0.005 mg/kg qui correspond à la limite de quantification analytique).

Dans le contexte phytosanitaire, les LMR en vigueur sur les œufs et la viande de volaille sont liées à la consommation par les animaux de denrées issues de cultures traitées. Les éléments concernant le fipronil présentés ci-dessous sont issus de l'évaluation conduite dans ce contexte.

1. Rappel des principes relatifs à la fixation des LMR phytosanitaires

Les limites maximales de résidu (LMR) phytosanitaires :

- Pour chaque produit phytopharmaceutique destiné à la consommation humaine, et pour chaque denrée d'origine végétale ou animale, la nature du résidu est définie au **niveau communautaire** (substance active et/ou éventuellement métabolite(s) pertinent(s)).
- Ensuite les teneurs en résidus déterminées lors d'essais réalisés selon la pratique agricole proposée sont prises en compte. En fonction de la distribution des résultats, une proposition de LMR est établie permettant d'assurer la conformité des productions agricoles. La LMR ainsi obtenue doit permettre de garantir que la consommation théorique de l'ensemble des aliments pouvant contenir ces résidus, demeure inférieure aux valeurs toxicologiques de référence, en appliquant des marges de sécurité importantes, compte tenu des habitudes alimentaires de l'ensemble des **groupes de consommateurs de chaque Etat membre considéré**.

Les principes de fixation d'une LMR :

- La **LMR pour une denrée végétale ou animale donnée** est définie à partir de :
 - o La définition des résidus (substance active et/ou métabolites pertinents éventuels) ;
 - o Les niveaux de résidus déterminés expérimentalement dans la matrice considérée après utilisation(s) du produit dans les conditions de bonnes pratiques recommandées, en prenant en compte tous les usages autorisés ;

- Les doses toxicologiques de référence pour la substance active considérée, sont définies au **niveau communautaire** à partir des résultats d'études expérimentales menées chez l'animal.
 - o La dose de référence aiguë ou Acute Reference Dose (**ARfD**) est la quantité maximale de substance active, exprimée en mg/kg poids corporel/jour, qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période, c'est à dire au cours d'un repas ou d'une journée, dans la nourriture ou l'eau de boisson, sans effet néfaste pour sa santé :
 - o La dose journalière admissible (**DJA**) est la quantité de substance, exprimée en mg/kg poids corporel/jour, pouvant être quotidiennement absorbée au cours d'une vie d'homme sans manifestation d'effets secondaires.

Seules sont fixées des LMR garantissant que l'exposition du consommateur demeure inférieure aux valeurs considérées comme sans risque pour la santé à court et long terme.

A cette fin, l'évaluation **des risques pour le consommateur** réalisée *a priori* dans le cadre réglementaire pour la fixation des LMR prend en compte :

- Les doses toxicologiques de référence pour la substance active considérée ;
- Les LMR sont définies dans toutes les denrées brutes susceptibles de contenir la substance active phytopharmaceutique ; pour les produits transformés (vin, bière...) des facteurs de transfert sont calculés à partir d'études spécifiques.
- La consommation, estimée à partir des modèles aigus et chroniques.
 - o Pour chaque usage demandé, le calcul de l'exposition du consommateur est effectué en prenant en considération l'ensemble des autres denrées d'origine végétale ou animale pouvant contenir ce résidu. Un usage sur une culture ou un ensemble de cultures destinée(s) à l'alimentation humaine ou animale n'est ainsi autorisé que si le risque pour le consommateur est jugé acceptable.
 - o **Les risques spécifiques à certaines populations plus sensibles ou ayant un régime alimentaire particulier (nourrissons, femmes enceintes, enfants en bas âge) sont pris en compte.**
 - o Les données de consommation utilisées sont celles présentes dans le modèle PRIMo rev.2 de l'EFSA. Ce modèle prend en compte les différents régimes des groupes de consommateurs disponibles parmi les Etats membres. Les données de consommation prennent ainsi en compte les différentes formes sous laquelle peut se retrouver une denrée (exemple la donnée « œufs » comprend la quantité d'œuf « coquille » ainsi que la quantité d'œufs consommée via les produits transformés).

2. Fixation des LMR pour le fipronil – issues du dossier européen de la substance

L'avis motivé de l'EFSA (2014)⁴ résume les données ayant permis la fixation des LMR actuellement en vigueur.

a/ Valeurs toxicologiques de référence prises en compte

Les Valeurs Toxicologiques de référence ont été évaluées au niveau européen dans le cadre de la Directive 91/414/EEC et les données ont permis de fixer une DJA de 0.0002 mg/kg pc/j et une ARfD de 0.009 mg/kg pc (voir section précédente).

b/ Définition du résidu et fixation des LMR dans les denrées végétales

La nature et la concentration des résidus dans les plantes résultant d'usages autorisés pour le fipronil ont permis de proposer une définition du résidu pour le contrôle et pour l'évaluation du risque : somme du fipronil et de son métabolite sulfone MB43136 exprimés en fipronil. Des méthodes analytiques validées pour le contrôle avec une LOQ de 0.005 mg/kg dans les matrices riches en huile, riches en eau et sèches sont disponibles. Le nombre d'essais résidus est suffisant pour estimer le niveau de résidus attendu dans les cultures traitées et considérées dans cette évaluation. Sur la base de ces éléments, l'EFSA a pu proposer des valeurs de LMR robustes garantissant que l'exposition du consommateur demeure inférieure aux valeurs considérées comme sans risque pour la santé à court et long terme.

c/ Définition du résidu et fixation des LMR dans les denrées animales

Concernant les animaux d'élevage, dans le contexte d'usages phytosanitaires, la présence de résidus dans les denrées d'origine animale provient de la consommation de végétaux traités.

Dans les denrées d'origine animale, la nature du résidu retenue est identique à celle définie pour les plantes, avec des méthodes analytiques disponibles pour cette définition avec une LOQ de 0.002 mg/kg dans le lait et 0.005 mg/kg pour les autres denrées.

En effet, des études de métabolisme sur animaux dont une étude sur poule pondeuse ont été évaluées dans le dossier européen et ont notamment permis de définir le résidu dans la volaille ainsi que dans les œufs. Les résultats élevés observés dans les tissus adipeux sont cohérents avec les caractéristiques liposolubles de la substance. Par conséquent, les résidus dans les denrées d'origine animale ont été classés liposolubles.

Des études d'alimentation animale dont une sur poule pondeuse ont également été fournies et évaluées, permettant d'estimer le niveau de transfert de la substance active vers les tissus et les œufs. En particulier pour la poule, des échantillons de muscle, graisse, foie, rein et d'œufs ont été analysés à partir d'animaux exposés à différentes doses de substance. Les résidus de fipronil ainsi que des métabolites MB43136 (fipronil sulfone) et MB45950 (fipronil sulphide) ont été recherchés. Le métabolite MB45950 n'ayant jamais été détecté n'a donc plus été pris en compte par l'EFSA. Les niveaux de résidus obtenus à partir des études d'alimentation animale selon la définition du résidu retenue ont permis à l'EFSA de proposer des LMR robustes garantissant que l'exposition du consommateur demeure inférieure aux valeurs considérées comme sans risque pour la santé à court et long terme. En effet, l'évaluation *a priori* du risque pour le consommateur réalisée dans ce contexte avec le modèle PRIMo rev.2 de l'EFSA a montré qu'aucun dépassement des valeurs toxicologiques de référence sus-citées n'était mis en évidence.

⁴ European Food Safety Authority, 2014. Reasoned opinion on the modification of maximum residue levels (MRLs) for fipronil following the withdrawal of the authorised uses on kale and head cabbage. EFSA Journal 2014;12(1):3543, 37 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3543

Ces LMR sont publiées dans le règlement (EU) No 1127/2014. En ce qui concerne les œufs et la viande / tissus de volaille, elles ont été fixées aux valeurs suivantes :

Denrée	LMR (en mg/kg)
Œufs d'oiseaux	0.005*
. Poule	0.005*
. Cane	0.005*
. Oie	0.005*
. Caille	0.005*
. Autres	0.005*
Tissus (base)	
. Volailles	
. Muscles	0.005*
. Tissus adipeux	0.006
. Foie	0.005*
. Reins	0.005*
. Abats comestibles (autres que le foie et les reins)	0.005*
. Autres	0.005*

*LMR à la Limite de quantification analytique

d/ Données disponibles dans les denrées transformées

Des études concernant les effets de la transformation industrielle sur la nature du résidu du fipronil sont présentes dans le dossier européen de la substance. Ces études permettent de simuler les effets de la pasteurisation, de la cuisson/brassage/ébullition ainsi que de la stérilisation. Dans le cas du fipronil, leurs résultats ont conduit l'EFSA à conclure qu'aucun impact significatif n'est à noter sur la nature du résidu suite à l'application de tels procédés. Il a donc été conclu que la définition du résidu pour les denrées transformées est identique à celle pour les denrées non transformées, à savoir somme du fipronil et de son métabolite sulfone MB43136 exprimés en fipronil.

EFFETS OBSERVES DU FIPRONIL CHEZ L'HOMME

Le rapport Afssa-Afsset « Évaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil » publié en 2005 établit une revue des données disponibles en matière d'effets du fipronil chez l'Homme. Ce rapport a permis d'établir pour la première fois une synthèse de l'ensemble des données disponibles. Une actualisation rapide a été effectuée dans le cadre de l'instruction de cet AST.

La littérature internationale demeure relativement pauvre : à la publication du rapport, 3 articles rapportant un total de 10 cas avaient été publiés et inclus dans la synthèse. Deux articles dont la publication est postérieure ont été identifiés :

- Clin Toxicol (Phila). 2010 Aug;48(7):737-44.

Acute illnesses associated with exposure to fipronil--surveillance data from 11 states in the United States, 2001-2007.

Lee SJ, Mulay P, Diebolt-Brown B, Lackovic MJ, Mehler LN, Beckman J, Waltz J, Prado JB, Mitchell YA, Higgins SA, Schwartz A, Calvert GM.

- Toxicol Int. 2015 Jan-Apr;22(1):165-6.

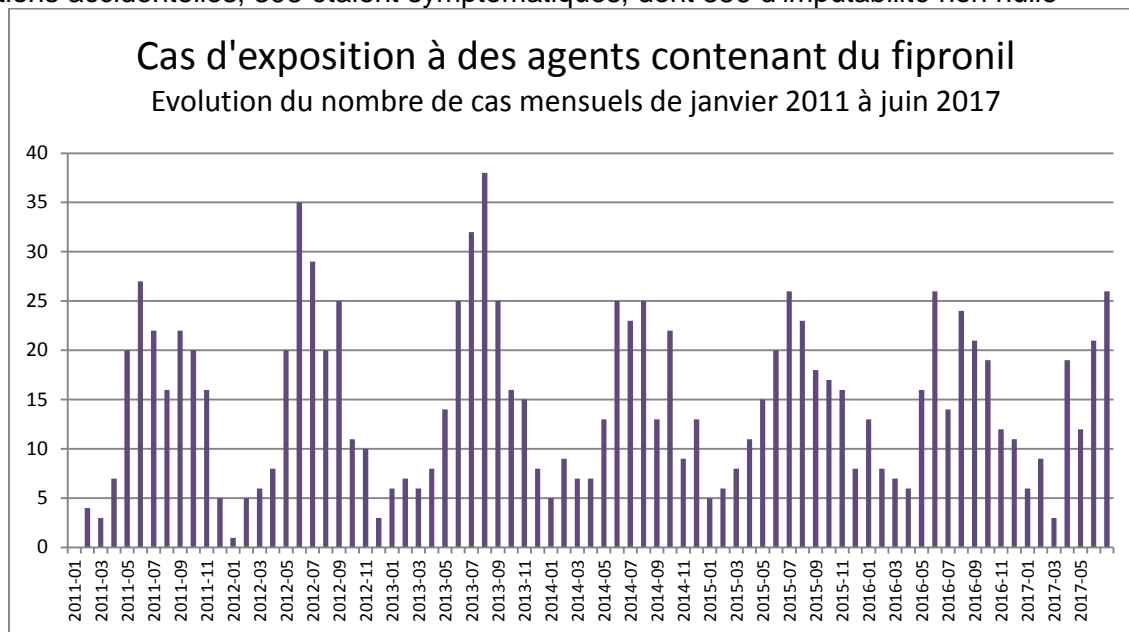
Fipronil Compound Consumption Presenting as Status Epilepticus.

Bharathraj MY, Venugopal K, Jaligheid K, Karibasappa H, Kumar H.

Les données de toxicité humaine analysées dans le rapport Afssa-Afsset (2005) proviennent pour l'essentiel des observations recueillies par les Centres antipoison (CAP) et l'Agence nationale du Médicament vétérinaire (ANMV) ainsi que par les différents réseaux de vigilance œuvrant plus spécifiquement en milieu professionnel ; quelques données complémentaires provenant d'études ponctuelles mises en place par les industriels sont également disponibles. Depuis la publication du rapport :

- Une étude menée dans le cadre de la toxicovigilance et ciblant les expositions aux médicaments vétérinaires chez l'enfant (Les expositions humaines symptomatiques à des médicaments vétérinaires chez l'enfant : étude rétrospective des cas d'exposition recueillis par les CAPTV en 2011 – Aout 2012) a inclus 8 cas d'exposition au fipronil parmi les expositions symptomatiques aux antiparasitaires ;
- Une analyse rapide et préliminaire des cas enregistrés depuis 2011 dans le système d'information des Centres antipoison (SICAP) a été effectuée.

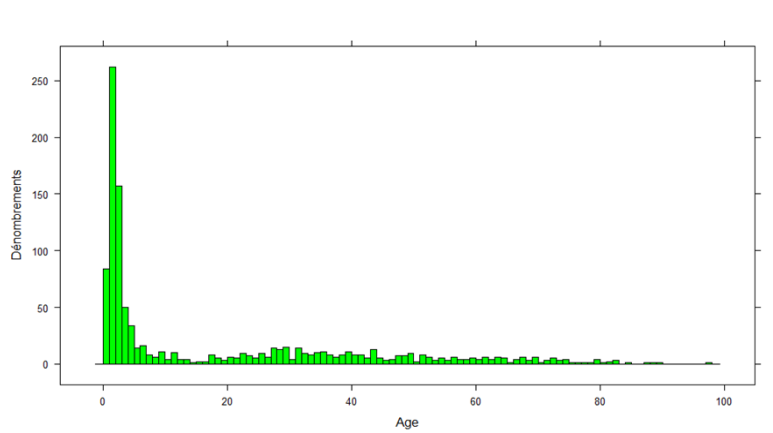
Un total de 1152 cas d'exposition au fipronil a été recensé, dont 37 expositions volontaires (dans un but suicidaire), 1104 accidentelles et 11 de circonstances indéterminées. Parmi les 1104 intoxications accidentelles, 398 étaient symptomatiques, dont 356 d'imputabilité non nulle



L'analyse suivante a porté sur les intoxications (expositions avec symptômes), pour lesquels les symptômes pouvaient être en lien avec l'exposition.

Répartition des intoxications par âge :

Classe d'âge	Total	%
Nouveau-né	1	0,3
Nourrisson	5	1,4
Enfant (1-4 ans)	90	25,3
Enfant (5-9 ans)	16	4,5
Adolescent (10-14 ans)	18	5,1
Adolescent (15-19 ans)	9	2,5
Adulte jeune	36	10,1
Adulte	136	38,2
Adulte âgé	23	6,5
N/D	22	6,2
Total	356	100



Les intoxications chez les enfants de moins de 10 ans représentent 31,5% des cas.

Les intoxications étaient de faible gravité : seuls 35 cas sont de gravité moyenne et aucun cas de gravité forte

Gravité	N	%
Nulle	18	5,8
Faible	30,3	85,1
Moyenne	35	9,8
Forte	0	0
Total	356	100

Parmi les cas d'intoxications accidentelles, symptomatiques d'imputabilité non nulle, la voie d'exposition était exclusivement oculaire, cutanée, respiratoire ou nasale, par injection ou auriculaire pour 220 cas, ces voies d'exposition n'étant pas pertinentes pour le sujet des effets du fipronil présent dans des produits alimentaires.

Pour 107 intoxications, la voie d'exposition était au moins orale (parfois associée à une exposition cutanée et/ou oculaire). Les symptômes suivants sont rapportés : vomissements (36%), irritation oro-pharyngée (33%), douleurs abdominales (20%), diarrhées (12%), hypersialorrhée (5%).

Les produits concernés étaient pour 51 cas (sur 107) des produits pesticides, destinés à l'éradication d'insectes (fourmis, insectes volants...), pour 52 des spécialités vétérinaires antiparasitaires destinées aux animaux domestiques. Dans 4 cas, la précision du mélange est inconnue : ils référencent directement la substance fipronil.

Pour les produits pesticides, 4 cas d'intoxication étaient de gravité moyenne : il s'agissait de 3 enfants et un adulte, présentant des vomissements, dysphagie et hypersialorrhée pour le cas adulte.

Pour les produits vétérinaires (N=52), la gravité était toujours faible (vomissements, irritation oropharyngée), à l'exception d'un cas où les vomissements et leur conséquence sont plus marqués (gravité moyenne).

Beaucoup des symptômes observés étaient principalement imputables aux co-formulants des produits commerciaux (solvants,...).

En conclusion, à ce stade de l'analyse, on peut dire qu'en exposition aigue accidentelle orale, des niveaux de dose de l'ordre de plus de 10 fois la dose de référence aigue (ARfD) n'ont pas conduit à observer des effets généraux (systémiques), y compris chez l'enfant ; seuls sont rapportés des troubles digestifs.

- Aucun signalement relatif au fipronil n'a été remonté par d'autres réseaux de vigilance.

Au final, au vu de ces éléments, les conclusions figurant dans le rapport « Évaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil » de 2005 ne sont pas remises en cause, en particulier :

- Les données disponibles montrent que les effets observés chez l'Homme à la suite de l'exposition aiguë à des préparations contenant du fipronil sont généralement bénins : en cas de projection oculaire, de contamination cutanée ou d'exposition à des aérosols, les seuls troubles observés sont généralement des signes bénins d'irritation locale.
- Les effets attendus en cas d'intoxication aiguë systémique, au vu du mécanisme d'action du fipronil et des données expérimentales sont neurotoxiques et principalement des convulsions. Ce type d'effet n'a néanmoins pas été observé dans le cadre de la toxicovigilance. Les rares observations relevées font suite à des intoxications massives suite à l'ingestion de produits à base de fipronil.
- Les données disponibles ne révèlent pas non plus d'effets préoccupants lors de l'exposition répétée au fipronil. La plupart des notifications disponibles concernent des signes locaux bénins et elles sont peu nombreuses.

3. ÉVALUATION DU RISQUE LIÉ À LA CONSOMMATION D'ŒUFS CONTAMINÉS

3.1 Données relatives à la consommation d'œufs par les populations concernées

Les données de consommation utilisées pour la présente évaluation du risque proviennent de plusieurs études individuelles et nationales sur les consommations alimentaires.

L'étude INCA2 (Afssa, 2009⁵) s'est déroulée en trois vagues entre fin 2005 et avril 2007 afin de tenir compte des variations saisonnières. Deux populations distinctes ont été incluses dans l'étude : les enfants de 3 à 17 ans et les adultes de 18 à 79 ans. Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé avec un carnet de consommation de 7 jours consécutifs. Cette méthodologie était nécessaire pour réaliser des évaluations de risque, chronique sur longue période et aiguë sur courte période. Chaque journée était décomposée en 3 repas et 3 prises inter-repas. Pour chaque prise ou repas, le participant devait décrire le détail de tous les aliments et boissons consommés, estimer la quantité consommée à l'aide d'un manuel de photographies de portions, ou de mesures ménagères ou encore de grammages ou volumes unitaires, et indiquer les informations sur le type de produit (industriel/fait maison, frais/boîtes de conserve/surgelé, enrichi/allégé/ou non).

Les informations recueillies sur les carnets de consommation alimentaire et de compléments ont été vérifiées et harmonisées par des diététiciennes. La codification des aliments a reposé sur la nomenclature INCA2 en 43 groupes créée spécifiquement pour l'étude et enrichie par rapport à la version précédente utilisée dans l'étude INCA1. Cette nomenclature est compatible avec celle de la composition nutritionnelle des aliments du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL) de l'Afssa.

S'agissant des enfants de moins de 3 ans, les calculs réalisés se basent sur les données de consommation de l'enquête bébés-SFAE. Cette enquête a été réalisée sur le terrain du 12 janvier au 10 mars 2005 par la TNS-SOFRES pour le compte du *Syndicat Français des Aliments de l'Enfance* membre de *l'Alliance 7*. Le recueil des données de consommation a été effectué au domicile de 713 enfants (âgés de 15 jours à 36 mois et 15 jours), selon la technique du carnet alimentaire sur trois jours consécutifs, repas par repas, noté par les personnes prenant soin des enfants (le plus souvent la mère, et/ou la nourrice, avec la participation des pères).

Ont été inclus dans cette enquête, des nourrissons ou jeunes enfants non allaités au sein (ni exclusivement, ni partiellement) et ne fréquentant pas une crèche collective ou une école durant les trois jours suivant le recrutement. En effet, la quantité de lait consommée par un bébé allaité au sein étant difficile à évaluer, elle aurait nécessité un protocole spécifique et une analyse du lait maternel pour chaque nourrice, voire à chaque prise, compte tenu des variations de la teneur du lait de femme. Les enfants nourris au sein ont donc été exclus par la TNS-SOFRES.

Ainsi, le nombre d'enfants dont les données ont pu être analysées s'élève à 705 ; huit carnets alimentaires ont été exclus de l'analyse car ils se sont avérés incomplets.

La nomenclature de cette enquête de consommation comprend 32 catégories alimentaires principales. Certaines de ces catégories contiennent des sous-catégories (exemple : la catégorie céréales comprend les céréales infantiles et les céréales pour petit déjeuner).

⁵ Afssa (2009). INCA2. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires.

Le tableau 1 présente les données de consommation d'œuf (sous forme œuf et omelette) issues de ces études, exprimant la portion journalière (en g) par unité de poids corporel (kg pc), pour les adultes et les enfants.

Tableau 1 : consommation d'œuf (sous forme œuf et omelette), exprimant la portion journalière (g) par unité de poids corporel (kg pc), pour les adultes et les enfants.

Œufs + omelette	Portion moyenne	Portion Percentile 97,5 ⁶	Portion maximale
	g/kg pc/j	g/kg pc/j	g/kg pc/j
Adultes (18 ans et plus)	1,45	3,85	7,66
Enfants (3-17 ans)	2,66	7,69	20,83
Enfants (1-3 ans)	2,07	7,87	10,00

3.2 Evaluation du risque lié à la consommation d'œufs contenant du fipronil

Dans un scénario théorique, il est possible d'estimer, à partir des données françaises de consommation, **la concentration en fipronil dans les œufs à ne pas dépasser** pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD de 0,009 mg/kg pc). Sur la base de la consommation maximale pour les enfants de 3-17 ans (20,83 g/kg pc/j), cette concentration **serait de 0,43 mg/kg d'œuf pour la somme de fipronil et son métabolite sulfone MB46136⁷**.

Il est également possible **d'estimer le nombre d'œufs pouvant être consommés** pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD). En l'absence de données de contamination des œufs par le fipronil recueillies en France, ce calcul peut être fait avec la concentration maximale de fipronil retrouvée à ce jour dans les œufs contaminés en Europe, qui est de 1,2 mg/kg d'œuf (pour la somme de fipronil et son métabolite sulfone MB46136).

⁶ Il s'agit du niveau de consommation qui n'est pas dépassé par 97,5% de la population étudiée

⁷ Sur la base d'un scénario moins maximaliste, une approche s'appuyant sur les données de consommation relatives au percentile 97.5 conduirait à une concentration maximale de 1,17 mg/kg d'œuf pour la somme du fipronil et de son métabolite sulfone MB46136.

Tableau 2 : Nombre d'œufs pouvant être consommés pour que l'exposition reste inférieure à la valeur toxicologique de référence aiguë (ARfD).

	Poids corporel moyen (kg)	Concentration maximale** (mg/kg d'oeuf)	Nombre d'œufs
Adultes	70	1,2	≤ 10
Enfants de 11 à 17 ans	54	1,2	≤ 8
Enfants de 3 à 10 ans	25	1,2	≤ 3
Enfants de 3 ans	14,5	1,2	≤ 2
Enfants de 1 à 3 ans	12,4	1,2	≤ 1

* poids moyen d'un œuf = 50 g

** pour la somme de fipronil et son métabolite sulfone MB46136

En l'absence de données consolidées relatives aux concentrations de fipronil dans les œufs potentiellement mis sur le marché en France, une évaluation des risques sur le long terme n'a pu être réalisée au plan quantitatif. On rappellera néanmoins que le respect des LMR vise également à prévenir les risques induits par la consommation chronique d'une substance.

Le présent travail d'évaluation porte sur des scénarios de consommation d'œufs contaminés. A ce jour, aucune consommation de viande de poulet de chair contaminée au fipronil n'a été rapportée. Néanmoins, si on prend en compte les analyses disponibles au niveau européen qui ont également porté sur des muscles de poules : la concentration maximale observée s'élève à 0,175 mg/kg de muscle. Le dépassement de la valeur toxicologique de référence aiguë ne pourrait dans ces conditions être observé que par la consommation en une seule fois de plusieurs kilogrammes de viande de volaille contaminée pour l'adulte (de l'ordre du kilo pour l'enfant).

4. CONCLUSIONS

Le fipronil a une toxicité modérée après une exposition unique par voie orale, cutanée ou par inhalation. Il est classé au niveau européen (ATP 10 du Règlement 1272/2008) pour la toxicité aiguë en catégorie 3 pour la voie orale (H301), pour la voie cutanée (H311) et par inhalation (H331).

Le fipronil n'est pas considéré comme génotoxique, cancérigène ou toxique pour la reproduction.

Le fipronil est neurotoxique pour toutes les espèces testées lors d'études expérimentales, en toxicité unique et / ou à doses répétées. Ainsi, le fipronil est classé au niveau européen (ATP 10 du Règlement 1272/2008) pour la toxicité répétée (STOT RE 1 H372).

Une **définition du résidu** est disponible pour le contrôle et pour l'évaluation du risque dans les produits animaux : somme du fipronil et de son métabolite sulfone MB43136 exprimés en fipronil. La définition du résidu pour les denrées transformées est identique à celle pour les denrées non transformées.

Des **LMR**, publiées dans le règlement (EU) No 1127/2014, sont disponibles pour les œufs et la viande / tissus de volaille. Pour rappel, seules sont fixées des LMR garantissant que l'exposition du consommateur demeure inférieure aux valeurs considérées comme sans risque pour la santé à

court et long terme en prenant en compte la consommation totale de l'ensemble des aliments pouvant contenir ces résidus. Elles ont été fixées aux valeurs suivantes :

Denrée	LMR (en mg/kg)
Œufs d'oiseaux	0.005*
. Poule	0.005*
. Cane	0.005*
. Oie	0.005*
. Caille	0.005*
. Autres	0.005*
Tissus (base)	
. Volailles	
. Muscles	0.005*
. Tissus adipeux	0.006
. Foie	0.005*
. Reins	0.005*
. Abats comestibles (autres que le foie et les reins)	0.005*
. Autres	0.005*

*LMR à la Limite de quantification analytique

Les données disponibles montrent que les **effets observés chez l'Homme** à la suite de l'exposition aiguë par voie orale à des préparations contenant du fipronil sont généralement bénins. Des niveaux de doses de l'ordre de 10 fois la dose de référence aiguë (ARfD) n'ont pas conduit à observer d'effet systémique, y compris chez l'enfant.

Les données disponibles ne révèlent pas non plus d'effets préoccupants lors de l'exposition répétée au fipronil.

Le travail d'évaluation du risque pour le consommateur s'appuyant sur la caractérisation des dangers a permis en premier lieu, sur la base des pratiques observées de consommation nationales, d'identifier la concentration maximale de fipronil dans les œufs permettant d'assurer le non dépassement de la valeur toxicologique de référence aiguë. Dans le cadre du scénario le plus protecteur, pour les enfants, cette valeur s'établit à 0,43 mg/kg d'œuf.

Par ailleurs, ce même travail a permis d'identifier pour différentes populations la quantité maximale d'œufs pouvant être consommée en une seule fois sans s'exposer à un risque aigu, sur la base de la concentration maximale de fipronil rapportée à ce jour dans les œufs contaminés en Europe (1,2 mg/kg d'œuf). Ces consommations pour lesquelles le risque peut être exclu varient de 1 œuf par jour pour un enfant de 1 à 3 ans, à 10 œufs par jour pour un adulte, y compris les femmes enceintes.

Une évaluation quantitative des risques chroniques n'a pu être réalisée. Il convient néanmoins de rappeler que par construction le respect de la valeur de la LMR vise aussi à prévenir la survenue d'un tel risque.

En cas de dépassements des niveaux de consommation identifiés par l'Agence, le risque ne peut être exclu. Cependant, pour les concentrations de fipronil observées à ce jour et considérant la caractérisation des dangers de cette substance, le risque de survenue d'effets sanitaires apparaît très faible.

5. RECOMMANDATIONS

En premier lieu, l'Anses rappelle que, réglementairement, les produits dont la concentration en fipronil dépassent la LMR ne devraient ni être commercialisés ni rester sur le marché.

Si des mesures du niveau de contamination par le fipronil devaient être réalisées dans des produits alimentaires préparés susceptibles de contenir des œufs ou des ovoproduits contaminés, il sera nécessaire de tenir compte du facteur de dilution des œufs ou ovoproduits dans ces produits alimentaires pour comparer ces résultats à la LMR.

Si des volailles, des œufs ou des ovoproduits contaminés ou susceptibles d'être contaminés doivent être éliminés, il conviendra de s'assurer que le processus d'élimination mis en œuvre garantisse l'absence de toute contamination ultérieure de la chaîne alimentaire.

Dr Roger GENET