

# **Evaluation des effets « cocktails » en toxicologie alimentaire: Cas des pesticides en 2014**

Cl. Vergnet

SFT 16-17 Octobre 2014

# Sommaire

---

I- L' évaluation du risque alimentaire: principes et démarche actuelle

II- L'évaluation du risque cumulé: une exigence réglementaire européenne

III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

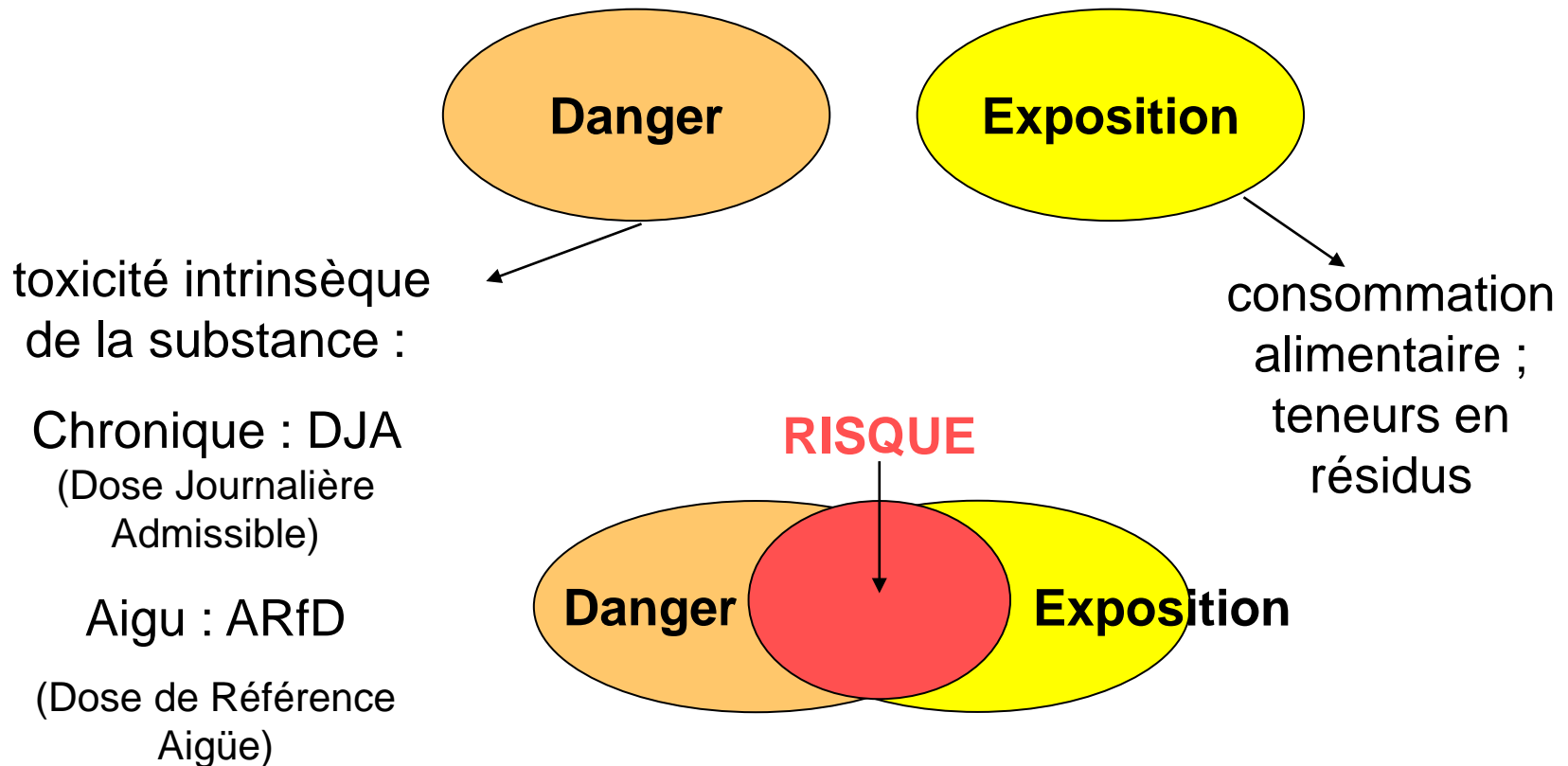
IV- Un outil pour l'approche probabiliste: ACROPOLIS

V- Limites et perspectives

Conclusion

# I- L' évaluation du risque alimentaire: principes et démarche actuelle

→ Principes généraux :



**Risque** = f (Danger, Exposition)

# I- L' évaluation du risque alimentaire : principes et démarche actuelle

→ Démarche actuelle :

→ une approche **par substance**,

→ un modèle d'exposition **déterministe**

- valeurs « discrètes »,
- l'exposition est systématique et porte sur des valeurs moyennes de consommation (PRIMo version 2)

1 concentration en « résidus » dans la denrée (mg/kg)	<b>X</b> ↓	1 consommation (g denrée/kg pc/j)
--	---------------	--------------------------------------

Exposition = 1 dose absorbée

# II- L'évaluation du risque cumulé: une exigence réglementaire européenne

Evaluation du risque cumulé: requise par le **règlement (CE) No 396/2005**.

→ Requis mentionné à **3 reprises**, dont:

- **Méthodologie à développer** (Considérant n° 6)

“Il importe également de continuer à **œuvrer à l'élaboration d'une méthodologie permettant de tenir compte des effets cumulatifs et synergiques**. Eu égard à l'exposition humaine à des combinaisons de substances actives, à leurs effets cumulatifs et, éventuellement, combinés et synergiques sur la santé humaine, des LMR devraient être établies après consultation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments [...]”

# II- L'évaluation du risque cumulé: une exigence réglementaire européenne

## Définitions (encore discutées...)

### Risque cumulé:

Risque lié à l'exposition à plusieurs substances phytosanitaires au même moment, via l'alimentation (*EFSA Journal (2008) 704, 1-84*).

### Risque agrégé:

Risque lié à l'exposition à une substance, via plusieurs voies d'exposition (inhalation, cutanée, alimentation, etc.)

# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

→ Une évaluation scientifique et « théorique » de la méthodologie à mettre en œuvre, de ses possibilités et de ses limites : Avis du PPR Panel de l'EFSA (groupe d'experts sur les produits phytopharmaceutiques et leurs résidus)

En parallèle :

→ Le développement d'un outil « convivial » d'évaluation probabiliste des risques pour l'homme : programme ACROPOLIS (Appel d'Offre Européen, développé par NL)

# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

## Activités de l'EFSA: historique

→ 2006, colloque scientifique international:

Débat scientifique sur les méthodes disponibles et les données nécessaires pour réaliser une évaluation de risque cumulé.

→ 2008 à 2013: 4 avis scientifique et un document guide établis par le PPR Panel (32 experts, 3 consultations publiques)

→ 2009, à aujourd'hui : 4 avis scientifique – publiés en collaboration avec des agences nationales (RIVM, ANSES, DTU, etc.)

→ En continu:

→ développement d'un outil de gestion centralisé et harmonisé pour rapporter les résultats des plans de surveillance et de contrôles réalisés par les états membres,

→ Centralisation des données de consommation alimentaires (Comprehensive Food Consumption Database)



# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

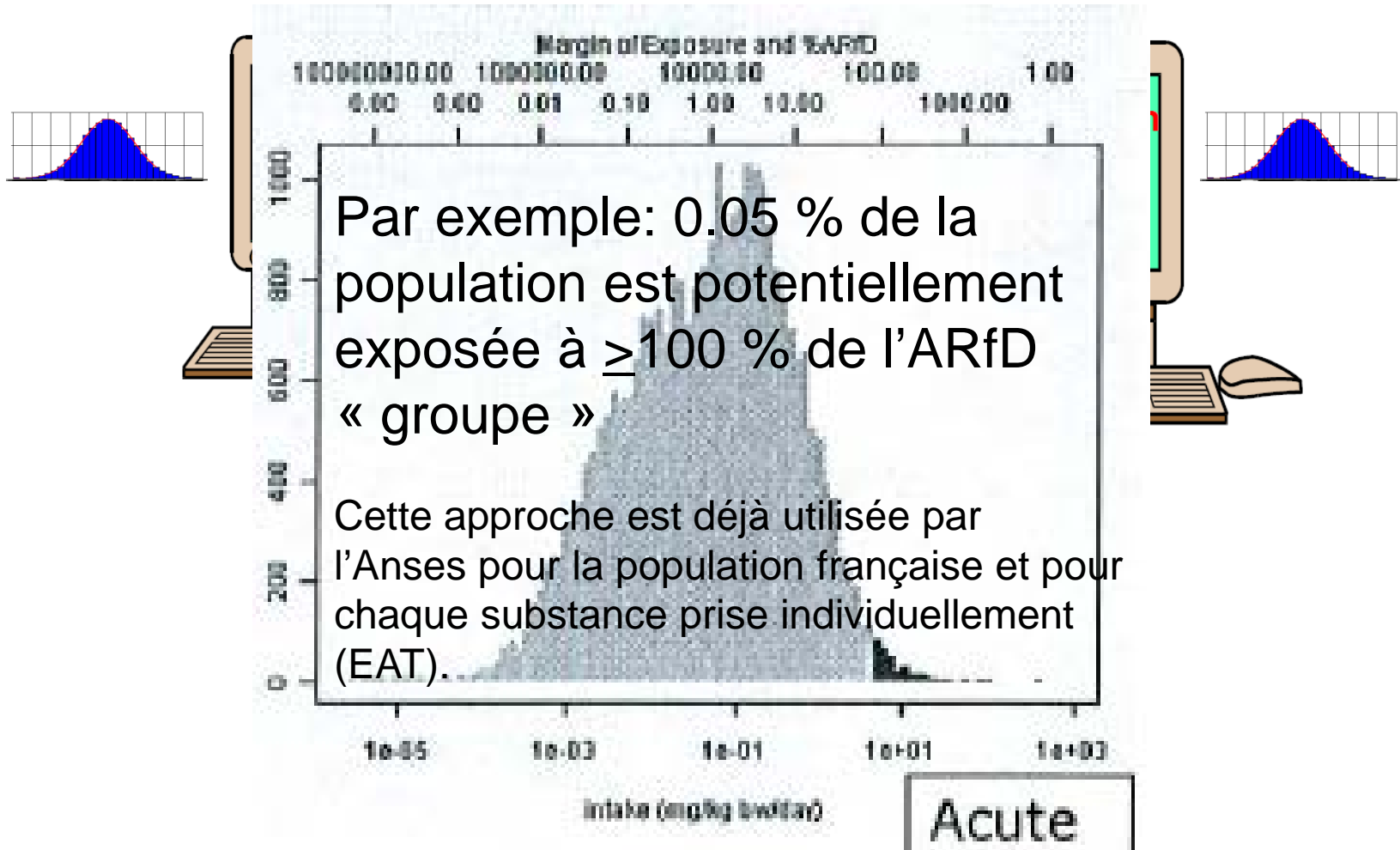
→ EFSA: Pour une évaluation du risque cumulé affinée, une **approche probabiliste** de l'exposition est préférable:

↳ On considère des **DISTRIBUTIONS** de données INDIVIDUELLES:

1. de consommation pour l'homme,
2. de contamination pour les aliments

↳ On évalue la probabilité d'exposition d'une population à un niveau de contamination donné.

# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?



# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

→ **Caractériser les dangers** : une approche par paliers

↳ Forme de toxicité combinée retenue: **effets additifs**

- Non prise en compte d'effets synergiques ou antagonistes
- Création de groupes d'évaluation cumulative (GEC –CAG en anglais)

↳ Critères pour la constitution des GEC, approche basée sur « relative potency factor » est considérée

↳ Approche par « tier » avec différents niveaux de raffinement:

- pour le danger ( NOAEL, BMD)
- pour l'exposition (déterministe, probabiliste)

# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

## → Caractériser les dangers : définition des GEC

### *Main conclusions of the PPR Panel*

- Both similar and dissimilar modes of actions are relevant mechanisms for the combined toxicity of pesticides.
- Pesticides that produce common adverse outcomes on the same target organ/system should be grouped together in CAGs and their combined effects assessed by using the concept of dose addition as a pragmatic and conservative default approach for the purpose of assessing cumulative risks.
- Grouping methodology based on the commonality of the effect rather than on the commonality of the mode of action.

2 Scientific opinions of the PPR Panel

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3293.htm>

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3472.htm>

# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

L'approche pour définir les effets spécifiques a été définie comme suit :

- Exclusion des effets locaux,
- Exclusion des effets « non adverses »
- Exclusion des effets « non pertinents » pour l'homme
- Evaluation de la nature « non ambiguë » de l'effet
- Exclusion des effets non spécifiques

## EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

CFT/EFSA/PRAS/2012/07-CT 01, 02 and 03

**“Toxicological data analysis to support grouping of pesticide active substances for cumulative risk assessment of effects on liver, on the nervous system and on reproduction and development”**

**Lot 1: Gerrit Wolterink, Petra van Kesteren, Karin Mahieu, Bianca van de Ven, Bernadette Ossendorp**

National Institute for Public Health and the Environment/ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), P.O. Box 1, 3720 BA, Bilthoven, the Netherlands

**Lot 2: Laura Ruggeri, Luca Tosti, Francesca Metruccio, Christian Schlitt and Angelo Moretto**

International Centre for Pesticides and Health Risk Prevention (ICPS), Ospedale Luigi Sacco - Azienda Ospedaliera e Polo Universitario

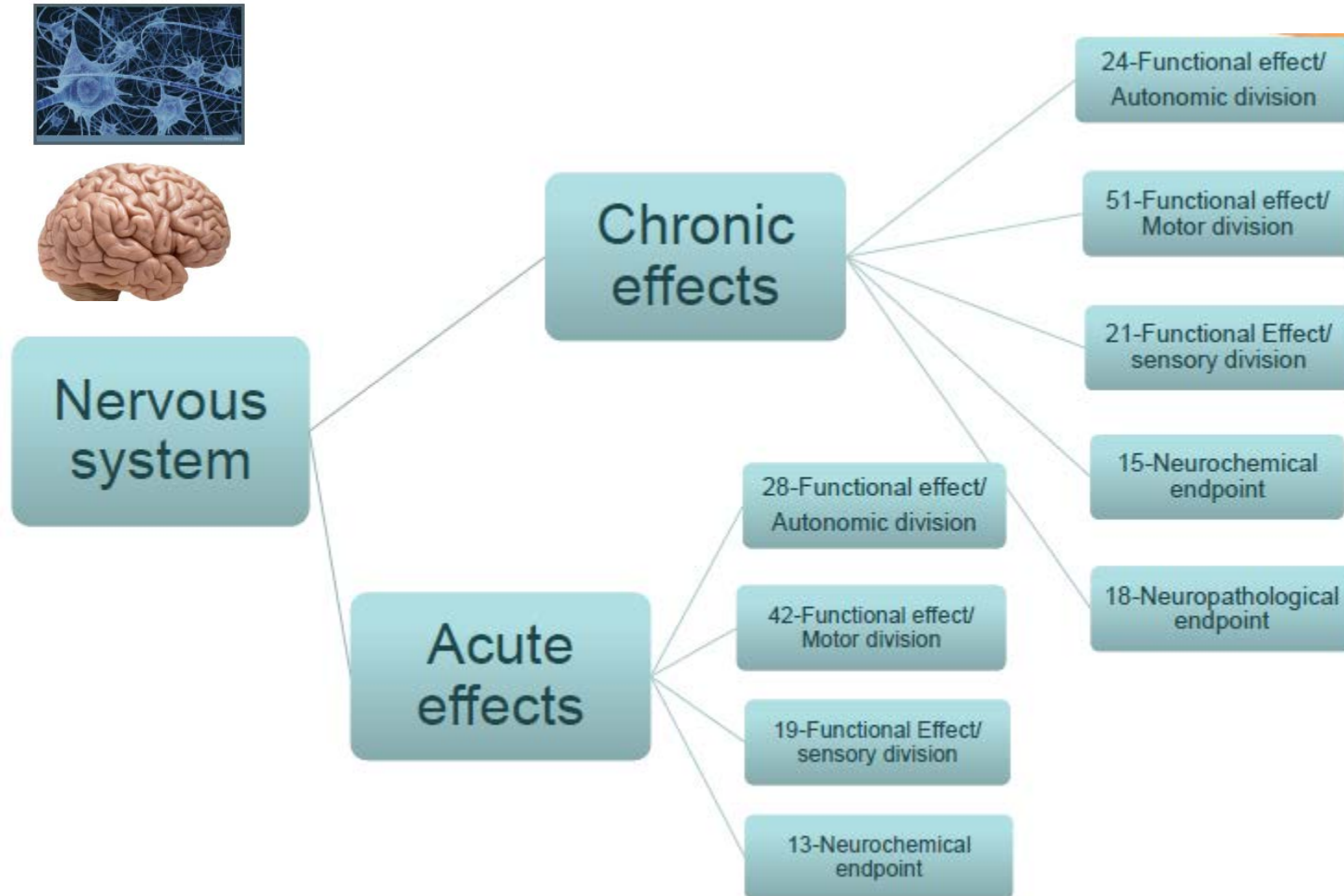
**Lot 3: Nathalie Printemps, Marie-Estelle Gouze, Sandrine Charles, Karine Angeli, Antony Fastier, Thierry Mercier**

**With advisory contributions from Elise Bracq, Adeline Cavalier, Zakia Hebib-Chennit, Julia Lori, Isabelle Manière, Géraldine Klegou, Marie Luciot**

**French agency for food, environmental and occupational health & safety (ANSES), Regulated products Directorate, 94701 Maisons-Alfort cedex, France**

# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

Exemple : effet sur système nerveux 65 s.a./285



# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

↳ Comment caractériser l'exposition?

Les données de consommation individuelles sont aujourd'hui disponibles dans la comprehensive food consumption database de l'EFSA

Dietary surveys	32
Member States	22
Number of subjects	66,492
Number of different foods	63,495

10 nouvelles enquêtes en cours en 2014



# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

↳ Comment caractériser l'exposition?

Les données de consommation individuelles sont aujourd'hui disponibles dans la comprehensive food consumption database de l'EFSA

Age class	Age range	Number of surveys	Number of countries
Infants	0 - 12 months	2	2
Toddlers	12 - 36 months	8	8
Children	3 - 10 years	16	14
Adolescents	10 - 18 years	14	12
Adults	18 - 65 years	21	20
Elderly	65 - 75 years	9	9
Very elderly	> 75 years	8	8
Total		78 diets	22 MS

# III- Comment mettre en œuvre l'évaluation du risque cumulé?

↳ Comment caractériser l'exposition?

Les données de contamination sont disponibles via les plans nationaux de surveillance et de contrôle « officiels »:

- 70 000 échantillons par an
- 15 à 20 millions de données de contamination (denrée x s.a.)

mais:

- concernent des denrées « brutes »
- concernent le résidu « réglementaire »



## IV- Un outil en devenir pour l'approche probabiliste : le projet ACROPOLIS

### ACROPOLIS:

*"Aggregate and Cumulative Risk Of Pesticides: an On-Line Integrated Strategy"*

- **Objectif global:** améliorer les stratégies d'évaluation des risques au niveau européen (/ substances phytosanitaires, vitamines, additifs)
  - ↳ Evaluer les risques cumulés et agrégés
- Acteurs: RIVM (NL), FERA (UK), Université de Milan, Anses...
- **Outil informatique: MCRA** (Monte Carlo Risk Assessment)
  - ↳ Evaluation probabiliste des risques pour l'homme,
  - ↳ Accessible à toutes les parties prenantes

# IV- Un outil en devenir pour l'approche probabiliste : le projet ACROPOLIS

## MCRA (Monte Carlo Risk Assessment): interface



User Name:

Password:

Log In

## MCRA: Monte Carlo Risk Assessment

### Probabilistic modelling of chemical intake from food

MCRA quantifies dietary exposure to chemicals as a distribution by combining data on food consumption with data on concentrations of chemicals in foods.

Analyze your own or shared data on consumption and chemical concentrations.

Main features of MCRA are:

- Data selection from e-platform of MS Access databases, or from a simple MS Excel table
- Conversion of food-as-eaten to food-as-measured, model for brand loyalty
- Quantification of short-term exposure (personday intake) for acute risk assessment
- Quantification of long-term exposure (usual intake) for chronic risk assessment
- Relative contributions of foods to the total exposure/intake
- Modelling of exposure/intake as a function of covariates, e.g. age and gender
- Modelling of concentrations, including models for nondetects and unit variability
- Modelling of food processing effects
- Uncertainty analysis
- For acute risks comparison with external point estimates

Current version is MCRA 7.1

If you are interested in using MCRA please fill in the [registration form](#) or contact [Jacob van Klaveren](#) , RIVM

MCRA is a program for Monte Carlo Risk Assessment, developed for [RIVM](#) by [WUR/Biometris](#) to facilitate RIVM's tasks for the national food safety authority ( [VWA](#) ) and for the Quality of Agricultural Products ( [KAP](#) ).

[Publications and reports using MCRA](#)

## IV- Un outil en devenir pour l'approche probabiliste : le projet ACROPOLIS

**MCRA** (Monte Carlo Risk Assessment):  
fonctionnement

→ **Choisir les données dans le modèle:**

- données de contamination de la ou des substance(s) étudiée(s),
- données de consommation de la (des) population(s) étudiée(s)

→ **Définir le modèle**, exemples:

risque aigu / chronique? ; nombre d'itérations? ; quel percentile de la population (/ risque)?...

# IV- Un outil en devenir pour l'approche probabiliste : le projet ACROPOLIS

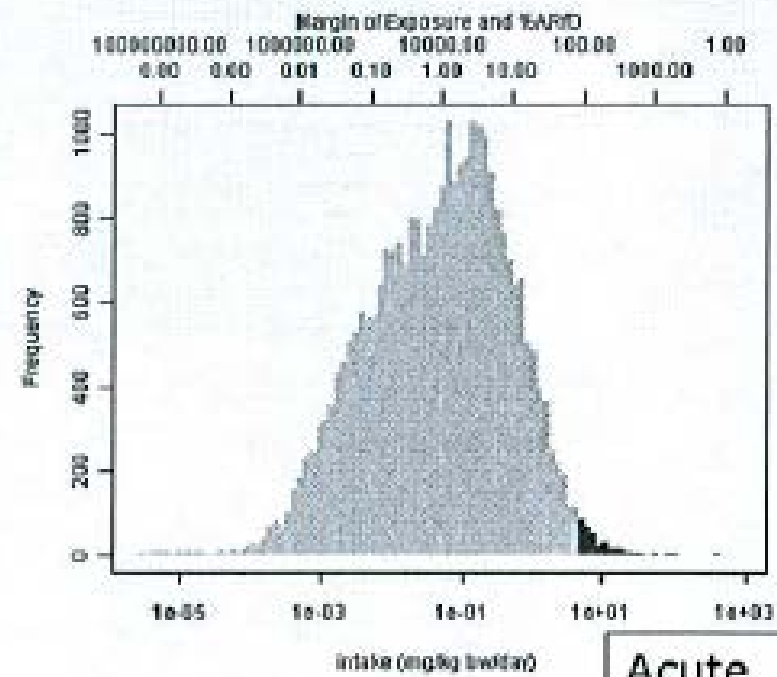
→ Résultats : pourcentages d'exposition  
(exemple: risque aigu, 10000 itérations)

-----  
Percentiles, maximum and average intake of intake distributic  
Substance: Compoundx  
-----

Compoundx  
total intake distribution  
positive intake (28.5%)  
ARFD: 5 (mg/kg bw/day)  
Safety Factor: 100 (mg/kg bw/day)

Random sampling is based on seed : 0  
Number of simulations (individuals): 100000 out of 508  
Positive intakes: 28530 out of 100000 consumptions

Percentage	Percentiles of Compoundx (mg/kg bw/day)
50.00	0.00
90.00	0.14
95.00	0.42
97.50	0.92
99.00	2.09
mean	0.14
maximum	1008.04



# IV- Un outil en devenir pour l'approche probabiliste : le projet ACROPOLIS

## → Résultats : pourcentages d'exposition

(exemple: risque aigu, 10000 itérations)

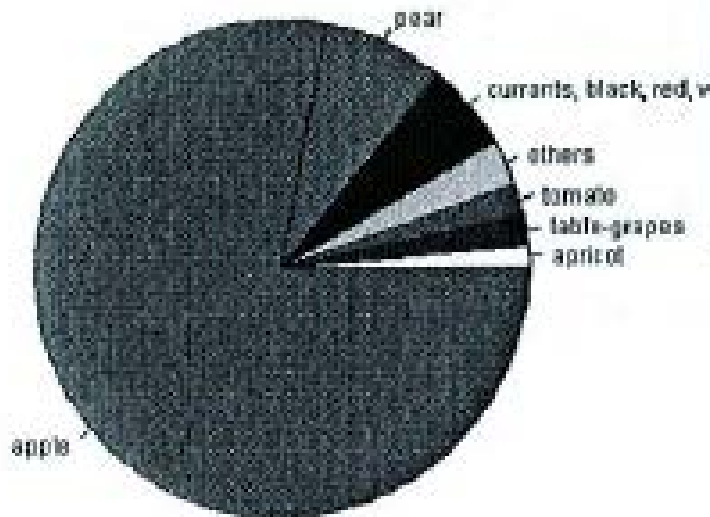
Exposition (mg/kg pc/j)	% "ARfD groupe"	Pourcentage de la population $\leq$ valeur limite d'exposition
0.05	1	84.87 %
0.50	10	95.46 %
<b>5.00</b>	<b>100</b>	<b>99.79 %</b>
10.00	200	100 %

# IV- Un outil en devenir pour l'approche probabiliste : le projet ACROPOLIS

→ **Résultats : contribution de chaque denrée à l'exposition totale** (exemple: risque aigu, 10000 itérations)

## Compoundx

characteristics of the total intake distribution:  
statistics of largest contributions



Food	Percentage
apple	77.90
pear	7.88
currants, black, red, white	5.77
tomato	2.06
table-grapes	1.91
apricot	1.45
mandarin	0.41
potato	0.41
blackberries	0.36
peach	0.31
orange, sweet	0.30
gooseberry	0.27

Acute



# V- Limites et perspectives

## Des points techniques / pratiques à résoudre...

→ Incertitudes:

- données de contamination

↳ / résidus non détectés:

LOQ (limite de quantification), LOD (limite de détermination), 0 ?

→ Adaptation des données collectées à la démarche d'évaluation du risque cumulé:

distinguer les données de surveillance ou de contrôle

→ Accessibilité des données brutes de niveaux de résidus et des données de consommation nationales

# V- Limites et perspectives

## En attente de choix du gestionnaire du risque...

- Quels GEC : où mettre les limites?
- Quelles populations considérer (par Etat? pour UE?), par niveau d'exposition, par tranches d'âge, régime alimentaire?
- Quelles « *VTR* »?...
- Quelle utilisation?
  - « a posteriori » pour les substances autorisées?
  - « a priori » (fixation de LMRs)?

# V- Limites et perspectives

## En attente de choix du gestionnaire du risque...

→ Quel niveau de protection est attendu et considéré comme acceptable (95 % de la population, 97.5 %? 100 % sous dose de référence?)

→ Raisonement différent en terme de « safety factor »?

→ Quelle communication et quelle décision en fonction des résultats?

# Conclusion

---

- Des avancées extrêmement importantes en termes de méthodologies
  
- De nombreux paramètres à définir de façon harmonisée:
  - pour la collecte d'information,
  - pour l'utilisation des outils,
  - pour conserver un niveau élevé de protection du consommateur
  
- => Des choix délicats à venir pour le gestionnaire du risque.....

---

**Merci pour votre attention**