

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 7 novembre 2017

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à « l'impact sur la santé humaine des substances néonicotinoïdes autorisées  
dans les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides »**

---

*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 à 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 publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 25 Avril 2016 par la ministre de l'environnement, de l'énergie et de la mer et des affaires sociales, la ministre de la santé et la secrétaire d'Etat chargée de la biodiversité pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à l'impact sur la santé humaine des substances néonicotinoïdes autorisées dans les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Dans le cadre de cette saisine, il est demandé à l'Anses d'apporter une expertise approfondie concernant les effets sur la santé humaine de l'ensemble des substances néonicotinoïdes autorisé au niveau national dans les produits phytopharmaceutiques et biocides.

La saisine portait d'une part sur l'exposition cumulée de la population à ces substances et d'autre part sur une expertise approfondie de leurs effets sur la santé humaine, afin notamment d'identifier les incertitudes dans la caractérisation des risques liés à l'utilisation de ces produits pour la santé humaine.

En réponse, l'Anses a réalisé une analyse des propriétés de dangers et des effets observés sur la santé humaine de l'ensemble des substances néonicotinoïdes autorisées au niveau national dans les produits phytopharmaceutiques et biocides.

### **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

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

L'expertise a été réalisée par la Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés (DEPR) de l'Anses avec la contribution de la Direction de l'Evaluation des Risques (DER) et de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) et par le comité d'experts spécialisé (CES) « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques ». Les CES « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques » et « Substances et produits biocides » ont été consultés le 21 et le 30 mars 2017 respectivement.

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

### 3. ANALYSE

Les substances actives de la classe des néonicotinoïdes sont présentes dans des produits phytopharmaceutiques, des produits biocides, mais également dans des médicaments vétérinaires autorisés en France. Le Tableau 1 indique la liste des substances actives néonicotinoïdes et les réglementations concernées.

**Tableau 1 : Liste des substances actives néonicotinoïdes et des réglementations concernées**

<b>Substances</b>	<b>Réglementations concernées</b>
Acétamipride	Phytopharmaceutique et biocide
Thiaclopride	Phytopharmaceutique et biocide
Clothianidine	Phytopharmaceutique et biocide
Thiaméthoxame	Phytopharmaceutique et biocide
Imidaclopride	Phytopharmaceutique, biocide et médicament vétérinaire
Dinotéfurane	Biocide et médicament vétérinaire
Nitenpyrame	Médicament vétérinaire

Afin de tenir compte de l'ensemble des sources d'exposition de la population à ces substances, l'ANSES a effectué un bilan des usages des substances actives néonicotinoïdes pour ces trois catégories de produits (phytopharmaceutiques, biocides et médicaments vétérinaires).

Les profils toxicologiques des substances actives néonicotinoïdes présentes dans des produits phytopharmaceutiques et des produits biocides ont été établis. Les substances acétamipride, thiaméthoxame, clothianidine et thiaclopride font actuellement l'objet au niveau européen d'une actualisation des évaluations les concernant dans le cadre du renouvellement de leur approbation en tant que substances actives phytopharmaceutiques. Les profils toxicologiques ont été établis à partir des rapports d'évaluation validés au niveau européen dans le cadre de l'approbation des substances actives, complétés par les informations nouvelles disponibles dans la littérature scientifique. Les données issues des réseaux de vigilance en santé humaine obtenues auprès de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole (réseau Phyt'attitude) et du réseau des centres anti-poisons et de toxicovigilance (CAP-TV) sont également présentées, complétées de la consultation des revues d'études épidémiologiques observationnelles disponibles.

Enfin, les données qu'il serait nécessaire de générer afin de mieux caractériser les dangers que peuvent présenter les néonicotinoïdes pour la santé humaine seront indiquées.

### 3.1. Bilan des usages et estimation préliminaire des expositions cumulées

Dans le cadre européen<sup>1</sup>, l'Anses participe activement au développement d'une méthodologie d'évaluation des risques cumulés, toutefois une validation préalable est nécessaire avant sa mise en application. Dans le cadre de cette saisine une indication sur l'exposition potentielle de la population à ces substances est fournie en s'appuyant sur le bilan quantitatif des volumes des substances néonicotinoïdes présents sur le marché dans les différentes catégories de produits réglementés.

#### 3.1.1. Substances phytopharmaceutiques

Cinq substances néonicotinoïdes sont approuvées en tant que substances actives phytopharmaceutiques insecticides : l'acétamipride, la clothianidine, l'imidaclopride, le thiaclopride et le thiaméthoxame.

Il est à noter que les conditions d'approbation des substances actives clothianidine, thiaméthoxame et imidaclopride, ont été modifiées en 2013<sup>2</sup> avec l'interdiction de l'utilisation et de la vente de semences traitées avec des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances actives.

En France, 136 usages sont autorisés pour des préparations contenant au moins l'une de ces substances. Ce sont principalement des usages en traitement de semences sur céréales, maïs et betterave et des traitements foliaires en arboriculture, sur céréales, cultures légumières, crucifères oléagineuses et vignes.

<sup>1</sup> - EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. Collection and assessment of data relevant for non-dietary cumulative exposure to pesticides and proposal for conceptual approaches for non-dietary cumulative exposure assessment. Glass R. *et al.* Fera, EFSA question N° 2010-0086. Accepted for Publication on 11/09/2012.  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/pub/346e.htm>

- SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. Investigation of the state of the science on combined actions of chemicals in food through dissimilar modes of action and proposal for science-based approach for performing related cumulative risk assessment. Prepared by: Andreas Kortenkamp, Richard Evans, Michael Faust, Fritz Kalberlah, Martin Scholze, UlrikeSchuhmacher-Wolz.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2012.EN-232/pdf>

- SCIENTIFIC OPINION EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Journal 2013;11(7):3293. <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3293.htm>

- SCIENTIFIC OPINION EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food. EFSA Journal 2013;11(12):3472. <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3472.htm>

- EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. Identification of Cumulative Assessment Groups of Pesticides. Prepared by Dr. Elsa Nielsen *et al.*, National Food Institute. Technical University of Denmark. EFSA question N° 2009-01092. Accepted for Publication on 09/04/2012.  
<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/269e.htm>

- EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. 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" Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ; National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) ; Azienda Ospedaliera Luigi Sacco - Polo Universitario. <http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/doc/392e.pdf>

- En cours : EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT to be submitted to EFSA. GP/EFSA/PRAS/2013/02. "Toxicological data collection and analysis to support grouping of pesticide active substances for cumulative risk assessment of effects on the nervous system, liver, adrenal, eye, reproduction and development and thyroid system" Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ; National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) ; Azienda Ospedaliera Luigi Sacco - Polo Universitario.

- JRC science and policy reports. Assessment of Mixtures -Review of Regulatory Requirements and Guidance. Aude Kienzler, Elisabet Berggren, Jos Bessems, Stephanie Bopp, Sander van der Linden, Andrew Worth. 2014.  
<https://eurl.ecvam.jrc.ec.europa.eu/news/assessment-mixures-report>

- Public consultation on the terms of reference of the Scientific Committee Working Group on "Harmonisation of risk assessment methodologies for human health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals" European Food Safety Authority (EFSA).  
<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/161024a.pdf>

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

<sup>2</sup> Règlement (UE) N° 485/2013 du 24 mai 2013 modifiant le règlement d'exécution (UE) N° 540/2011 en ce qui concerne les conditions d'approbation des substances actives clothianidine, thiaméthoxame et imidaclopride et interdisant l'utilisation et la vente de semences traitées avec des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances actives.

Actuellement, l'acétamipride est autorisé dans 11 préparations phytopharmaceutiques dont 2 sont des produits en association avec une MFSC<sup>3</sup>. Neuf de ces préparations bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché permettant l'emploi par des utilisateurs non professionnels. Il est associé à une autre substance active dans 2 préparations.

- La clothianidine est actuellement autorisée dans 2 préparations destinées à l'usage professionnel uniquement.
- L'imidaclopride est actuellement autorisé dans 10 préparations destinées à l'usage professionnel uniquement dont l'une est un produit en association avec une MFSC. Il est associé à une autre substance active dans une préparation.
- Le thiaclopride est actuellement autorisé dans 5 préparations destinées à l'usage professionnel uniquement. Il est associé à une autre substance active dans une préparation.
- Le thiaméthoxame est actuellement autorisé dans 11 préparations destinées à l'usage professionnel uniquement dont quatre sont des produits mixtes MFSC. Il est associé à d'autres substances actives dans 3 préparations.

La Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques<sup>4</sup> par les Distributeurs agréés est alimentée depuis 2009 par les déclarations des bilans annuels des ventes de produits phytopharmaceutiques par les distributeurs agréés auprès des agences de l'eau dans le cadre des dispositions relatives à la redevance pour pollutions diffuses définies dans le cadre de la loi sur l'eau et les milieux aquatiques (LEMA) de décembre 2006 et des dispositions associées en matière de traçabilité des ventes au niveau des distributeurs.

Cette base de données distingue les produits autorisés pour un emploi par les non professionnels (produits EAJ : « emploi autorisé en jardin ») des produits à usage uniquement par les professionnels (zones agricoles, zones non agricoles, etc). Il est important de noter qu'en 2012, la réglementation a rendu obligatoire les déclarations des ventes des produits phytopharmaceutiques utilisés en traitements de semences, ce qui n'était pas le cas auparavant.

### 3.1.1.1. Acétamipride

Les quantités annuelles vendues d'acétamipride (en tant que substance utilisée pour un produit phytopharmaceutique) par les distributeurs en France sont indiquées dans le tableau ci-dessous, en distinguant les usages professionnels et non professionnels.

**Tableau 2 : quantité annuelle vendue d'acétamipride et rang associé de la substance pour les usages professionnels et non professionnels (données extraites le 17/08/2016)**

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage professionnel)	5 753,6	5 943,2	6 210,8	6 492,0	6 300,1	7 007,0	7 697,6
rang* de la substance (pour les produits à usage professionnel)	219/406	217/436	226/449	231/457	232/446	226/488	219/479
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	110,4	223,5	507,7	412,1	408,3	631,5	629,7
rang* de la substance (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	100/136	93/146	86/147	78/143	76/143	70/143	63/142

\* Le dénominateur indique le nombre total de substances actives autorisées en France dans des produits. Source : AFB et Anses – Banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques réalisées par les distributeurs agréés – BNV-D.

<sup>3</sup> Matières fertilisantes et support de culture

<sup>4</sup> Source : Banque nationale des ventes des produits phytopharmaceutiques par les distributeurs agréés – BNVD - Ineris.

Entre 2009 et 2015, les quantités d'acétamipride vendues pour usage professionnel ont légèrement augmenté tandis qu'elles ont fortement augmenté pour l'usage non professionnel. L'acétamipride est le seul néonicotinoïde actuellement autorisé pour un emploi par les non professionnels.

### 3.1.1.2. Clothianidine

Les quantités annuelles vendues de clothianidine (en tant que substance utilisée pour un produit phytopharmaceutique par les distributeurs en France entre 2010 et 2014 pour un usage professionnel ne peuvent pas être communiquées afin de respecter les règles du secret statistique. Celles-ci prévoient en effet qu'aucun résultat n'est communicable s'il concerne moins de 3 distributeurs ou firmes, ni lorsqu'un seul distributeur contribue à plus de 85% des ventes de produit ou de substance (données extraites le 18/06/2015).

### 3.1.1.3. Thiaméthoxame

Les quantités annuelles vendues de thiaméthoxame (en tant que substance utilisée pour un produit phytopharmaceutique) par les distributeurs en France sont indiquées dans le tableau ci-dessous, en distinguant les usages professionnels et amateurs.

**Tableau 3 : quantité annuelle vendue de thiaméthoxame et rang associé de la substance pour les usages professionnels et les usages non professionnels (données extraites le 17/08/2016)**

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage professionnel)	2 184,9	385,6	3 036,0	65 512,0	67 537,8	15 767,4	19 624,9
rang* de la substance (pour les produits à usage professionnel)	255/406	306/436	260/449	109/457	109/446	179/488	165/479
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	0,0	0,0	1,0	199,1	132,3	0,0	0,0
rang* de la substance (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	/	/	136/147	87/143	90/143	/	/

\* Le dénominateur indique le nombre total de substances actives autorisées en France dans des produits.  
Source : AFB et Anses – Banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques réalisées par les distributeurs agréés – BNV-D.

On note une forte augmentation des quantités à partir de 2012, année de l'entrée en vigueur de l'obligation de déclaration des ventes des produits phytopharmaceutiques utilisés en traitements de semences. En effet, le thiaméthoxame est principalement utilisé en traitement de semences. Les quantités vendues ont, ensuite, diminué à partir de 2014 suite à la restriction des usages du thiaméthoxame concernant notamment les traitements de semences et les usages non-professionnels<sup>5</sup>.

### 3.1.1.4. Imidaclopride

Les quantités annuelles vendues d'imidaclopride (en tant que substance utilisée pour un produit phytopharmaceutique) par les distributeurs en France sont indiquées dans le tableau ci-dessous, en distinguant les usages professionnels et amateurs.

<sup>5</sup> Règlement (UE) N° 485/2013 du 24 mai 2013 modifiant le règlement d'exécution (UE) N° 540/2011 en ce qui concerne les conditions d'approbation des substances actives clothianidine, thiaméthoxame et imidaclopride et interdisant l'utilisation et la vente de semences traitées avec des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances actives.

**Tableau 4: quantité annuelle vendue d'imidaclopride et rang associé de la substance pour les usages professionnels et non professionnels (données extraites le 17/08/2016)**

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage professionnel)	50 506,4	46 927,5	51 648,1	258 361,3	267 389,0	367 443,6	259 992,4
rang* de la substance (pour les produits à usage professionnel)	120/406	122/436	120/449	45/457	45/446	37/488	47/479
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	7 469,0	4 965,6	3 438,5	2 742,7	2 011,6	377,2	280,3
rang* de la substance (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	49/136	54/146	60/147	55/143	60/143	75/143	75/142

\* Le dénominateur indique le nombre total de substances actives autorisées en France dans des produits. Source : AFB et Anses – Banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques réalisées par les distributeurs agréés – BNV-D.

On note une forte augmentation des quantités à partir de 2012, année de l'entrée en vigueur de l'obligation de déclaration des ventes des produits phytopharmaceutiques utilisés en traitements de semences. En effet, l'imidaclopride est largement utilisé en traitement de semences sur betterave et céréales à paille. Les quantités vendues pour les produits à usage amateur ont fortement diminué en 2014 suite à la restriction des usages de l'imidaclopride concernant notamment les usages non-professionnels<sup>6</sup>

### 3.1.1.5. Thiaclopride

Les quantités annuelles vendues de thiaclopride (en tant que substance utilisée pour un produit phytopharmaceutique) par les distributeurs en France sont indiquées dans le tableau ci-dessous, en distinguant les usages professionnels et non professionnels.

**Tableau 5 : quantité annuelle vendue de thiaclopride et classement rang de la substance pour les usages professionnels et les usages amateurs (données extraites le 17/08/2016)**

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage professionnel)	17 839,8	47 608,5	50 930,8	52 959,0	43 112,2	119 296,0	104 943,1
rang* de la substance (pour les produits à usage professionnel)	166/406	121/436	121/449	122/457	133/446	86/488	83/479
quantité annuelle en kg (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	1,1	294,1	578,3	440,7	427,5	646,0	474,8
rang* de la substance (pour les produits à usage non professionnel : "emploi autorisé en jardins")	124/136	88/146	82/147	77/143	75/143	69/143	70/142

\* Le dénominateur indique le nombre total de substances actives autorisées en France dans des produits. Source : AFB et Anses – Banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques réalisées par les distributeurs agréés – BNV-D.

<sup>6</sup> Règlement (UE) N° 485/2013 du 24 mai 2013 modifiant le règlement d'exécution (UE) N° 540/2011 en ce qui concerne les conditions d'approbation des substances actives clothianidine, thiaméthoxame et imidaclopride et interdisant l'utilisation et la vente de semences traitées avec des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances actives.

On note une forte augmentation des quantités vendues en 2014. Ceci pourrait en partie être expliqué par une évolution des utilisations en relation avec les restrictions d'utilisation<sup>7</sup> d'autres substances actives de la famille des néonicotinoïdes en vigueur depuis 2013. Il convient également de noter que les usages non professionnels du thiaclopride ont été retirés en 2015.

Il n'existe pas actuellement de source de données fiables sur les expositions domestiques aux néonicotinoïdes présents dans les produits phytopharmaceutiques. L'ANSES mène actuellement une enquête Pesti'home, qui vise à mieux connaître les utilisations domestiques des produits commercialisés destinés à éliminer les nuisibles dans la maison ainsi qu'à l'extérieur du domicile. Les résultats de cette enquête ne sont pas encore disponibles.

### 3.1.2. Substances biocides

Les produits biocides commercialisés en France doivent faire l'objet d'une déclaration à l'inventaire national SIMMBAD<sup>8</sup>, conformément aux articles R221-18 à R522-21 du Code de l'environnement. Cet inventaire comporte le nom des produits, ses usages, ainsi que la teneur en substances actives dans le produit. Par ailleurs, les metteurs sur le marché doivent déclarer chaque année les quantités de produits vendues dans cette même base.

Il y a cinq substances néonicotinoïdes autorisées dans des produits biocides en France, présents dans 277 produits biocides déclarés à l'inventaire SIMMBAD en 2015 : le thiaclopride, le thiaméthoxame, la clothianidine, l'imidaclopride et l'acétamipride. Le dinotéfurane a été approuvé en tant que substance active nouvelle en 2015 et une AMM pour un gel appât prêt à l'emploi destiné à la lutte contre les blattes a été octroyée en 2017.

Ces substances actives sont présentes seules ou en mélange avec d'autres substances, principalement adulticides (essentiellement des pyréthrianoïdes), ou larvicide (régulateurs de croissance). Le pipéronyl butoxyde est également utilisé en association avec les néonicotinoïdes dans un nombre important de produits.

La liste ci-dessous présente le détail des produits biocides inventoriés, en fonction des substances actives qu'ils contiennent.

Les tonnages de vente en 2015 sont renseignés pour 78 produits. Pour les autres produits déclarés, les tonnages ne sont pas renseignés<sup>9</sup>. L'absence de déclaration de quantité vendue signifie vraisemblablement que le produit n'est plus sur le marché. Le metteur sur le marché n'a pas effectué la déclaration annuelle de vente.

Sur la base des concentrations en substances actives dans les produits déclarés dans SIMMBAD ou indiquées sur les fiches de données de sécurité des produits, les quantités cumulées de substance actives mise sur le marché dans les produits biocides sont estimées à partir des tonnages de vente déclarés.

<sup>7</sup> Règlement (UE) N° 485/2013 du 24 mai 2013 modifiant le règlement d'exécution (UE) N° 540/2011 en ce qui concerne les conditions d'approbation des substances actives clothianidine, thiaméthoxame et imidaclopride et interdisant l'utilisation et la vente de semences traitées avec des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances actives.

<sup>8</sup> <https://www.simmbad.fr/servlet/accueilMinistere.html>

<sup>9</sup> L'absence de déclaration de quantité vendue signifie vraisemblablement que le produit n'est plus sur le marché. Le metteur sur le marché n'a pas effectué la déclaration annuelle de vente.

Ainsi les quantités estimées de substances actives vendues en 2015 sont les suivantes :

**Tableau 6 : Quantités de substances actives biocides vendues en 2015**

Substance active (SA)	Quantité de SA vendue en 2015 (kg) estimée à partir des déclarations de tonnage de vente des produits	Nombre de Produits	Commentaires sur les usages identifiés
Clothianidine	Non communicable*	2	Usage par des utilisateurs professionnels en pulvérisation ou badigeonnage sur les murs - des bâtiments d'élevage, - des bâtiments à usage collectif, professionnel, industriel, commercial et domestique Cible : mouches
Thiamétoxame	Non communicable*	2	Usage par des utilisateurs professionnels en pulvérisation ou badigeonnage sur les murs ou appât en granules dans les bâtiments d'élevage Cibles : mouches et coléoptères de litières
Imidaclopride	860	38	Environ 1/4 du tonnage : Usage par des utilisateurs professionnels en pulvérisation ou badigeonnage sur les murs des bâtiments d'élevage. Cibles : mouches Environ 3/4 du tonnage : usages par des utilisateurs professionnels et non professionnels, utilisés comme appâts contre les blattes ou les fourmis, « stickers » contre les mouches destinés à être collés sur les fenêtres
Acetamipride	988	34	Environ 2/3 du tonnage : Usage par des utilisateurs professionnels en pulvérisation ou badigeonnage sur les murs des bâtiments d'élevage. Les autres usages sont divers : appât contre les blattes ou les fourmis, les mouches. Stickers sur fenêtre Un usage identifié en traitement anti-termite
Thiaclopride	Non communicable*	2	Produits de traitement du bois

\* Les quantités de substances actives ne peuvent pas être communiquées en raison du respect des règles du secret statistique.

La plus grande quantité de substance active est utilisée dans les bâtiments d'élevage pour des applications sur les murs dans le cadre de lutte contre les mouches. Ce sont donc des expositions professionnelles uniquement, et le nombre de produits est limité (moins de 20 produits).

Un nombre important de produits (correspondant néanmoins à des quantités de substances actives plus limitées) est destiné à des utilisations par le grand public, sous forme d'appâts contre les blattes et les fourmis, ou encore sous forme d'adhésif à coller aux fenêtres pour lutter contre les mouches.

### 3.1.3. Médicaments vétérinaires

A ce jour, 48 autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été accordées à des médicaments vétérinaires contenant une substance néonicotinoïde :

- 16 AMM pour des médicaments contenant l'imidaclopride seul (correspondant à 4 produits commercialisés sous différents dosages)
- 12 AMM pour des médicaments contenant l'imidaclopride associé à la moxidectine (correspondant à 2 produits commercialisés sous différents dosages)
- 12 AMM pour des médicaments contenant l'imidaclopride associé à la perméthrine (correspondant à 3 produits commercialisés sous différents dosages)
- 1 AMM pour un médicament contenant le dinotéfurane associé au pyriproxifène
- 5 AMM pour des médicaments contenant le dinotéfurane associé à la perméthrine et au pyriproxifène (correspondant à 1 produit commercialisé sous différents dosages)
- 2 AMM pour des médicaments contenant le nitenpyrame (correspondant à 1 produit commercialisé sous différents dosages)

Tous ces médicaments sont destinés au traitement des animaux de compagnie (principalement chiens et chats mais également lapins et furets). La plupart d'entre eux se présentent sous forme de solutions pour spot-on. Seul le nitenpyrame est commercialisé sous forme de comprimés.

### 3.2. Effets sur la santé humaine des substances néonicotinoïdes phytopharmaceutiques et biocides

#### Rappel sur les méthodologies d'évaluation et sur le processus décisionnel

L'évaluation du danger pour la santé humaine des substances est basée sur des référentiels réglementaires qui intègrent des études conduites dans le respect de protocoles validés mais également sur les données de la littérature scientifique.

Dans les études conduites, sont suivis et mesurés de nombreux paramètres physiologiques, biochimiques et histologiques chez les animaux. Ils permettent d'étudier la relation dose-effet, le mécanisme d'action toxicologique, la réversibilité des effets, l'existence d'un seuil pour les effets indésirables, la spécificité d'espèce et la pertinence de l'extrapolation des effets observés à l'homme.

Une dose sans effet néfaste ou NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) est fixée pour chaque étude. La NOAEL est définie comme la dose la plus élevée d'une substance qui provoque de faibles effets chez des animaux soumis à expérimentation, comme par exemple une induction enzymatique réversible.

Sur la base des résultats de ces études, un classement toxicologique peut être établi dans le respect du référentiel réglementaire (Règlement (CE) n°1272/2008), et les valeurs toxicologiques de référence suivantes peuvent être fixées.

La dose journalière admissible (DJA) est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel par jour (OMS, 1997).

La dose de référence aiguë (ARfD) est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur ou l'Acceptable Operator Exposure Level (AOEL) est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

Les niveaux acceptables d'exposition ou Acceptable Exposure Level (AEL) sont les quantités maximales de substance active auxquelles un individu peut être exposé sans effet dangereux pour sa santé après une exposition court, moyen et long terme (AEL court, moyen et long terme respectivement).

En ce qui concerne les évaluations des risques pour la santé humaine, elles sont basées sur les dangers des substances et des produits ainsi que sur les expositions mesurées ou estimées. Elles portent sur les risques que l'utilisation peut entraîner pour l'applicateur lors de l'application, le travailleur agricole intervenant sur le végétal traité, toute personne passant à proximité lors de l'application et les résidents ainsi que les risques chroniques et aigus pour le consommateur.

Les Règlements (CE) No 1107/2009, (UE) No 546/2011 et (UE) No 528/2012 portant respectivement sur les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques et des produits biocides précisent les conditions d'approbation des substances et le processus décisionnel qui peut conduire à la délivrance d'une AMM.

L'autorisation de mise sur le marché repose sur une évaluation des risques, dans ce cadre les estimations ou les expositions mesurées en relation avec l'usage doivent être inférieures aux valeurs de référence toxicologiques fixées lors de l'approbation des substances actives.

L'ensemble des substances actives évaluées ci-dessous sont approuvées en Europe en tant que substance active phytopharmaceutique conformément au Règlement (CE) No 1107/2009 et/ou en tant que substance active biocide conformément au Règlement (UE) No 528/2012. Certaines d'entre elles font également l'objet d'une classification harmonisée (Règlement (CE) No 1272/2008).

Les données rapportées ci-dessous se basent essentiellement sur les évaluations européennes réalisées à l'occasion de l'examen des substances dans le cadre des réglementations relatives aux produits phytopharmaceutiques et/ou biocides, ainsi que sur l'évaluation de l'ECHA concernant la classification harmonisée des substances. Ces données ont été complétées par une recherche bibliographique ciblée sur les effets critiques pouvant conduire à un classement cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction.

L'évaluation du caractère « perturbateur endocrinien » est également basée sur le rapport de la Commission Européenne, *Commission staff working document impact assessment* (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218) qui a catégorisé les substances actives phytopharmaceutiques ou biocides au regard de leur potentiel perturbateur endocrinien selon quatre méthodologies ou « options » différentes. Dans cet avis, seules les options 2 et 3 sont prises en compte car ce sont celles qui font actuellement l'objet de discussions au niveau Européen. Selon l'option 2, il existe une catégorie pour les substances « perturbateur endocrinien », dans l'option 3, trois catégories sont retenues pour les substances « perturbateur endocrinien (catégorie I) », « perturbateur endocrinien suspecté (catégorie II) », « substance active sur le système endocrinien (catégorie III) »

#### Données recueillies dans le cadre de la toxicovigilance

En ce qui concerne les signalements relatifs à l'utilisation, les données sont issues des réseaux de vigilance en santé humaine, celles-ci ont été obtenues auprès de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole (réseau Phyt'attitude<sup>10</sup>) et du réseau des centres antipoisons et de toxicovigilance<sup>11</sup> (CAP-TV). Il faut noter que les signalements recueillis dans le cadre de la toxicovigilance sont relatifs à une utilisation de préparations composées des substances actives auxquelles sont ajoutées des co-formulants pouvant eux-mêmes posséder des caractères de toxicité. Les signalements sont principalement effectués dans un contexte d'urgence et portent alors sur des situations d'exposition aiguës, beaucoup plus rarement sur des situations d'expositions subaiguës ou chroniques.

Les cas d'exposition associés aux produits et substances référencés dans la Base Nationale des Produits et Compositions des CAP-TV contenant une substance néonicotinoïde (acétamipride, clothianidine, dinotéfurane, imidaclopride, thiaclopride, thiaméthoxam), quel que soit leur statut réglementaire : phytopharmaceutique, médicament vétérinaire ou biocide, ayant fait l'objet d'un appel aux CAP entre le 01/01/2010 et le 31/12/2015 ont été extraits du SICAP<sup>12</sup>.

<sup>10</sup> Le réseau Phyt'Attitude, créé en 1991 par la MSA est composé de médecins du travail, de conseillers en prévention et d'experts toxicologues qui recensent, analysent et valident les informations sur les incidents survenus lors de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques. Phyt'attitude fonctionne sur le principe de la déclaration volontaire d'évènements indésirables par les utilisateurs de ces produits, par conséquent les signalements ne sont pas exhaustifs ni représentatifs de l'ensemble du monde agricole ; par ailleurs les polyexpositions auxquelles sont soumis ces professionnels (multiples préparations phytopharmaceutiques, produits biocides, gaz d'échappement, peintures, solvants,...) constituent une limite à l'interprétation des données et notamment leur extrapolation à une substance active donnée. En dépit de ces limites, l'intérêt de ce réseau réside dans la fourniture d'informations précises, fondées sur les remontées de terrain et combinant à la fois des données médicales, techniques et contextuelles.

<sup>11</sup> La toxicovigilance repose sur les 9 CAP-TV implantés dans les CHU et sur les 2 dispositifs de toxicovigilance des Antilles et de la Réunion. La très large majorité des cas connus de la toxicovigilance l'est à l'occasion d'une demande d'avis spécialisé auprès d'un CAP de la part du public ou d'un professionnel de santé en quête d'un avis ou d'un diagnostic différentiel pour son patient. Chaque situation d'exposition humaine est colligée dans un dossier médical ouvert dans le système d'information national (SICAP). Cependant ces données ne sont ni exhaustives ni représentatives car les CAP sont consultés principalement dans des situations d'exposition aiguës, dans un contexte d'urgence et beaucoup plus rarement dans des situations d'expositions subaiguës ou chroniques. Par ailleurs, en raison de la mission première des CAP de prise en charge médicale, les circonstances de survenue des événements indésirables dans un contexte d'exposition professionnelle sont moins détaillées que celles provenant du réseau Phyt'attitude. En revanche, les différentes demandes reçues par les CAP peuvent émaner de particuliers, de professionnels de santé, de collectivités, d'employeurs, ... ce qui permet de recueillir des données sur les expositions de populations autres que professionnelles.

<sup>12</sup> Chacun des neuf CAP enregistre les appels des particuliers ou des professionnels de santé qu'il prend en charge dans le système d'information commun des CAP (SICAP), constitué de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI), et de la base nationale des produits et compositions (BPNC), où sont référencés les noms, et le cas échéant la composition, de tous les agents (plantes, animaux, champignons, produits chimiques, médicaments...) associés à ces cas.

Au total, 167 agents correspondant à 206 compositions ont été identifiés dans la BNPC. Seuls les cas symptomatiques d'imputabilité non nulle, de circonstance accidentelle et d'exposition aiguë ont été inclus. Les cas d'exposition sans symptôme et les cas d'exposition symptomatique d'imputabilité nulle ont été exclus. En raison de co-exposition multiples, les cas d'expositions volontaires et les cas d'exposition chronique ont été exclus également.

Les cas de circonstance ou de type d'exposition non renseignés ont été recodés lorsque les commentaires du dossier SICAP le permettaient. Les dossiers complets des cas hospitalisés et/ou des cas codés de gravité modérée ou forte ont été relus afin d'en valider la gravité et l'imputabilité.

Au total, 361 cas symptomatiques d'imputabilité non nulle ont été extraits du SICAP. Après exclusion d'un doublon, de 29 cas volontaires, et de 8 cas chroniques (dont 1 cas volontaire), la population d'étude était constituée de 324 cas. Chacun de ces cas avaient été exposé à une seule des 7 substances néonicotinoïdes.

Ils avaient été exposés à un seul agent pour 85% (275/324) d'entre eux, et à plusieurs agents (néonicotinoïde et autre catégorie de produit phytopharmaceutique ou un autre type de produit) pour les 14,5% (47/324) restants. En raison de ces co-expositions, les 47 cas ont été exclus de l'étude.

Pour chaque substance néonicotinoïde, l'analyse a porté sur les cas accidentels aigus, en distinguant les cas pour lesquels la circonstance d'exposition accidentelle survenait hors du cadre professionnel (« non professionnels ») des cas survenus après exposition accidentelle dans le cadre professionnel, et en ne considérant que les cas exposés à un seul produit commercial contenant un néonicotinoïde seul ou associé à une ou plusieurs autres substances actives. Au final, 275 cas ont été inclus dans l'étude, répartis par substance comme indiqué dans le tableau I.

**Tableau 7: Répartition des cas par substance néonicotinoïde. Source SICAP, France, 2010-2015.**

<b>Cas symptomatiques de circonstance accidentelle, d'exposition aiguë et d'imputabilité non nulle, exposés à un seul agent</b>	
	<b>N</b>
<b>acétamipride</b>	112
<b>imidaclopride</b>	104
<b>thiamethoxame</b>	31
<b>thiaclopride</b>	19
<b>dinotefurane</b>	7
<b>clothianidine</b>	2
<b>Total</b>	275

Les circonstances et symptômes observés sont présentés ci-après dans les rubriques relatives à chaque substance.

#### Données issues des études épidémiologiques observationnelles

Deux revues des études épidémiologiques observationnelles relatives aux effets des pesticides sur la santé humaine ont été consultées : l'expertise collective Inserm (Inserm 2013) et le rapport EFSA (Ntzani et al. 2013). Ces revues ne comportaient aucun élément relatif spécifiquement aux produits à base de néonicotinoïdes.

Une revue de la littérature a été publiée récemment par Cimino *et al.* (2017). Elle porte sur 4 études relatives à des situations d'exposition aiguë, et 4 études épidémiologiques de type cas-témoins étudiant les liens entre exposition chronique à des produits à base de néonicotinoïdes et événements de santé (diverses malformations congénitales, des troubles du spectre autistique, et des symptômes affectant le système nerveux).

Les études relatives à des situations d'exposition aiguë analysées dans cette revue portant principalement sur des expositions à l'imidaclopride, les principaux résultats sont présentés dans la section consacrée à cette substance.

Les études relatives à des situations d'exposition chronique analysées dans cette revue rapportent des expositions à l'ensemble des substances actives de la famille des néonicotinoïdes, à l'imidaclopride ou au thiaméthoxame spécifiquement, ou encore à l'acétamipride. Les résultats suggèrent une association entre l'exposition chronique aux néonicotinoïdes et des atteintes neurologiques ou neurodéveloppementales.

Cependant, les auteurs des articles originaux comme les auteurs de la revue font état des limites méthodologiques inhérentes à chacune de ces études. Ils estiment que des études épidémiologiques supplémentaires sur les effets des expositions chroniques aux néonicotinoïdes chez l'homme sont nécessaires pour conclure à un lien entre l'exposition chronique aux néonicotinoïdes et les atteintes observées.

### 3.2.1. Acétamipride

L'acétamipride a été approuvée en Europe en tant que substance active phytopharmaceutique en 2005. La procédure relative au renouvellement de son approbation est actuellement en cours. Dans ce cadre les conclusions de l'EFSA<sup>13</sup> (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments), qui intègrent également les données de la littérature scientifique, ont été publiées au mois de novembre 2016.

L'acétamipride est également une substance active biocide en cours d'évaluation. L'évaluation sera finalisée dans le courant de l'année 2017.

Par ailleurs, l'acétamipride fait l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (Règlement (CE) N°1272/2008).

Les données ci-dessous reflètent les conclusions de l'évaluation menée par l'EFSA sur la substance active phytopharmaceutique, auxquelles s'ajoutent des données de la littérature scientifique et de la toxicovigilance.

#### 3.2.1.1. Données de toxicologie animale

##### Toxicité aiguë

L'acétamipride possède une toxicité aiguë par voie orale. Il est actuellement classé *Nocif en cas d'ingestion* (H302). Cependant, l'EFSA, dans les dernières conclusions publiées en novembre 2016, propose de le classer comme *Toxique en cas d'ingestion* (H301). L'acétamipride n'induit pas d'irritation cutanée, ni oculaire et ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée.

##### Toxicité subchronique

Les effets de l'acétamipride ont été évalués dans des études par administration orale répétée (90 jours) chez le rat, la souris et le chien ainsi que dans une étude pendant 1 an chez le chien. Le principal effet observé chez toutes les espèces testées est la diminution significative du poids corporel comparativement aux animaux témoins.

Chez le rat et la souris, il est également observé des effets sur le foie (hypertrophie centrolobulaire) indiquant un hyperfonctionnement hépatique considéré traitement-dépendant.

Sur la base des effets hépatiques, la dose sans effet néfaste observé (NOAEL) orale a été fixée à 200 ppm chez le rat (soit 12,4 mg/kg pc/j chez les rats mâles et 14,6 mg/kg pc/j chez les rats femelles) et à 800 ppm chez la souris (soit 106,1 mg/kg pc/j).

Chez le chien, une NOAEL court-terme générale de 13 mg/kg pc/j a été fixée sur la base de la diminution du gain de poids corporel pour un niveau d'exposition à 800 ppm dans l'étude de 90 jours et 1500 ppm dans l'étude d'1 an.

Les effets de l'acétamipride administrée par voie cutanée ont été évalués dans une étude par administration répétée chez le lapin pendant 21 jours. Aucune toxicité systémique ou locale, irritation cutanée ou lésion histomorphologique n'a été observée dans l'ensemble des tissus examinés chez les deux sexes jusqu'à la dose maximale testée de 1000 mg/kg pc/j.

Les effets rapportés dans les études de toxicité subchronique ne conduisent pas à proposer de classement.

##### Génotoxicité

Concernant la génotoxicité, des effets clastogènes ont été observés *in vitro*. Cependant, l'ensemble des essais *in vivo* ne montrent pas d'effet clastogène. Les effets rapportés dans les études de génotoxicité ne conduisent pas à proposer de classement « génotoxique ».

<sup>13</sup> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4610/epdf>

### Toxicité chronique et cancérogénicité

La toxicité chronique et le potentiel cancérogène de l'acétamipride par voie orale ont été évalués dans une étude par administration orale répétée pendant deux ans chez le rat et dans une étude pendant 18 mois chez la souris.

Chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes de la glande mammaire est observée aux deux plus hautes doses administrées (400 et 1000 ppm) ainsi qu'une augmentation significative de l'hyperplasie de la glande mammaire chez la femelle à forte dose. Un continuum est observé entre l'hyperplasie et l'augmentation des adénocarcinomes permettant de conclure à des effets traitement reliés.

Après administration chronique, l'organe cible majeur est le foie (hypertrophie hépatocellulaire).

La dose sans effet néfaste observée (NOAEL) systémique pour la toxicité chronique chez le rat suite à l'administration de l'acétamipride a donc été établie, dans cette étude, à 160 ppm soit 7,1 mg/kg pc/j, basée sur la diminution du gain de poids corporel et sur les changements histopathologiques du foie observés chez les mâles et les femelles.

La dose sans effet néfaste observée (NOAEL) pour les effets cancérogènes est fixée à la même dose, soit à 160 ppm correspondant à 7,1 mg/kg pc/j, basée sur l'incidence accrue d'adénocarcinomes de la glande mammaire aux deux doses élevées.

Sur la base de ces effets, l'EFSA, dans ses conclusions publiées en novembre 2016, propose de classer l'acétamipride : *Cancérogénicité, catégorie 2 - H351 Susceptible de provoquer le cancer* (substance suspectée d'être cancérogène pour l'Homme).

Chez la souris, l'acétamipride n'a pas montré d'effet cancérogène. L'administration chronique d'acétamipride a entraîné des effets sur le foie (augmentation de l'hypertrophie), le cortex surrénalien (dépôts de protéines insolubles dans les tissus: amyloïdose) et la rate (augmentation du poids de l'organe). Sur la base de ces effets, la dose sans effet néfaste observée (NOAEL) systémique est fixée, dans cette étude, à 130 ppm soit 20,3 mg/kg pc/j.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude portant sur 2 générations chez le rat, aucun effet sur les paramètres de la reproduction et de fertilité n'a été observé. Cependant, ont été observées une toxicité maternelle (génération F0, diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire) et une toxicité sur les petits (de première – F1 – et deuxième – F2 – génération) se traduisant par la diminution du nombre de petits F2 vivants à J14 et J21 ainsi que par un retard de croissance chez les F1 et les F2. Sur la base de ces effets, les doses sans effet néfaste observé spécifiques de la toxicité maternelle (NOAEL maternelle) et de la toxicité sur les petits (NOAEL descendance) sont fixées à 17,9 mg/kg pc/j.

La toxicité sur le développement embryofœtal a été étudiée chez le rat et le lapin. Chez le rat, l'acétamipride a entraîné une diminution de poids corporel, de la consommation alimentaire et une augmentation du poids du foie des femelles gestantes (NOAEL maternelle fixée à 16 mg/kg) et une augmentation de l'incidence d'une 13<sup>ème</sup> côte raccourcie parmi leur progéniture (NOEL développement = 16 mg/kg pc/j). Chez le lapin, l'acétamipride a entraîné une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les femelles gestantes (NOAEL maternelle = 15 mg/kg pc/j) et n'a eu aucun effet néfaste sur le développement de la progéniture (NOAEL développement = 30 mg/kg pc/j).

Les effets rapportés dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement ne conduisent pas à proposer de classement.

### Neurotoxicité

En 2014, l'EFSA a publié un avis scientifique sur le potentiel de neurotoxicité développementale de l'acétamipride et de l'imidaclopride dans lequel le comité d'expert du PPR panel (groupe scientifique des produits phytopharmaceutiques et de leurs résidus) conclut, sur la base de l'ensemble des données disponibles, que l'acétamipride montre quelques indications d'un potentiel de neurotoxicité développementale (affection du développement neuronal et de son fonctionnement). Cependant, des limites à ces conclusions ont été identifiées en raison d'incertitudes sur les conditions de survenus des effets, se pose en particulier la question de savoir si les effets neurotoxiques observés chez la progéniture apparaissent à des doses inférieures à celles provoquant une toxicité maternelle. Des études supplémentaires avaient été jugées nécessaires afin de mieux évaluer le potentiel neurotoxique pour le développement de l'acétamipride.

Toutefois, dans l'étude de neurotoxicité pour le développement par voie orale chez rat, une NOAEL de 2,5 mg/kg pc/j a été fixée sur la base de la diminution de l'amplitude de réponse à un stimulus auditif observée à 10 mg/kg pc/j, cela avait conduit à proposer de nouvelles valeurs toxicologiques de références

(VTRs). Ces valeurs ont été confirmées dans l'évaluation la plus récente de l'EFSA (novembre 2016 - voir ci-après, rubrique « valeurs toxicologiques de référence »)

#### Perturbation endocrinienne

L'acétamipride n'est pas catégorisé comme perturbateur endocrinien selon les options 2 et 3 du rapport de la Commission Européenne, *Commission staff working document impact assessment* (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218).

#### Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Les valeurs toxicologiques de références actuellement approuvées par la Commission Européenne sont DJA = 0.07 mg/kg/j., ARfD = 0.1 mg/kg et AOEL = 0.07 mg/kg/j. Cependant, dans l'évaluation publiée en novembre 2016, l'EFSA propose d'abaisser les VTR sur la base des effets neurotoxiques observés dans une étude de neurotoxicité pour le développement.

Ainsi, les valeurs proposées sont : DJA = AOEL = 0.025 mg/kg/j. et ARfD = 0.025 mg/kg.

#### Classification

Le classement harmonisé actuel de l'acétamipride pour la santé humaine est :

*Toxicité aiguë par voie orale, catégorie 4 - H302 Nocif en cas d'ingestion*

En 2016, l'EFSA propose d'ajouter le classement suivant :

*Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 H301 - Toxique en cas d'ingestion.*

*Cancérogénicité, catégorie 2 H351- Susceptible de provoquer le cancer*

### **3.2.1.2. Données recueillies dans le cadre de la toxicovigilance**

#### **3.2.1.2.1. Signalements de toxicovigilance au réseau Phyt'attitude de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole**

Sur la période 1999-2016, la CCMSA n'a reçu aucun signalement d'événements indésirables survenant lors de manipulation ou contact avec une préparation à base d'acétamipride.

#### **3.2.1.2.2. Données du réseau des centres antipoisons**

Parmi les 112 cas d'exposition accidentelle à l'acétamipride, 105 (93,7%) étaient survenus hors d'un cadre professionnel et 7 dans le cadre professionnel (6,3%).

#### **Cas accidentels non professionnels**

Les circonstances de survenue des 105 cas d'accidents non professionnels correspondaient d'une part à des accidents de jardinage ou de bricolage/ménage (44 cas) ou à d'autres causes accidentelles (35 cas), et d'autre part à un défaut de perception du risque<sup>14</sup> par des enfants de moins de 5 ans ou des personnes présentant des troubles cognitifs (26 cas).

L'âge des cas était renseigné pour 103 cas sur 105 (98,1%). Il variait de 11 mois à 87 ans.

Le sexe ratio était égal à 0,72 (44 hommes et 61 femmes).

Les personnes avaient été exposées majoritairement par une seule voie (90/105, 85,7%) : 36 cas avaient été exposés par voie orale (34,3%), 24 cas par voie cutanée (22,9%), 22 cas par voie respiratoire (21%) et 8 cas par voie oculaire (7,6%). Les 15 cas (14,3%) restants avaient été exposés par plusieurs voies (cutanée et/ou orale et/ou respiratoire et/ou oculaire).

Les symptômes observés étaient essentiellement hépato-digestifs (49,5% des cas, tableau II), le plus fréquemment à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales ou irritation oro-pharyngée. Pour 28,6% des cas, des signes cutanés à type d'irritation, d'érythème ou de prurit, étaient présents. Enfin, des signes neurologiques ou neuro-musculaires ont été rapportés dans 24,8% des cas, parmi lesquels 9 cas ont déclaré des céphalées, qui peuvent être en lien avec un syndrome nicotinique. Sept cas ont également rapporté des paresthésies. Dans 2 cas, un pyréthrianoïde était associé au néonicotinoïde dans le produit utilisé et pouvait expliquer la survenue des paresthésies. Pour un 3<sup>ème</sup> cas (homme de 76 ans ayant ressenti des paresthésies au niveau des membres supérieurs d'évolution favorable 2 heures après avoir appliqué un insecticide à base d'acétamipride sur ses vignes), le produit ne contenait pas d'autre substance active. L'imputabilité entre la survenue des paresthésies et l'exposition à l'acétamipride seul est douteuse. Enfin, l'imputabilité était douteuse pour les 4 cas restants.

<sup>14</sup> exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant, dément, autiste ou patient ayant un autre trouble neuropsychiatrique...)

Tableau 8 : Répartition par classe de symptômes des cas ayant présenté au moins un symptôme de la classe de symptôme (N=105 cas)

Classe de symptôme	Cas ayant présenté au moins un symptôme de la classe	
	Nombre de cas*	Pourcentage de cas*
Symptômes hépato-digestifs	52	49,5
Symptômes cutanés	30	28,6
Symptômes neurologiques et neuro-musculaires	26	24,8
Symptômes oculaires	15	14,3
Symptômes ORL	7	6,7
Signes généraux	5	4,8
Symptômes respiratoires	5	4,8
Symptômes psychiques	2	1,9
Signes cardio-vasculaires	1	0,9

\* Un cas pouvant présenter plusieurs symptômes de différentes classes, la somme des nombres de cas et des pourcentages de cas est respectivement supérieure à 105 cas et à 100%.

Parmi les 105 cas, 1 cas (1,0%) était de gravité modérée. Il s'agissait d'une femme de 35 ans, sans antécédent, qui a présenté des manifestations cutanées à type d'érythème bulleux évoluant vers des croûtes environ 3 jours après la pulvérisation d'un insecticide contre des pucerons sur un rosier. La patiente a été hospitalisée pendant 7 jours. Une toxidermie lichénoïde a été diagnostiquée au bilan anatomopathologique. L'imputabilité était douteuse. Aucun cas accidentel de gravité forte, ni d'évolution mortelle, n'a été rapporté. L'évolution clinique s'était faite vers la guérison pour 34 cas (32,4%). L'évolution était inconnue et/ou le suivi avait été jugé inutile au vu des caractéristiques du cas pour les 71 cas restants (67,6%).

### Cas accidentels professionnels

Sept personnes, 5 hommes et 2 femmes, âgés de 22 à 40 ans (2 âges non renseignés), avaient été exposés à un seul agent à base d'acétamipride.

Les symptômes présentés étaient de gravité faible pour 6 cas. Trois cas ont présenté des symptômes irritatifs cutanés et/ou respiratoires après application du produit ; l'évolution s'est faite vers la guérison pour 2 cas et était inconnue pour le dernier. Un 4<sup>e</sup> cas a présenté une douleur oculaire après projection ; le suivi n'a pas été jugé utile au vu de la bénignité de l'exposition. Un 5<sup>e</sup> cas s'est plaint d'asthénie et de céphalées 5 heures après avoir travaillé durant 6 heures dans un champ alors que le produit insecticide y était également appliqué de façon concomitante ; l'imputabilité est cotée possible. Enfin, le 6<sup>e</sup> cas a présenté des douleurs abdominales d'imputabilité douteuse après avoir manipulé un gel anti-blatte et porté ses mains contaminées à la bouche.

Dans le 7<sup>e</sup> cas, une femme, aide à domicile, aux antécédents d'asthme, a présenté un bronchospasme alors qu'elle balayait de la poudre insecticide à base de néonicotinoïde (acétamipride) et de pyréthrianoïde de synthèse (lambda-cyhalothrine) chez son employeur. La toux et la dyspnée ont régressé après la prise de  $\beta$ 2 mimétiques. La patiente a consulté son pneumologue le lendemain qui lui a prescrit une corticothérapie. Les symptômes ont régressé. La responsabilité de l'acétamipride dans la survenue de la symptomatologie est douteuse en raison de l'absence d'enquête étiologique.

Il est estimé que les éléments rapportés témoignent pour l'essentiel qu'en l'absence de respect des conditions d'emploi actuelles, l'utilisation des préparations peut induire des effets néfastes sur la santé humaine et donc de l'importance du respect de ces conditions d'emploi mais ne nécessitent pas l'ajout de recommandations spécifiques supplémentaires à celles indiquées dans la rubrique « Conditions d'emploi » figurant dans les AMM

### 3.2.2. Clothianidine

La clothianidine a été approuvée en Europe en tant que substance active phytopharmaceutique en 2005, la procédure de renouvellement d'approbation est actuellement en cours. Elle a également été approuvée en tant que substance active biocide en 2015. Elle fait l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (Règlement (CE) N° 1272/2008).

Les données ci-dessous s'appuient sur les conclusions des évaluations européennes relatives aux substances phytopharmaceutiques et biocides ainsi qu'une recherche ciblée dans la littérature scientifique sur les critères de cancérogénicité, mutagénicité et reprotoxicité, incluant la neurotoxicité développementale.

### 3.2.2.1. Données de toxicologie animale

#### Toxicité aiguë

La clothianidine est classée *Nocif en cas d'ingestion* (H302). La clothianidine n'induit pas d'irritation cutanée, ni oculaire et ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée.

#### Toxicité subchronique

Les effets de la clothianidine ont été évalués dans des études par administration orale répétée de 90 jours chez le rat, la souris et le chien. La clothianidine a entraîné pour toutes les espèces testées, une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire. Elle a également causé une diminution du nombre de globules blancs et d'érythrocytes pour des doses induisant une diminution du poids corporel chez les rongeurs, et dans une moindre mesure, chez les chiens. Une légère induction des enzymes hépatiques a été rapportée chez le rat et des effets sur le tube digestifs ont été observés chez le chien.

Dans l'étude conduite pendant 90 jours chez le rat, la dose sans effet néfaste a été établie à 500 ppm (27,9 mg/kg pc/j).

Dans l'étude conduite pendant 90 jours chez la souris, la dose sans effet néfaste orale a été établie à 100 ppm (16 mg/kg pc/j) sur la base de la mortalité, des modifications chimiques et cliniques (augmentation de l'aspartate aminotransférase, du phosphore inorganique et diminution des protéines plasmatiques) et de la diminution du poids des reins et à 500 ppm (82 mg/kg pc/j), sur la base d'une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire à 1000 ppm (160 mg/kg pc/j).

Sur la base de l'étude par administration orale répétée pendant 28 jours chez la souris, la dose sans effet néfaste avait été établie à 100 ppm (16 mg/kg pc/j) lors de l'évaluation européenne dans le cadre de la réglementation phytopharmaceutique, alors qu'elle a été établie à 1000 ppm (160 mg/kg pc/j) lors de l'évaluation européenne dans le cadre de la réglementation biocide. Cette différence résulte d'une différence d'interprétation de la mortalité observée lors d'expositions à la dose de 500 ppm. Dans le cadre de l'évaluation européenne « biocide » réalisée en 2014 elle a été considérée comme une modulation pharmacologique liée à une interaction entre l'éther utilisé dans l'anesthésie et la clothianidine sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine plutôt que comme un effet toxique. En effet, aucune mortalité n'a été notée dans les études chroniques dans lesquelles un autre anesthésique était utilisé. L'interprétation comme effet toxique en tant que tel avait au contraire été retenue lors de l'évaluation dans le cadre de la réglementation phytopharmaceutique réalisée antérieurement en 2005.

Dans l'étude d'un an chez le chien, la dose sans effet néfaste est établie à 1500 ppm soit 36.3 mg/kg pc/j sur la base d'une diminution des globules rouges, des lymphocytes et des neutrophiles.

Dans une étude de 4 semaines par voie cutanée chez le rat, un léger effet sur le poids corporel des mâles a été rapporté. La NOAEL a été fixée à 300 mg/kg pc/j. Aucun effet local n'a été observé.

Les effets rapportés dans les études de toxicité subchronique ne conduisent pas à proposer de classement.

#### Génotoxicité

Concernant la génotoxicité, des effets clastogènes ont été observés *in vitro*. Cependant, l'ensemble des essais *in vivo* ne montrent pas d'effet clastogène. La clothianidine n'est donc pas classée comme génotoxique.

#### Toxicité chronique et cancérogénicité

La toxicité chronique et la cancérogénicité de la clothianidine par voie orale ont été évaluées dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de 18 mois chez la souris. Des effets liés à une exposition chronique ont été observés sur les reins (minéralisation, hyperplasie), le foie (foyers éosinophiles), l'estomac glandulaire (érosion, hémorragie, œdème) et les ovaires (hyperplasie des cellules interstitielles) chez le rat et sur le rein (diminution du poids), le foie (hypertrophie hépatocellulaire), le cœur (dégénérescence myocardique) et l'utérus (hyperplasie fibromusculaire) chez la souris. Des changements comportementaux ont également été détectés chez la souris. La dose sans effet néfaste a été établie à 150 ppm soit 9,7 mg/kg pc/j chez le rat et 300 ppm soit 47 mg/kg chez la souris.

Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence dans les études chroniques menées chez le rat et la souris. Les doses sans effet néfaste sont établies à 157 mg/kg pc/j chez le rat et 251.9 mg/kg pc/j chez la souris, correspondant aux plus fortes doses testées.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

La toxicité sur la reproduction a été évaluée dans une étude deux générations chez le rat. La clothianidine a entraîné une réduction du gain de poids corporel durant la période de pré-accouplement, la gestation et la lactation ainsi que la réduction du poids du thymus dans les générations parentales. De plus, une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une légère augmentation de l'incidence du détachement de la tête des spermatozoïdes ont été observées. Concernant la toxicité pour le développement, un retard de l'ouverture vaginale et de la séparation prépuçiale a été observé à une dose maternotoxique. La dose sans effet néfaste pour la descendance et la dose sans effet néfaste parentale sont fixées à 10 mg/kg pc/j. La dose sans effet pour la reproduction est de 32.7 mg/kg pc/j.

La toxicité sur le développement embryofœtal a été étudiée chez le rat et le lapin. Chez le rat, la toxicité fœtale et pour le développement (résorptions précoces et tardives ainsi que quelques anomalies fœtales) apparaît à des doses maternotoxiques induisant une augmentation de la mortalité et des signes cliniques. Chez le lapin, une augmentation de l'incidence des avortements, des parturitions prématurées et des variations viscérales et ossification réduite ainsi qu'une augmentation de l'incidence des malformations rénales, de la fusion de vertèbres caudales et de l'absence de phalanges ont été détectées à des doses clairement maternotoxiques.

Dans les deux espèces, les effets sur le développement embryofœtal étant observés à des doses toxiques pour les mères, la substance n'est pas classée pour la toxicité du développement. Dans ces deux études, les NOAEL maternelles ont été fixées à 10 mg/kg. La dose sans effet néfaste fœtale pour le développement a été établie à 40 mg/kg pc/j et 25 mg/kg pc/j chez le rat et le lapin respectivement.

### Neurotoxicité

La clothianidine provoque des troubles neurologiques dès le jour de l'administration, qui disparaissent 24 heures après l'administration dans l'étude de toxicité aiguë. Sur la base d'une diminution de l'éveil et de l'activité motrice, la dose sans effet néfaste de cette étude a été établie à 60 mg/kg pc/j chez les mâles et 100 mg/kg pc/j chez les femelles.

Lors de l'étude subchronique de 90 jours, aucun effet sur le comportement n'a été détecté à la dose maximale testée. La dose sans effet néfaste de neurotoxicité a été établie à 177 mg/kg pc/j.

Dans une étude de neurotoxicité du développement chez le rat, une modification très légère et transitoire de l'accoutumance acoustique a été observée chez la descendance. Une légère augmentation de l'épaisseur transversale du cerveau et de l'hippocampe a été détectée au niveau histomorphométrique sans corrélation microscopique, à une dose maternotoxique entraînant un retard de développement. La pertinence de ces effets est donc incertaine. Une dose sans effet néfaste pour la neurotoxicité développementale a été fixée à 43 mg/kg pc/j sur la base de ces effets.

### Perturbation endocrinienne

La clothianidine n'est pas catégorisée selon l'option 2 et est catégorisée comme « perturbateur endocrinien suspecté » selon l'option 3 du rapport de la Commission Européenne, *Commission staff working document impact assessment* (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218).

### Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne phytopharmaceutique en 2005 sont les suivantes : DJA = 0.097 mg/kg/j., ARfD = 0.10 mg/kg et AOEL = 0.10 mg/kg/j. La DJA a été fixée sur la base d'une étude chronique chez le rat et l'ARfD et l'AOEL sur la base des études de toxicité du développement chez le rat et le lapin en prenant en compte les NOAEL maternelles.

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne biocide en 2014 sont les suivantes : DJA = 0.10 mg/kg/j., ARfD = 0.25 mg/kg., AEL<sub>court terme</sub> = 0.25 mg/kg/j., AEL<sub>moyen terme</sub> = 0.2 mg/kg/j. et AEL<sub>long terme</sub> = 0.10 mg/kg/j. La DJA a été fixée sur la base d'une étude chronique chez le rat supportée par l'étude sur 2 générations chez le rat. L'ARfD et l'AEL court terme ont été fixées sur la base d'une étude pharmacologique chez la souris. L'AEL moyen terme a été fixée sur la base de l'étude 90 jours chez le chien. L'AEL long terme a été fixée sur la base d'une étude chronique chez le rat supportée par l'étude de 2 générations chez le rat.

On note que les ARfD définies lors de l'évaluation phytopharmaceutique et lors de l'évaluation biocide sont différentes car les études sur la base desquelles elles sont établies sont différentes. La réévaluation en cours au niveau européen de la substance active clothianidine en tant que substance active phytopharmaceutique pourrait conduire à une harmonisation de ces valeurs.

### Classification

Le classement harmonisé de la clothianidine pour la santé humaine est le suivant :

*Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 H302 Nocif en cas d'ingestion*

### 3.2.2.2. Données recueillies dans le cadre de la toxicovigilance

#### 3.2.2.2.1. Signalements de toxicovigilance au réseau Phyt'attitude de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole

Sur la période 1997-2016, la CCMSA a reçu 7 signalements d'événements indésirables survenus lors de manipulation ou contact avec une préparation à base de clothianidine, toutes imputabilités confondues. Six de ces 7 signalements comportaient des troubles-symptômes dont l'imputabilité à l'exposition à la spécialité commerciale contenant de la clothianidine était douteuse et aucun signalement ne comportait des troubles-symptômes d'imputabilité exclue.

Un seul dossier comportait des troubles-symptômes d'imputabilité vraisemblable. Il s'agit d'un salarié travaillant au conditionnement et stockage de semences traitées dans une coopérative qui présentait un eczéma rythmé par le travail. Il était par ailleurs régulièrement exposé à 5 autres préparations commerciales, dont certaines sont classées pour la sensibilisation (carbamate insecticide, fongicides, autres néonicotinoïdes); en l'absence de tests dermatologiques, il n'est pas possible de conclure à la responsabilité d'une préparation phytopharmaceutique en particulier dans le développement de cette sensibilisation.

#### 3.2.2.2.2. Données du réseau des centres antipoisons

Un seul cas d'exposition à un produit biocide est retrouvé. Il s'agit d'un accident de la vie courante qui concerne une femme de 53 ans ayant manipulé un appât pour les mouches sous forme de dérouleur ; elle a ressenti un goût amer accompagné d'une hypersalivation après avoir porté ses doigts à la bouche ; des vertiges sont apparus secondairement ; la liaison exposition/tableau clinique a été jugée douteuse.

Il est estimé que les éléments rapportés témoignent pour l'essentiel qu'en l'absence de respect des conditions d'emploi actuelles, l'utilisation des préparations peut induire des effets néfastes sur la santé humaine et donc de l'importance du respect de ces conditions d'emploi mais ne nécessitent pas l'ajout de recommandations spécifiques supplémentaires à celles indiquées dans la rubrique « Conditions d'emploi » figurant dans les AMM.

### 3.2.3. Thiaméthoxame

Le thiaméthoxame a été approuvé en Europe en tant que substance active phytopharmaceutique en 2007, la procédure de renouvellement d'approbation est actuellement en cours. Le thiaméthoxame est approuvé en tant que substance active biocide depuis 2010 pour les produits de traitement du bois et depuis 2015 pour les produits insecticides. Il fait également l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (Règlement (CE) N° 1272/2008).

Les données ci-dessous reflètent les conclusions de l'évaluation européenne en tant que substance phytopharmaceutique et biocide, elles prennent en compte les données de la littérature scientifique.

#### 3.2.3.1. Données de toxicologie animale

##### Toxicité aiguë

Le thiaméthoxame est classé *Nocif par voie orale (H302)*. Chez le rongeur, la mortalité survient rapidement et est accompagnée de signes cliniques tels qu'une ptose, une diminution des mouvements spontanés et des spasmes toniques chez le rat, des convulsions cloniques, une diminution des mouvements spontanés, et une position ventrale chez la souris.

Le thiaméthoxame n'induit pas d'irritation cutanée, ni oculaire et ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée.

##### Toxicité subchronique

Les principaux organes cibles identifiés dans les études de toxicité subchroniques sont le foie et le système hématopoïétique chez les trois espèces étudiées (rat, souris et chien), les reins chez le rat selon un mécanisme considéré comme non-pertinent pour l'Homme et le chien et les testicules chez le chien.

Chez le rat, dans une étude d'administration orale répétée pendant 90 jours, l'administration à partir de 250 ppm induit une néphropathie et une infiltration lymphocytaire des reins chez les mâles. Ces effets sur les tubules rénaux résultent d'une accumulation de l' $\alpha$ -2-microglobuline, protéine spécifique du rat mâle. Une diminution du gain de poids corporel ainsi qu'une stéatose des surrénales sont notées à partir de 1250 ppm. A la plus forte dose, une hypertrophie hépatocellulaire et une pigmentation des cellules de Kupffer est observée chez les femelles ainsi qu'une augmentation du poids de la rate et de l'hématopoïèse extra médullaire chez les mâles.

Chez la souris, l'administration orale répétée de thiaméthoxame pendant 90 jours entraîne une pathologie hépatique caractérisée par une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire, une nécrose d'hépatocytes isolés, une infiltration lymphocytaire et une pigmentation des cellules de Kupffer à

partir de 100 ppm et 1250 ppm chez les mâles et les femelles respectivement. Aux deux plus fortes doses, une diminution du poids des ovaires et une atrophie de ceux-ci sont notées. Enfin, une légère anémie est constatée à la plus forte dose chez les mâles.

Chez le chien, l'administration de thiaméthoxame par voie orale pendant 90 jours entraîne une diminution du temps de prothrombine, de l'albumine, du rapport albumine/globuline, du cholestérol et des phospholipides à partir de 1000 ppm. A la plus forte dose une anémie microcytaire, une diminution du poids des ovaires et des testicules et de la spermatogénèse sont observées concomitamment à une baisse de poids corporel et de la prise alimentaire. Lors d'administration *via* l'alimentation pendant un an, une atrophie des tubules séminifères et une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques sont observées chez les mâles à partir de 750 ppm ainsi qu'une diminution du poids des testicules et du temps de prothrombine à la plus forte dose.

Les doses sans effet néfaste observé lors d'administrations sub-chroniques *via* l'alimentation ont été fixées à 17,6 mg/kg pc/j chez le rat dans l'étude de 90 jours, 1,4 mg/kg pc/j chez la souris dans l'étude de 90 jours et 8,2 et 4,05 mg/kg pc/j chez le chien dans l'étude de 90 jours et 150 ppm dans l'étude de 1 an respectivement.

Dans une étude de 28 jours par voie cutanée chez le rat, des effets systémiques hépatiques sont observés dans les deux sexes et des effets sur le rein et les surrénales chez les femelles.

Les effets rapportés dans les études de toxicité subchronique ne conduisent pas à proposer de classement.

#### Génotoxicité

Le thiaméthoxame ne présente pas de potentiel génotoxique.

Les résultats des études de génotoxicité ne conduisent pas à proposer de classement.

#### Toxicité chronique et cancérogénicité

Les principaux organes cibles identifiés après administration chronique sont le foie chez la souris (augmentation du poids, hypertrophie hépatocellulaire, nécrose, infiltration lymphocytaire, hyperplasie des cellules de Kupfer) et le rein (lésions tubulaires chroniques, prolifération basophile des tubules rénaux) chez le rat. Les effets sur le rein ne sont pas considérés pertinents pour l'Homme.

Dans une étude de 18 mois chez la souris *via* l'alimentation, le thiaméthoxame induit une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires.

De nombreuses études mécanistiques ont été réalisées afin d'investiguer le mode d'action sous-jacent aux tumeurs hépatiques observées chez la souris. Au regard de ces données, les tumeurs sont considérées comme le résultat d'une toxicité chronique au niveau du foie suivant une séquence précise d'événements : modification du taux de cholestérol et de l'activité des enzymes hépatiques, cytotoxicité hépatocellulaire (nécrose et apoptose), réparations cellulaires et renouvellement cellulaire. Ce renouvellement accru des cellules prédispose les souris au développement de tumeurs hépatiques lors d'une exposition au thiaméthoxame sur la vie entière.

La différence de sensibilité entre les différentes espèces est attribuée à une différence quantitative du métabolisme. Ainsi, les tumeurs hépatiques n'ont pas été jugées pertinentes pour l'Homme et le thiaméthoxame n'a pas été classé comme cancérogène lors de l'évaluation européenne relative au classement, l'US-EPA (Agence américaine de protection de l'environnement) n'a pas non plus retenu de classement cancérogène.

#### Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans deux études de toxicité sur 2 générations chez le rat, le thiaméthoxame n'a aucun effet sur les indices de reproduction normalisés (accouplement, gestation, fertilité, viabilité).

Dans la première étude, une atrophie des tubules séminifères est constatée chez les mâles F1 en l'absence de toxicité systémique parentale, toutefois ces effets testiculaires n'ont pas été considérés comme liés au traitement en l'absence d'une relation dose-réponse franche.

Dans la seconde étude, une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les mâles F1 en l'absence de toxicité systémique chez les parents est observée, elle est accompagnée d'une augmentation du poids des testicules et des épидидymes à la dose supérieure, ces effets testiculaires n'ont pas été considérés comme liés au traitement en l'absence d'une relation dose-réponse franche.

A la plus forte dose testée une augmentation de la proportion de spermatozoïdes anormaux (F0), une perte ou désorganisation des cellules germinales (mâles F0 et F1), un léger retard à la puberté et une diminution de la vitesse des spermatozoïdes chez les mâles F1 sont constatés.

La dose sans effet néfaste pour la reproduction a ainsi été fixée à 62 mg/kg pc/j.

L'US-EPA (Agence américaine de protection de l'environnement) et le PMRA (agence canadienne de réglementation de la lutte antiparasitaire) ont pris en compte les effets testiculaires observés et ont établi la dose sans effet néfaste pour la reproduction à 1,2 mg/kg pc/j.

La toxicité pour le développement prénatal du thiaméthoxame a été évaluée chez le rat et chez le lapin. Dans ces deux études, le thiaméthoxame n'a pas présenté de potentiel tératogène.

Il a entraîné chez le rat, en présence de maternotoxicité, des effets fœto-toxiques caractérisés par une diminution du poids des fœtus associée à des retards d'ossification. La dose sans effet néfaste observé chez cette espèce est de 30 mg/kg pc/j pour les mères et 200 mg/kg pc/j pour le développement.

Chez le lapin, le thiaméthoxame induit une embryo-toxicité (augmentation des pertes post-implantatoires) et une fœto-toxicité (diminution du poids des fœtus et retards d'ossifications) en présence de maternotoxicité. La dose sans effet néfaste observé chez le lapin est de 15 mg/kg pc/j pour les mères et 50 mg/kg pc/j pour le développement.

Les effets rapportés dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement seront analysés dans le cadre de la procédure européenne d'évaluation relative au renouvellement d'approbation qui est en cours, les doses sans effet néfaste ainsi que le classement de la substance seront abordés dans ce cadre.

#### Neurotoxicité

Le thiaméthoxame a entraîné des effets neurotoxiques d'apparition rapide et réversibles après l'arrêt du traitement dans une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat (une diminution de la température rectale, de la force de préhension des membres antérieurs et de l'activité locomotrice ainsi qu'une ptose palpébrale sont observées chez les deux sexes, et à la plus forte dose de la mortalité, des signes neurologiques plus sévères et une diminution du gain de poids des mâles). La dose sans effet neurotoxique observé est de 100 mg/kg pc/j.

Dans une étude de neurotoxicité de 90 jours chez le rat, aucun effet systémique ou neurologique attribuable au traitement n'a été observé, quelle que soit la dose. La dose sans effet néfaste observé est fixée à 95 mg/kg pc/j et 216 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles respectivement.

D'après la littérature publiée, des effets sur le système cholinergique, comportementaux (augmentation de l'anxiété objectivée dans un test de labyrinthe en croix surélevé) et biochimiques (altération de l'activité des choline-estérases dans l'hippocampe, le cortex et le striatum) sont rapportés chez le rat après administration de thiaméthoxame par voie sous-cutanée pendant 7 jours à partir de 50 mg/kg pc/j. L'infusion intrastriatiale de thiaméthoxame chez le rat induit une libération accrue de dopamine dans le striatum. Cet effet pourrait être lié à un effet agoniste sur les récepteurs nAChR des neurones dopaminergiques.

Une nouvelle étude de neurotoxicité pour le développement *via* l'alimentation chez le rat traité du 7<sup>ème</sup> jour de gestation au 22<sup>ème</sup> jour de lactation, est rapportée par l'US-EPA et le PMRA. Dans cette étude, une diminution du poids de naissance, du gain de poids lors de la lactation ainsi qu'une maturité sexuelle retardée chez les mâles à une dose maternotoxique sont observés chez la descendance. Des signes de neurotoxicité sont également rapportés chez les descendants caractérisés par une diminution du poids absolu du cerveau associée à des changements morphométriques.

La dose sans effet néfaste observé dans cette étude fixée par l'US-EPA et le PMRA est de 34,5 mg/kg pc/j chez les parents et les descendants.

#### Perturbation endocrinienne

Le thiaméthoxame a été catégorisé comme « perturbateur endocrinien suspecté » selon l'option 3 et n'est pas catégorisé selon l'option 2 du rapport de la Commission Européenne, *Commission staff working document impact assessment* (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218).

#### Valeurs toxicologiques de référence

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne dans le cadre de la réglementation relative aux produits phytopharmaceutiques publiée en 2006 sont les suivantes : DJA = 0.026 mg/kg/j., ARfD = 0.5 mg/kg et AOEL = 0.08 mg/kg/j. La DJA est basée sur l'étude de 18 mois chez la souris, l'ARfD sur l'étude de développement embryofœtal chez le lapin en prenant en compte la NOAEL pour le développement et l'AOEL sur l'étude de 90 jours chez le chien.

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne biocide en 2012 sont les suivantes : AEL <sub>court terme</sub> = 0.15 mg/kg/j., AEL <sub>moyen terme</sub> = 0.0405 mg/kg/j. et AEL <sub>long terme</sub> = 0.0263 mg/kg/j. L'AEL court terme est fixée sur l'étude de développement embryofœtal chez le lapin en prenant en compte la NOAEL maternelle, l'AEL moyen terme sur l'étude d'un an chez le chien et l'AEL long terme sur l'étude de 18 mois chez la souris.

#### Classification

Le classement harmonisé du thiaméthoxame pour la santé humaine est le suivant :

*Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 H302 Nocif en cas d'ingestion.*

Les effets rapportés dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement seront analysés dans le cadre de la procédure européenne d'évaluation relative au renouvellement d'approbation qui est en cours, les doses sans effet néfaste ainsi que le classement de la substance seront abordés dans ce cadre.

### 3.2.3.2. Données recueillies dans le cadre de la toxicovigilance

#### 3.2.3.2.1. Signalements de toxicovigilance au réseau Phyt'attitude de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole

Sur la période 1997-2015, la CCMSA a reçu 28 signalements d'événements indésirables survenus lors de manipulation ou contact avec une préparation à base de thiaméthoxame, toutes imputabilités<sup>15</sup> confondues. Parmi ces 28 signalements, 15 comportaient des troubles-symptômes dont l'imputabilité à la spécialité commerciale contenant du thiaméthoxame était douteuse et aucun signalement ne comportait des troubles-symptômes d'imputabilité exclue.

Treize dossiers de signalement comportaient des troubles-symptômes d'imputabilité plausible ou vraisemblable.

Sur ces 13 dossiers, 8 mettent en cause une préparation à base de thiaméthoxame, sans co-exposition. L'analyse qui suit porte sur ces 8 dossiers. Les effets les plus fréquemment rapportés sont des effets locaux à type d'irritation cutanée, érythème/rash et d'irritation des voies aériennes supérieures (épistaxis, douleur oro-pharyngée, sécheresse des muqueuses, gêne respiratoire non précisée) ; 2 cas de conjonctivite, dont un cas avec photophobie sont observés ainsi que 2 cas ayant présenté des céphalées.

A l'exception d'un cas exposé lors des phases de nettoyage/entretien du matériel et des équipements de protection individuelle, l'ensemble des événements indésirables est en lien avec la manipulation de semences traitées (manutention de sacs de semences, remplissage du semoir). Les protections individuelles décrites sont plutôt partielles, mal adaptées ou absentes (demi-masque poussière, masque filtrant défaillant, vêtements non adaptés).

#### 3.2.3.2.2. Données du réseau des centres antipoisons

Parmi les 31 cas d'exposition au thiaméthoxame, 19 cas étaient de circonstance accidentelle non professionnelle et 12 cas de circonstance professionnelle.

##### Cas accidentels non professionnels

Parmi les circonstances des 19 cas d'exposition accidentelle non professionnelle, un accident de jardinage ou de bricolage/ménage était à l'origine de 9 cas et un défaut de perception du risque par l'enfant de moins de 5 ans était à l'origine de 2 cas. Les autres cas impliquaient d'autres circonstances telles que des accidents de la vie courante ou des mésusages comme l'utilisation d'un produit anti-termite comme pédiculicide (un cas). Dans 16 des 19 cas, le produit en cause était un produit biocide anti-termite à base de thiaméthoxame associé à un pyréthrianoïde et à un fongicide triazolé ; dans 2 cas, il s'agissait d'un produit à usage de jardin d'amateur associant le thiaméthoxame à un autre insecticide (abamectine) et à un fongicide triazolé et dans le dernier, le thiaméthoxame était seul.

L'âge était renseigné dans tous les cas et variait de 2 ans à 76 ans. Dans cette série, on dénombrait 2 enfants et 17 adultes.

L'exposition<sup>16</sup> s'était produite par inhalation dans 7 cas, par contact cutané dans 6 cas et par voie orale dans 5 cas ; dans 6 cas il s'agissait d'une projection oculaire. Quatre cas avaient été exposés par plusieurs voies (cutanée et/ou orale et/ou respiratoire et/ou oculaire).

Les symptômes<sup>17</sup> les plus fréquemment rencontrés étaient de type digestif pour 7 cas (nausées, vomissements, irritation oro-pharyngée, douleurs épigastriques ou abdominales), oculaire pour 7 cas (conjonctivite/érythème conjonctival, douleur oculaire, trouble de la vue non précisé), cutané pour 5 cas (irritation cutanée, érythème/rash, œdème local), neurologique ou neuromusculaire pour 4 cas (céphalées, vertiges, paresthésies), respiratoire pour 3 cas (irritation des voies aériennes supérieures, toux, dyspnée, douleur respiratoire/oppression thoracique) ; 2 sujets ont présenté un tremblement général et/ou des frissons. Un sujet a présenté des paresthésies au niveau des mains après avoir utilisé un produit associant dans la formulation un pyréthrianoïde et du thiaméthoxame.

On dénombre dans cette série 18 cas de gravité faible pour lesquels l'imputabilité était non exclue dans 7 cas, possible dans 5 cas, probable dans 3 cas et très probable dans 3 cas.

<sup>15</sup> Une imputabilité est attribuée à chaque couple produit/trouble-symptôme ; l'imputabilité globale du dossier correspond à la plus forte imputabilité attribuée. Elle est cotée de I0 à I4 : exclu, douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable.

<sup>16</sup> L'exposition peut affecter plusieurs voies en même temps

<sup>17</sup> Un cas peut présenter plusieurs signes et symptômes

Le seul cas de gravité modérée concernait une femme ayant traité l'intérieur d'un chalet de jardin avec un produit biocide anti-termite pendant 1 h 30 sans aération et qui a présenté une heure plus tard des céphalées importantes, des nausées et des vomissements, des frissons et des paresthésies au niveau des mains. L'évolution était favorable après un traitement symptomatique. L'imputabilité a été cotée probable.

### Cas accidentels professionnels

Parmi les 12 cas d'exposition professionnelle, on dénombrait 2 femmes et 10 hommes ; l'âge était renseigné dans tous les cas et variait de 22 à 66 ans.

Parmi les produits en cause on retrouvait dans 6 cas un produit phytopharmaceutique à usage de traitement de semences et dans 3 cas un produit biocide anti-termite à base de thiaméthoxame associé à un pyréthriinoïde et à un fongicide triazolé (le même produit que celui qui était à l'origine de 16 des 19 expositions accidentelles non professionnelles) ; pour les 3 derniers cas dont l'agent était codé « thiaméthoxame » sans précision, il s'agissait d'un contact avec des semences traitées.

L'exposition<sup>18</sup> s'était produite par contact cutané dans 6 cas, par inhalation dans 4 cas ; dans 3 cas il y avait eu contact oculaire et une contamination main-bouche dans 2 cas. Quatre cas avaient été exposés par plusieurs voies (cutanée et/ou orale et/ou respiratoire et/ou oculaire).

Les symptômes<sup>19</sup> les plus fréquemment rencontrés étaient de type neurologique et neuromusculaire pour 5 cas (céphalées, vertiges, myalgies), cutané pour 5 cas (irritation cutanée, érythème/rash, eczéma), hépato-digestif pour 3 cas (nausées, vomissements, irritation oro-pharyngée, douleur digestive mal localisée), et oculaire pour 4 cas (conjonctivite/érythème conjonctival, douleur oculaire, trouble de la vue non précisé). On retrouvait dans cette série un cas de tachycardie et un cas d'hypertension artérielle (imputabilité douteuse) ; une gêne respiratoire (non précisée) et une dyspnée avaient été rapportées dans 2 cas et une asthénie dans un cas.

L'imputabilité était non exclue dans 8 cas, possible dans un cas, probable dans un cas et très probable dans 2 cas.

La gravité était faible dans la majorité des cas (11 cas sur 12). Le seul cas de gravité modérée concernait un sujet ayant séjourné 3 h dans un local fermé traité peu de temps auparavant par le produit anti-termite mentionné ci-dessus, et qui se plaignait de vertiges, de céphalées, d'une asthénie, accompagnés de nausées, d'une dyspnée et d'un érythème conjonctival. Lors du passage aux urgences quelques heures plus tard, le patient était asymptomatique et la radio pulmonaire normale ; l'imputabilité était cotée douteuse.

Il est estimé que les éléments rapportés témoignent pour l'essentiel qu'en l'absence de respect des conditions d'emploi actuelles, l'utilisation des préparations peut induire des effets néfastes sur la santé humaine et donc de l'importance du respect de ces conditions d'emploi, ne particulier pour les produits biocides à base de néonicotinoïdes utilisés à domicile, mais ne nécessitent pas l'ajout de recommandations spécifiques supplémentaires à celles indiquées dans la rubrique « Conditions d'emploi » figurant dans les AMM.

### 3.2.4. Imidaclopride

L'imidaclopride a été approuvée en tant que substance active phytopharmaceutique en 2008 et en tant que substance active biocide en 2013.

L'imidaclopride a également fait l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (Règlement (CE) N°1272/2008).

#### 3.2.4.1. Données de toxicologie animale

##### Toxicité aigüe

L'imidaclopride est classé *Nocif en cas d'ingestion (H302)*. Chez la souris, les cas de mortalité sont survenus dans l'heure qui a suivi l'administration et le premier jour suivant l'administration chez le rat. Les signes cliniques observés incluent des signes comportementaux (apathie), neurotoxiques (tremblements et spasmes transitoires) et respiratoires (difficulté respiratoire).

Dans une étude de toxicité aigüe par inhalation chez le rat, l'imidaclopride a entraîné des difficultés respiratoires, une diminution de la motilité et une pilo-érection, ainsi que de légers tremblements.

L'imidaclopride n'induit pas d'irritation cutanée, ni oculaire et ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée.

<sup>18</sup> L'exposition peut affecter plusieurs voies en même temps

<sup>19</sup> Un cas peut présenter plusieurs signes et symptômes

### Toxicité subchronique

La toxicité subchronique de l'imidaclopride a été évaluée chez le rat, la souris et le chien. Les principaux organes cibles sont le foie chez le rat et le chien et le système nerveux central chez le chien uniquement.

Dans deux études chez le rat après administration d'imidaclopride dans l'alimentation pendant 90 jours, la dose sans effet néfaste observé a été fixée à environ 60 mg/kg pc/j (600 ppm), sur la base d'une diminution de poids corporel, d'une hépatotoxicité (modification des paramètres biochimiques et effets histopathologiques : lésions cytoplasmiques, nécroses cellulaires) et d'effets testiculaires (modifications dégénératives de l'épithélium tubulaire sans impact sur la spermatogenèse) observés aux plus fortes doses testées de 410 mg/kg pc/j (3000 ppm) ou 300 mg/kg pc/j (2400 ppm) selon l'étude. Néanmoins, la dose sans effet néfaste observé la plus critique après administration subchronique d'imidaclopride dans l'alimentation chez le rat a été déterminée à partir de l'étude de neurotoxicité de 91 jours : elle est de 9,3 mg/kg pc/j (140 ppm).

Dans une étude chez la souris par administration d'imidaclopride dans l'alimentation pendant 107 jours, une diminution du gain de poids corporel est observée, ainsi qu'une mortalité et des signes d'atteinte de l'état général à la dose de 430 mg/kg pc/j (3000 ppm). La dose sans effet néfaste observé chez cette espèce est de 86 mg/kg pc/j (600 ppm).

Chez le chien, dans une étude par administration orale répétée de 28 jours, des effets hépatiques (hypertrophie hépatocellulaire) et thyroïdiens (atrophie folliculaire) sont notés uniquement chez certains animaux à partir de 31 mg/kg pc/j (1000 ppm), la dose sans effet néfaste observé est donc fixée à 7,3 mg/kg pc/j (200 ppm) dans le cadre de l'évaluation européenne phytopharmaceutique. Dans le cadre de l'évaluation biocide, la dose sans effet néfaste observé est fixée à 31 mg/kg pc/j sur la base de survenue de la mortalité, diminution de poids, tremblements et effets histopathologiques hépatiques et thyroïdiens observés à 49 mg/kg pc/j. Les effets hépatiques et thyroïdiens observés à 31 mg/kg pc/j ont été considérés comme non pertinents. Dans l'étude de 1 an par administration d'imidaclopride dans l'alimentation, en l'absence de signes cliniques, la dose sans effet néfaste observé est de 41 mg/kg pc/j (1250 ppm), correspondant à la plus forte dose testée. Dans cette étude, seules des modifications adaptatives au niveau du foie, jugées non pertinentes, sont observées.

Chez le chien, aux plus fortes doses testées de 49 mg/kg pc/j (5000 ppm) dans l'étude de 28 jours et de 45,4 mg/kg pc/j (1800/1200 ppm) dans l'étude de 90 jours (doses testées : 200, 600 et 1800/1200 ppm), des atteintes du système nerveux central sont notées : tremblements sévères, ataxie. Des tremblements sont également notés à la dose intermédiaire de 23,5 mg/kg pc/j (600 ppm) durant la première semaine de l'étude de 90 jours. La dose sans effet néfaste observé est fixée à 7,8 mg/kg pc/j (200 ppm) dans cette étude dans le cadre de l'évaluation européenne phytopharmaceutique. Dans le cadre de l'évaluation biocide, la dose sans effet néfaste observé est fixée à 23,5 mg/kg pc/j considérant les tremblements observés uniquement pendant la première semaine comme non pertinents. Aucun effet de ce type n'est relevé à des doses équivalentes dans l'étude de 1 an. Ces divergences d'effets observées chez le chien pourraient être dues à un problème de palatabilité entraînant une variabilité dans les doses effectivement administrées.

Dans une étude de 3 semaines par voie cutanée chez le lapin, aucune toxicité systémique ou locale n'a été rapportée.

Dans une étude de 4 semaines par inhalation chez le rat, l'imidaclopride a entraîné des modifications biochimiques et enzymatiques hépatiques.

### Génotoxicité

L'ensemble des essais *in vivo* disponibles dans les évaluations biocides et phytopharmaceutiques ne mettent pas en évidence d'effet génotoxique *in vivo* après des administrations aiguës. En effet, un test d'aberrations chromosomiques (OCDE 475) sur hamster, un test du micronucleus (OCDE 474) chez la souris et un test sur cellules germinales de souris (OCDE 483) sont négatifs. Il faut néanmoins noter que le test d'aberrations chromosomiques (OCDE 475) n'a été effectué qu'au seul niveau de dose de 2000 mg/kg, qui a entraîné la mortalité de 4 animaux /10. Dans ces conditions, il n'apparaît pas possible de prendre en compte ce résultat, ni même de garantir l'absence d'effet génotoxique à des niveaux de doses inférieurs sur ce simple test. En revanche, le test du micronucleus a été effectué chez la souris à la dose maximale tolérée définie de 80 mg/kg et à 3 temps de recueil (24, 48 et 72h). Le test sur cellules germinales de souris (OCDE 483 : Essai d'aberration chromosomique sur spermatogonies de mammifères) qui est négatif a été réalisé chez la souris également à la dose maximale tolérée de 80 mg/kg et à 3 temps de recueil (6, 24 et 48h). Même si les lignes directrices en vigueur au moment de la réalisation de ces 2 dernières études semblent avoir été suivies (1 seule dose de traitement à la dose maximale tolérée utilisant 3 temps de prélèvement), rétrospectivement, il eût été intéressant de disposer de 3 niveaux de doses réellement évalués.

Des études sont également disponibles dans la littérature.

Concernant les essais sur cellules somatiques (exclusivement moelle osseuse),

La publication de Kataria et al (2015) présente des résultats des tests d'analyse de métaphases (OCDE 475) et du micronucleus (OCDE 474) sur moelle osseuse de souris ayant subi 1 traitement unique aux doses de 37,5 - 75 et 112,5 mg d'imidaclopride/kg pc (imidaclopride administré sous la forme de la préparation phytopharmaceutique Confidor®). Les résultats du test du micronucleus ne sont pas qualifiables sur le plan de leur significativité biologique et apparaissent en contradiction avec ceux présentés dans le cadre de l'évaluation européenne. En revanche, une augmentation statistiquement significative et dose-reliée de la fréquence d'aberrations chromosomiques avec la présence d'anomalies de type « ring » (véritable marqueur de clastogénèse) a été également observée. Ces deux tests réalisés simultanément sur les mêmes animaux utilisant le même « endpoint » et le même organe cible, leurs résultats respectifs peuvent donc apparaître discordants. L'effet noté dans le test d'analyse de métaphases (OCDE 475) au niveau de la moelle osseuse de souris par l'imidaclopride administré après un traitement unique justifie de mener des investigations complémentaires

Saxena et al (2016) ont publié des résultats négatifs dans les tests d'analyse de métaphases et du micronucleus chez des souris Swiss femelles. Néanmoins, ceux-ci sont peu utilisables car générés avec une dose unique et relativement faible d'imidaclopride (4,5 mg/kg pc/j administré sous forme de Confidor® par voie orale pendant 5 jours consécutifs) et dont le choix n'est pas argumenté.

La publication de Bagri et al (2016) a également utilisé une approche combinée utilisant le test du micronoyau et le test d'analyse de métaphases pour évaluer la génotoxicité de l'imidaclopride au niveau de la moelle osseuse de souris mâles ayant reçu 5,5 - 11 et 22 mg/kg pc/j d'imidaclopride (sous forme de substance active pure à 98%) par voie orale, tous les jours pendant 7, 14 ou 28 jours. Au cours du test du micronucleus sur moelle osseuse, seule une augmentation statistiquement significative du nombre de cellules micronucléées a été notée à la dose maximale testée de 22 mg/kg pc/j après 28 jours de traitement mais pas aux temps de 7 et 14 jours. Or, des études de comparaison de l'induction de micronoyaux au niveau de la moelle osseuse de rongeur par des substances génotoxiques en fonction de la durée de traitement démontrent qu'à une exception (sur 15), le temps court de traitement/recueil est plus sensible. Ces résultats obtenus par Bagri et al (2016) suscitent des interrogations d'autant qu'on ne note aucune progression du nombre de cellules micronucléées entre 7 et 14 j. Concernant le test d'analyse de métaphases, les pourcentages moyens de métaphases portant des aberrations chromosomiques structurales sont très faibles lorsque l'on exclut logiquement les cellules portant exclusivement des anomalies de type gap et les aberrations numériques, qui doivent être traitées indépendamment. Ces effets ne sont ni dose- ni temps-reliés et leur significativité biologique réelle est très hypothétique.

La publication de Karabai et al. (2005) présente également des résultats combinés des tests du micronoyau et d'analyse de métaphases pour évaluer la génotoxicité de l'imidaclopride au niveau de la moelle osseuse de rats Wistar ayant reçu une alimentation contenant de l'imidaclopride (sous forme de Confidor®) pendant 90 jours et amenant aux doses de 50 et 100 mg/kg pc/j d'imidaclopride. Concernant le test d'analyse de métaphases, même en se focalisant exclusivement sur les anomalies de type structurel, une augmentation dose-reliée est notée tout comme pour la fréquence de cellules micronucléées. Néanmoins, les résultats de cette publication pose question car cette même publication met en évidence un effet mutagène *in vitro* de l'imidaclopride sur bactéries alors que les 4 études d'Ames (OCDE 471) fournies dans le cadre de l'évaluation européenne sont négatives avec l'imidaclopride testé jusqu'à 12 500 ou 5000 µg/boîte (Herbold, 1989 ; Watanabe, 1991). En outre, cela pose la question de la qualité de l'élément d'essai utilisé dans cette étude et, d'une façon générale, des données permettant une analyse plus fine des éléments d'essai utilisés dans ces diverses publications seraient nécessaires afin de bien discriminer les éventuels effets intrinsèques à la substance active et ceux de co-formulants.

Les résultats des essais *in vivo* disponibles dans les évaluations biocides et phytopharmaceutiques mais également ceux des « nouvelles » études apparaissent discordants. L'approche visant à démontrer un effet génotoxique uniquement après des temps longs de traitement et/ou de « recouvrement » n'est pas clairement établie. Par exemple, alors qu'une augmentation de la fréquence d'aberration chromosomique a été notée dans le test d'analyse de métaphases après un traitement unique (Kataria et al, 2015), une dose de 4,5 mg/kg pc/j d'imidaclopride pendant 5 jours consécutifs ou des doses de 5,5 - 11 et 22 mg/kg pc/j pendant 7, 14 ou 28 jours ne conduisent pas à des effets dose- ou temps-reliés et leur niveau de significativité biologique réelle est très hypothétique. L'approche affirmant la nécessité de traitements réitérés pour mettre en évidence un éventuel effet génotoxique de l'imidaclopride n'est pas démontrée, au moins pour les cellules somatiques cibles de ces études (moelle osseuse). Ainsi, un effet génotoxique « tardif » sur la moelle osseuse après plusieurs semaines d'administration ne s'expliquerait pas réellement puisque d'un côté l'imidaclopride est rapidement et largement distribué dans l'organisme alors que la moelle osseuse a un taux de prolifération très rapide.

De plus, il faut noter que l'imidaclopride n'a pas montré d'effet cancérigène dans des études de 2 ans chez le rat et la souris (voir paragraphe « toxicité chronique et cancérigénicité » ci-dessous).

#### Concernant les essais sur cellules germinales.

La publication de Bagri et al. (2014) présente des résultats combinés des tests SHA (Sperm Head Abnormality) et du dominant létal afin d'évaluer la génotoxicité de l'imidaclopride au niveau de cellules germinales de souris Swiss albinos mâles ayant été traités par voie orale à 5,5 - 11 et 22 mg/kg pc/j d'imidaclopride (sous forme de substance active pure à 98%) pendant tous les jours pendant 7, 14 ou 28 jours (SHA) ou uniquement pendant 28 jours (dominant létal avec des accouplements 1, 3 et 6 semaines après la fin du traitement).

Le nombre de SHA a augmenté de façon statistiquement significative pour les 3 niveaux de doses dans les essais à 14 et 28 jours (mais pas après 7 jours d'exposition). Pour le test du dominant létal, seul le nombre de résorptions chez les femelles accouplées six semaines après la fin du traitement de 28 jours s'est révélé statistiquement significatif mais faible d'un point de vue biologique et uniquement à la dose maximale de 22 mg/kg/j (alors qu'aucun effet significatif n'est observé après 1 ou 3 semaines). De plus, aucun effet sur le nombre de fœtus vivants / femelle n'est noté quelle que soit la période après le traitement.

D'après le schéma du cycle de reproduction chez la souris et les schémas de traitement/recouvrement et d'accouplement, une réponse significative après un traitement de 28 j exclusivement avec un accouplement après 6 semaines de recouvrement n'apparaît pas physiologiquement fondée (> à 1 cycle de spermatogenèse).

Il n'y a donc aucun effet significatif sur le taux de gestation après ce traitement prolongé chez la souris. Ceci révèle une incohérence entre les résultats de ces 2 paramètres (SHA et dominant létal). En effet, la présence d'anomalies des têtes des spermatozoïdes chez les souris mâles traitées à l'imidaclopride n'affecte pas le taux de gestation ni le nombre de fœtus vivants ce qui apparaît contradictoire avec les publications originelles du test du dominant létal qui associent les avortements spontanés précoces avec des anomalies de structure et/ou de nombre de chromosome. Si elle était due à des phénomènes génotoxiques, une réduction du taux de gestation et/ou du nombre de fœtus vivants aurait dû être observée. En revanche, on ne peut pas exclure que les effets observés dans le test SHA puissent être liées à une modification ou un endommagement des protéines structurales et/ou à des défauts de spermiation (réduction du nombre de spermatides en fin de stade). Il est intéressant de rappeler que dans 2 études de 90 jours chez le rat, outre une diminution de poids corporel et une hépatotoxicité, des effets testiculaires (modifications dégénératives de l'épithélium tubulaire sans impact sur la spermatogenèse) ont été observées aux plus fortes doses testées de 410 ou 300 mg/kg pc/j selon l'étude.

En ce qui concerne les études publiées, il est légitime de se poser la question de la qualité des substances réellement utilisées dans ces études, l'exemple le plus marquant étant la positivité du test d'Ames réalisé par Karabai et al. (2005). Cette publication décrit un effet mutagène *in vitro* d'une formulation d'imidaclopride (Confidor® provenant de Bayer Chemical Corporation Turquie) sur bactéries dans la souche de *Salmonella typhimurium* TA98 aussi bien avec que sans activation métabolique alors que les 4 études d'Ames (OCDE 471) fournies dans le cadre de l'évaluation européenne sont négatives avec l'imidaclopride testé jusqu'à 12 500 ou 5000 µg/boîte (Herbold, 1989 ; Watanabe, 1991).

Il faut noter que la majeure partie de ces études a été réalisée avec des formulations d'imidaclopride et non pas avec la substance active isolée (seules les 2 publications de Bagri, 2014 et 2016, ont été réalisées sur l'imidaclopride grade technique, pureté >98%). Il apparaît difficile d'attribuer l'ensemble des effets à la substance active puisque les compositions des formulations réellement utilisées ne sont pas totalement renseignées, alors même que ces effets restent très hypothétiques (nombreuses incertitudes expérimentales, les niveaux réels de significativité, effets discrets ni dose- ni temps-relies, résultats contradictoires entre différents endpoints). Il est nécessaire de discriminer les éventuels effets intrinsèques à la substance active et ceux de co-formulants.

C'est pourquoi, afin de lever ces incertitudes, il est recommandé qu'une étude complémentaire *in vivo* soit réalisée.

Un nouvel essai du micronucleus *in vivo* sur moelle osseuse de rongeur couplé au test des comètes (test d'altération primaire de l'ADN) qui est reconnu comme étant plus sensible (Kirkland & Speit, 2008)<sup>20</sup>, au niveau de la moelle osseuse, du foie et des cellules germinales (une procédure adaptée devra être suivie telle que préconisée par Yauk et al., 2015)<sup>21</sup>. Un schéma de traitement standard de 3 traitements consécutifs à 24 heures d'intervalle suivi d'un recueil des cellules cibles entre 2-6 heures après le dernier traitement apparaît comme totalement adapté. Cette étude devrait être réalisée sur la substance active, l'imidaclopride, parfaitement caractérisée et entrant dans les critères de spécifications.

Afin de valider les résultats de cette étude, il sera nécessaire de définir le niveau d'exposition systémique (mais également plus précisément celui au niveau des cellules germinales) à l'imidaclopride. Cela permettra d'une part de garantir la pertinence des résultats obtenus dans l'étude complémentaire mais également, rétrospectivement, de confirmer la pertinence des résultats des études antérieures, notamment l'essai d'aberrations chromosomiques sur spermatogonies de mammifères (OCDE 483) fourni dans le dossier européen.

#### Toxicité chronique et cancérogénicité

La toxicité chronique de l'imidaclopride a été évaluée après administration dans l'alimentation chez le rat et la souris pendant 2 ans la dose maximale tolérée soit 1800 ppm et 2000 ppm, respectivement.

Chez le rat, l'organe cible principal est la thyroïde avec une augmentation dose-dépendante de l'incidence de minéralisation du colloïde des cellules folliculaires indiquant un phénomène de vieillissement biologique prématuré à la dose de 300 ppm (17 mg/kg). La dose sans effet néfaste observé est ainsi fixée à 5,7 mg/kg (100 ppm).

Chez la souris, à la plus forte dose testée soit 413.5 mg/kg, une augmentation de la mortalité, une réduction du poids corporel, une faible hépatotoxicité (hypertrophie hépatocellulaire) et une augmentation de la minéralisation du thalamus sont observées.

L'administration dans l'alimentation d'imidaclopride pendant 24 mois n'entraîne pas d'effet cancérogène chez le rat et la souris.

#### Toxicité pour la reproduction

Dans une étude de toxicité sur 1 génération et une étude sur 2 générations chez le rat, les paramètres de la reproduction n'ont pas été modifiés. La dose sans effet néfaste observé pour les parents et la descendance est de 20 mg/kg pc/j. Des études bibliographiques récentes<sup>22</sup> indiquent une altération des paramètres de reproduction (notamment une diminution du cycle œstral chez les femelles F0, une diminution du poids des ovaires chez les femelles F0 et F1 pouvant être associé à des modifications morpho-pathologiques, une diminution de l'indice de fertilité de toutes les générations) et des effets sur les hormones régulant l'activité gonadique ainsi qu'une altération des paramètres spermatiques. Cependant, la plupart des effets observés sont de faible intensité et/ou non reliés à la dose. Ils apparaissent à des doses supérieures aux doses sans effet utilisées pour calculer les VTR les plus récentes. De plus, une des études (Vohra, 2016) a été réalisée sur une formulation à base d'imidaclopride ne permettant pas de d'identifier avec précision le produit testé.

Chez les fœtus de rat exposé *in utero* pendant l'organogenèse, l'imidaclopride a entraîné des anomalies squelettiques à une dose maternotoxique. Les doses sans effet néfaste observé pour les mères et pour le développement sont fixées à 30 mg/kg pc/j.

Chez le lapin, l'administration d'imidaclopride chez les mères a causé une embryo-foetotoxicité (avortements, perte totale de portées ainsi que des diminutions de poids corporel et des retards d'ossification chez les fœtus) en présence d'une sévère maternotoxicité (mortalité, perte de poids, diminution de la consommation alimentaire).

<sup>20</sup> Kirkland D, Speit G. Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens III. Appropriate follow-up testing in vivo. *Mutat Res*. 2008 Jul 31;654(2):114-32.

<sup>21</sup> Yauk CL, Aardema MJ, Benthem Jv, Bishop JB, Dearfield KL, DeMarini DM, Dubrova YE, Honma M, Lupski JR, Marchetti F, Meistrich ML, Pacchierotti F, Stewart J, Waters MD, Douglas GR. Approaches for identifying germ cell mutagens: Report of the 2013 IWGT workshop on germ cell assays. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015 May 1;783:36-54.

<sup>22</sup> Bal et al. Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats. *Cell Biochem Funct*. 2012 Aug;30(6):492-9.

Kapoor et al. Toxicological impact of technical imidacloprid on ovarian morphology, hormones and antioxidant enzymes in female rats. *Food and Chemical Toxicology* 49(2011) 3086-3089.

Hafez et al. The Neonicotinoid Insecticide Imidacloprid: A Male Reproductive System Toxicity Inducer-Human and Experimental Study. *Toxicol open access* 2016, 2:1.

Vohra et al. Effect of Imidacloprid on Reproduction of Female Albino Rats in Three Generation Study. *Veterinar Sci Technol* 2016, 7:4

La dose sans effet néfaste pour le développement est fixée à 24 mg/kg pc/j, alors que la dose sans effet néfaste pour les mères est de 8 mg/kg pc/j et 24 mg/kg pc/j dans les évaluations européennes phytopharmaceutique et biocide respectivement. La diminution de gain de poids maternelle à la dose de 24 mg/kg pc/j n'a pas été jugée pertinente dans le cadre de l'évaluation biocide.

#### Neurotoxicité

L'imidaclopride a montré une neurotoxicité dans différentes études dédiées. Après administration unique chez le rat, on a observé des signes cliniques (tremblement, diminution de l'activité motrice/locomotrice) qui semblent être liés à la toxicité systémique aiguë de l'imidaclopride dont le mode d'action implique les récepteurs nicotiniques cholinergiques. La dose sans effet néfaste observé est fixée à 42 mg/kg pc

Dans une étude de neurotoxicité de 13 semaines chez le rat, la dose sans effet systémique néfaste observé est de 9,3 mg/kg pc/j, basée sur une réduction du gain de poids corporel. En dépit d'effets mineurs observés dans le cadre d'une batterie de tests d'observation fonctionnelle à la plus forte dose testée de 196 mg/kg pc/j, aucun élément convaincant n'indique un potentiel neurotoxique de la substance dans cette étude.

Une diminution de l'activité motrice/locomotrice est observée chez les petits dans l'étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat. Des effets morphométriques au niveau des structures cérébrales (diminution de l'écartement entre le noyau caudé et le putamen et diminution de l'épaisseur du corps calleux) sont également observés chez les descendants femelles à la plus forte dose testée à partir du 11<sup>ème</sup> jour de vie (paramètre non investigué au préalable). Ces investigations morphométriques n'ayant été réalisées qu'à la plus forte dose, une relation dose-réponse ne peut être établie. La dose sans effet néfaste observé pour les petits est fixée à 30 mg/kg pc/j. La dose sans effet néfaste pour les mères est de 20 mg/kg pc/j dans l'évaluation phytopharmaceutique. Dans le cadre de l'évaluation biocide la dose sans effet néfaste observé est fixée à 155 mg/kg pc/j considérant la diminution de consommation alimentaire transitoire comme non pertinente.

Des études *in vitro* ont montré que l'imidaclopride pourrait affecter le système nerveux en développement par excitation et/ou désensibilisation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et ont mis en évidence l'altération du transcriptome concernant 9 gènes essentiels au développement neuronal après une exposition de 14 jours.

En 2014, une opinion scientifique sur la neurotoxicité développementale de l'imidaclopride et de l'acétamipride a été publiée par l'EFSA. Elle a conclu que bien que des déficiences méthodologiques ait été mises en évidence dans les essais disponibles, l'imidaclopride pourrait affecter le développement neuronal et sa fonction. De nombreuses incertitudes existent (caractérisation insuffisante de l'effet dose-réponse) et des essais supplémentaires devront être requis au moment du renouvellement de la substance. Une diminution des valeurs de références dans le cadre de la réglementation des phytopharmaceutiques (ARfD et AOEL) a été recommandée.

#### Immunotoxicité

Un effet adverse âge-dépendant en termes de réduction d'hémagglutination a été observé chez la progéniture dans une étude de développement réalisée chez le rat Wistar par voie orale (traitement des femelles gestantes et allaitantes et des petits sevrés jusqu'à la maturité sexuelle à 10, 30 et 90 mg/kg) à partir de 10 mg/kg pc/j (Gawade et al., 2013). Une diminution de la production d'immunoglobulines est également rapportée. Cependant cet effet est statistiquement significatif uniquement à la dose intermédiaire de 30 mg/kg pc/j.

Chez la souris adulte traitée pendant 28 jours à 2,5, 5 et 10 mg/kg pc/j par voie orale, on a observé une réduction de l'hémagglutination uniquement à la dose intermédiaire de 5 mg/kg pc/j ainsi qu'une diminution de la réponse de type hypersensibilité retardée et une diminution de la prolifération cellulaire des lymphocytes T en présence d'un agent mitogène à 10 mg/kg pc/j (Prarabdh et al., 2013).

L'ensemble de ces effets apparaissent à des doses supérieures aux doses sans effet utilisées pour calculer les VTR les plus récentes.

#### Perturbation endocrinienne

L'imidaclopride n'est pas classé selon les options 2 et 3 du rapport de la Commission Européenne, *Commission staff working document impact assessment (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218)*.

#### Valeurs toxicologiques de référence

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne phytopharmaceutique en 2008 sont les suivantes : DJA = 0.06 mg/kg pc/j, ARfD = 0.08 mg/kg pc et AOEL = 0.08 mg/kg pc/j.

Les VTR proposées lors de l'opinion scientifique de l'EFSA sur la neurotoxicité développementale en 2013 sont les suivantes : ARfD = 0.06 mg/kg pc et AOEL = 0.06 mg/kg pc/j.

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne biocide en 2011 sont les suivantes : AEL<sub>court terme</sub> = 0.4 mg/kg pc/j, AEL<sub>moyen terme</sub> = 0.2 mg/kg pc/j et AEL<sub>long terme</sub> = 0.06 mg/kg pc/j .

#### Classification

Le classement harmonisé de l'imidaclopride pour la santé humaine est le suivant :

*Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 H302 Nocif en cas d'ingestion*

### **3.2.4.2. Données recueillies dans le cadre de la toxicovigilance**

#### **3.2.4.2.1. Signalements de toxicovigilance au réseau Phyt'attitude de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole**

La base Phyt'attitude de la CCMSA contient sur la période 1997-2011, 79 signalements d'événements indésirables survenus lors de manipulation ou contact avec une préparation à base d'imidaclopride avec ou sans co-exposition à une autre préparation phytopharmaceutique, toutes imputabilités<sup>23</sup> confondues. Parmi ces 79 signalements, 40 comportaient des troubles-symptômes dont l'imputabilité à la préparation contenant de l'imidaclopride était douteuse. Aucun signalement ne comportait de trouble-symptôme d'imputabilité exclue.

Pour les 39 dossiers restants, l'imputabilité des couples préparation-symptôme était cotée plausible ou vraisemblable. Parmi ces 39 dossiers, 14 concernaient une exposition à une seule préparation contenant uniquement de l'imidaclopride comme substance active. Les effets les plus fréquemment rapportés étaient des signes neurologiques (céphalées, vertiges) et des signes d'irritation des voies respiratoires (toux, rhinite, gêne respiratoire, un cas de crise d'asthme) ; des troubles digestifs sont retrouvés à une fréquence moindre (nausées, vomissements, dysgueusie) et plus rarement des effets locaux à type de prurit, d'érythème, conjonctivite.

A l'exception d'un dossier parmi les 14, les signalements étaient en lien avec une exposition lors de traitements de semences.

#### **3.2.4.2.2. Données du réseau des centres antipoisons**

Parmi les 104 cas d'exposition à l'imidaclopride, 94 cas (90,4%) étaient de circonstance accidentelle non professionnelle et 10 cas de circonstance accidentelle professionnelle (9,6%).

##### **Cas accidentels non professionnels**

Un accident de jardinage, ou de bricolage/ménage avait été rapporté dans 18 cas, et un défaut de perception du risque par l'enfant de moins de 5 ans dans 18 autres cas. Les autres cas (58 cas) impliquaient d'autres causes accidentelles (accidents de la vie courante...).

L'âge des cas était renseigné pour 89 cas sur 94 (94,7%). Il variait de 9 mois à 85 ans. La moyenne ( $\pm$ écart-type) était de 35,2 ans ( $\pm$ 25,3), et la médiane de 34 ans.

Le sexe ratio était égal à 1,0 (47 hommes et 47 femmes).

Les personnes étaient exposées majoritairement par une seule voie (83/94, 88,3%) : 27 cas avaient été exposés par voie orale (28,7%), 25 cas par voie cutanée (26,6%), 16 cas par voie oculaire (17,0%) et 15 autres cas par voie respiratoire (16,0%). Les 11 cas restants (11,7%) avaient été exposés par plusieurs voies (cutanée et/ou orale et/ou respiratoire et/ou oculaire).

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés étaient de type digestif (douleurs, nausées, vomissements, irritation oro-pharyngée) dans 45,7% des cas, puis cutanés (irritation cutanée, érythème, œdème local) pour 24,5% des cas, et enfin oculaires (conjonctivite, douleur, kératite) pour 23,4% des cas (tableau III).

Quatre cas ont présenté des symptômes neurologiques à type de paresthésies : l'imidaclopride était associé dans le produit utilisé à un pyréthrianoïde (perméthrine) pour 3 cas pouvant expliquer ces symptômes ; dans le 4<sup>ème</sup> cas, l'imidaclopride était associé au méthiocarbe. Ces 4 cas étaient de gravité faible et ont guéri pour 3 cas (l'évolution est inconnue pour le 4<sup>e</sup> cas).

<sup>23</sup> Une imputabilité est attribuée à chaque couple produit/trouble-symptôme ; l'imputabilité globale du dossier correspond à la plus forte imputabilité attribuée. Elle est cotée de I0 à I4 : exclu, douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable.

Tableau 9 : Répartition par classe de symptômes des cas ayant présenté au moins un symptôme de chaque classe de symptôme (N=94 cas).

Classe de symptôme	Cas ayant présenté au moins un symptôme de la classe	
	Nombre de cas*	Pourcentage de cas*
Symptômes hépato-digestifs	43	45,7
Symptômes cutanés	23	24,5
Symptômes oculaires	22	23,4
Symptômes neurologiques et neuro-musculaires	15	16,0
Signes généraux	7	7,4
Symptômes respiratoires	5	5,3
Symptômes ORL	4	4,3
Symptômes psychiques	3	3,2
Signes cardio-vasculaires	2	2,1

\* Un cas pouvant présenter plusieurs symptômes de différentes classes, la somme des nombres de cas et des pourcentages de cas est respectivement supérieure à 94 cas et à 100%.

Hormis un décès causé par iatrogénie médicamenteuse observé en 2014 et pour lequel l'imputabilité a été codée nulle pour l'imidaclopride, parmi les 94 cas collectés, aucun cas de gravité forte n'a été rapporté et 4 cas (4,2%) étaient codés de gravité modérée ; pour 3 de ces 4 cas, l'imputabilité a été cotée très probable. Il s'agissait de projections oculaires de produits antiparasitaires vétérinaires à usage externe (spot on) ayant entraîné une kératite dont l'évolution a été favorable. L'imputabilité était douteuse pour le 4<sup>ème</sup> cas. Pour les autres dossiers, l'évolution clinique s'était faite vers la guérison pour 41 cas (43,6%). L'évolution n'était pas connue pour les 52 cas restants (55,3%).

#### Cas accidentels professionnels

Dix personnes, 8 hommes et 2 femmes, âgées de 20 à 52 ans (médiane à 37,5 ans), avaient été exposées avec un seul agent à base d'imidaclopride.

Parmi ces 10 cas, 8 cas étaient de gravité faible et 2 cas de gravité modérée.

Six cas de gravité faible ont été exposés par voie respiratoire et ont présenté des signes digestifs (nausées, vomissements), des signes neurologiques (céphalées, vertiges) et/ou des signes généraux (asthénie, malaise). Un 7<sup>e</sup> cas a été exposé par voie cutanée, et a ressenti une irritation cutanée, une asthénie et des paresthésies au niveau des mains et des pieds cinq heures après avoir utilisé le produit. Le patient ne portait pas d'équipement de protection spécifique pendant l'application du produit et ne s'est rincé que le soir ; l'imputabilité du produit dans la survenue des paresthésies est douteuse. Le 8<sup>e</sup> cas a été exposé par voie oculaire et a présenté une conjonctivite.

Un des deux cas de gravité modérée concernait une patiente de 40 ans travaillant en jardinerie et présentant une myasthénie traitée au long cours, et ayant fait une crise myasthénique 7 heures après l'exposition. L'imputabilité de l'exposition au néonicotinoïde dans la survenue de la crise myasthénique est douteuse.

Dans le second cas, un apprenti horticulteur de 20 ans a présenté un érythème labile et des phlyctènes à différents endroits du corps après avoir appliqué le produit 4 fois par jour pendant 3 jours, dont 2 jours consécutifs. Le siège exact des lésions, par rapport aux zones exposées, n'est pas précisé. Les symptômes ont régressé après l'arrêt de l'utilisation du produit et administration d'un traitement par anti-histaminique prescrit par son médecin traitant. L'imputabilité est possible.

Les données présentées ici et issues des réseaux de vigilance en santé humaine (réseau Phyt'attitude et réseau des CAP-TV) sont par ailleurs cohérentes avec celles présentées dans la récente publication de Cimino et al (2017). Dans cette publication, quatre études, dont une rapportant exclusivement une série de cas d'intoxications volontaires par ingestion, concernent les conséquences observées au décours d'exposition aiguës à l'imidaclopride. Les observations, tant en termes de gravité que de symptomatologie sont similaires ; les principaux signes et symptômes rapportés sont de type digestif et neurologique ; la projection cutanée et oculaire entraîne des réactions d'irritation locale d'intensité variable.

**Tableau 10 : Etudes prises en compte dans la publication de Cimino et al., 2017****Table 3.** Summary of studies investigating neonic exposure and adverse human health effects (January 2005–December 2015).

Studies	Study population	Country of study	Results
<b>Acute exposure</b>			
Elfman et al. 2009 Forrester 2014	19 conifer seedling planters: 17 men, 2 women 1,142 exposure cases reported to a TX poison control network from 2000 to 2012	Sweden USA	No clear acute adverse effects reported after 1 week of exposure to IMI-treated seedlings. Of the 1,142, 77% were identified as IMI alone or in combination with other neonics. Thirty-two neonic exposures (2.9%) resulted in "serious medical outcomes" including ocular irritation/pain, dermal irritation/pain, nausea, vomiting, oral irritation, red eye, erythema, rash, numbness, and dizziness. Chest pain (2 exposures; 0.2%), hypertension (0.2%), and tachycardia (0.2%) were the most frequently reported serious cardiovascular effects. No deaths reported.
Mohamed et al. 2009	68 hospital patients: 61 ingestion, 7 dermal exposures	Sri Lanka	Of the 56 patients with acute IMI poisoning (versus mixtures), only 2 developed severe symptoms. The majority had mild symptoms including nausea, vomiting, headache, dizziness, abdominal pain, and diarrhea. IMI exposure confirmed in 28 cases, with a median plasma concentration of 10.58 ng/L (IQR: 3.84–15.58 ng/L; range: 0.02–51.25 ng/L) on admission. Concentrations for 7 patients remained elevated for 10–15 hr post-ingestion, suggesting absorption and/or elimination may be saturable or prolonged at high doses. No deaths reported.
Phua et al. 2009	70 exposure cases reported to the Taiwan National Poison Center	China	Of the 57 cases of ingested neonics, the majority were of IMI ( $n = 53$ ), followed by ACE ( $n = 2$ ) and CLO ( $n = 2$ ). The 10 most severe cases were from IMI alone. Two deaths reported (mortality rate 2.9%).
<b>Chronic exposure</b>			
Carmichael et al. 2014	101 heart defect cases recruited from mothers who participated in a pop-based case control study in San Joaquin valley; 9 exposed/92 not exposed	USA	Significant association between residential proximity to agricultural use of IMI and tetralogy of Fallot (AOR 2.4, 95% CI: 1.1, 5.4).
Keil et al. 2014	407 children with ASD recruited from Childhood Autism Risks from Genetics and Environment (CHARGE) Study/206 controls	USA	Weak association between prenatal exposure to IMI and ASD (AOR 1.3, 95% CrI: 0.78, 2.2); OR increased to 2.0 (95% CrI: 1.0, 3.9) when limiting study population to those who self-identified as "frequent users" of flea and tick medicines containing IMI.
Marfo et al. 2015	35 symptomatic cases in Gunma prefecture/50 controls	Japan	Significant association between urinary DMAP and increased prevalence of memory loss, finger tremor, and other symptoms of unknown origin (OR 14, 95% CI: 3.5, 57).
Yang et al. 2014	73 anencephaly cases in San Joaquin valley; 6 exposed/67 not exposed	USA	Suggestive association between residential proximity to agricultural use of IMI and anencephaly (AOR 2.9, 95% CI: 1.0, 8.2).

Note: ACE, acetamidrid; AOR, adjusted odds ratio; ASD, autism spectrum disorder; CI, 95% confidence interval; CLO, clothianidin; CrI, credible interval; IMI, imidacloprid.

Il est estimé que les éléments rapportés témoignent pour l'essentiel qu'en l'absence de respect des conditions d'emploi actuelles, l'utilisation des préparations peut induire des effets néfastes sur la santé humaine et donc de l'importance du respect de ces conditions d'emploi, ne particulier pour les produits biocides à base de néonicotinoïdes utilisés à domicile, mais ne nécessitent pas l'ajout de recommandations spécifiques supplémentaires à celles indiquées dans la rubrique « Conditions d'emploi » figurant dans les AMM.

### 3.2.5. Thiaclopride

#### 3.2.5.1. Données de toxicologie animale

Le thiaclopride a été approuvé en tant que substance active phytopharmaceutique en 2005 et la procédure de renouvellement d'approbation est actuellement en cours. Le thiaclopride est également approuvé en tant que substance active biocide pour le traitement du bois depuis 2010.

Le thiaclopride fait l'objet d'une classification harmonisée depuis mai 2017.

Les données ci-dessous reflètent les conclusions des évaluations européennes phytopharmaceutique et biocide et l'opinion du Committee for risk assessment de l'ECHA.

#### Toxicité aiguë

Le RAC a proposé le classement suivant : *Toxique en cas d'ingestion (H301)* et *Nocif par inhalation (H332)*.

Le thiaclopride n'induit pas d'irritation cutanée, ni oculaire et ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée.

#### Toxicité subchronique

Les organes cibles identifiés dans les études de toxicité subchronique sont le foie chez les trois espèces étudiées (rat, souris et chien) et la thyroïde chez le rat, après administration par voie orale, par inhalation ou par voie cutanée. Les effets hépatiques observés chez le rongeur résultent d'un phénomène adaptatif. Des effets au niveau des surrénales chez la souris et de la prostate chez le chien sont également rapportés dans les études de toxicité à court terme.

Les doses sans effets néfastes observés lors d'administrations subchroniques sont fixées à 7,3 mg/kg pc/j après administration par voie orale chez le rat (étude de 90 jours) et 9 mg/kg pc/j chez le chien (études d'une durée de 90 jours à 1 an), 0,018 mg/L d'air après exposition par inhalation (étude de 28 jours chez le rat) et

100 mg/kg pc/j après exposition cutanée (étude de 28 jours chez le rat). Chez la souris, aucune dose sans effet néfaste observé n'a été fixée après administration subchronique, des effets étant notés chez les femelles dès la plus faible dose testée de 27 mg/kg pc/j.

#### Génotoxicité

Le thiaclopride ne présente pas de potentiel génotoxique.

Les résultats des études de génotoxicité ne conduisent pas à proposer de classement.

#### Toxicité chronique et cancérogénicité

Les principaux organes cibles identifiés après administration chronique chez le rongeur sont les mêmes que lors d'une administration subchronique : le foie et la thyroïde. Les modifications histopathologiques hépatiques deviennent néanmoins plus sévères lors d'expositions chroniques (dégénérescence et nécrose). A des doses supérieures, on observe également des effets sur les ovaires et l'utérus chez la souris et des myélopathies dégénératives ainsi que des effets oculaires chez le rat. Lors d'administrations chroniques, la dose sans effet néfaste observé est de 1,2 mg/kg pc/j chez l'espèce la plus sensible (étude de 2 ans chez le rat).

Trois types de tumeurs sont observés lors d'administrations chroniques de thiaclopride chez les rongeurs : des tumeurs ovariennes majoritairement bénignes chez la souris ainsi que des tumeurs utérines malignes et des tumeurs thyroïdiennes bénignes chez le rat, considérées comme pertinentes pour l'Homme. Ces effets ont conduit le RAC a proposé un classement *Cancérogène de catégorie 2 - H351 Susceptible de provoquer le cancer* (substance suspectée d'être cancérogène pour l'Homme).

#### Toxicité pour la reproduction

Dans les études de toxicité pour la reproduction chez le rat, le thiaclopride a entraîné, des effets sur la thyroïde et le foie chez les animaux adultes, des dystocies et une diminution du poids et de la viabilité de la descendance, la dose sans effet néfaste observé est de 2.7 mg/kg pc/j. Des dystocies, pouvant mener à la mort de l'animal, sont systématiquement observées dans les études menées chez le rat. Les données disponibles ne permettant pas d'écarter sa pertinence pour l'homme, Ces effets ont conduit le RAC a proposé un classement *Reprotoxique de catégorie 1B pour ses effets sur la fonction sexuelle et la fertilité - H360F Peut nuire à la fertilité* (substance présumée toxique pour la reproduction humaine).

Concernant la toxicité pour le développement, des pertes post-implantatoires sont observées dans les études de toxicité pour le développement prénatal chez le rat et le lapin. Chez le lapin, on observe une diminution du poids fœtal, des résorptions et des effets sur le squelette à des doses maternotoxiques. La dose sans effet néfaste observé maternelle est fixée à 2 mg/kg. Concernant le développement, une dose sans effet néfaste observé de 10 mg/kg pc/j a été fixée lors de l'évaluation européenne pharmaceutique. Néanmoins, lors de l'évaluation européenne biocide, les effets sur le poids fœtal (diminution de 6% par rapport au groupe contrôle) ont été considérés pertinents à partir de la dose de 10 mg/kg pc/j et la dose sans effet néfaste a ainsi été fixée à 2 mg/kg pc/j.

De plus, une augmentation du nombre de petits mort-nés, une baisse de la viabilité post-natale et une diminution du poids corporel des petits sont notées chez le rat.

Certains de ces effets sur le développement observés chez les deux espèces testées ne pouvant être attribués à une toxicité maternelle, ils ont conduit le RAC a proposé un classement *Reprotoxique de catégorie 1B pour ses effets sur le développement - H360D Peut nuire au fœtus* (substance présumée toxique pour la reproduction humaine).

#### Neurotoxicité

Des effets neurotoxiques sont observés les études chez le rat. Dans les études de toxicité aiguë, des effets narcotiques sont notés de manière constante. Ces effets ont conduit le RAC a proposé un classement en catégorie 3 pour une toxicité spécifique à la suite d'une exposition unique (*STOT SE 3, H336 Peut provoquer somnolence ou vertiges*). La dose sans effet neurotoxique néfaste observé est de 3,1 mg/kg pc.

Dans une étude de 2 ans chez le rat, on observe une augmentation de l'incidence de myélopathies dégénératives sans modification de la morphologie ou de la sévérité par rapport au groupe témoin.

Dans une étude de neurotoxicité du développement chez le rat, une diminution du poids corporel des petits mâles et femelles avant et après le sevrage, une maturation sexuelle retardée chez les mâles ainsi qu'une altération des performances dans le test d'évitement passif sont observées. De plus, de légères modifications des mesures morphométriques (diminution de la taille du corps calleux, du corps strié et du gyrus dentelé) sont également rapportées à la plus forte dose chez les mâles uniquement. La dose sans effet néfaste observé a été fixée à 4.4 mg/kg pc/j.

### Perturbation endocrinienne

Le thiaclopride est catégorisé comme « perturbateur endocrinien suspecté » selon l'option 3 et n'est pas classé selon l'option 2 du rapport de la Commission Européenne, *Commission staff working document impact assessment* (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218).

### Valeurs toxicologiques de référence

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne phytopharmaceutique en 2004 sont les suivantes : DJA = 0.01 mg/kg/j., ARfD = 0.03 mg/kg et AOEL = 0.02 mg/kg/j.

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne biocide en 2008 sont les suivantes : AEL<sub>court terme</sub> = 0.02 mg/kg/j, AEL<sub>moyen terme</sub> = 0.02 mg/kg/j et AEL<sub>long terme</sub> = 0.012 mg/kg/j .

### Classification

Le classement harmonisé du thiaclopride pour la santé humaine est le suivant :

*Cancérogène, catégorie 2 - H351 Susceptible de provoquer le cancer*

*Toxique pour la reproduction, catégorie 1B - H360FD Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus*

*Toxicité aiguë par inhalation, catégorie 4 - H332 Nocif par inhalation*

*Toxicité aiguë par voie orale, catégorie 3 - H301 Toxique en cas d'ingestion*

*Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique, catégorie 3 - H336 Peut provoquer somnolence ou vertiges*

### **3.2.5.2. Données recueillies dans le cadre de la toxicovigilance**

#### **3.2.5.2.1. Signalements de toxicovigilance au réseau Phyt'attitude de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole**

Sur la période 1997-2016, la CCMSA a reçu 5 signalements d'événements indésirables survenus lors de manipulation ou contact avec une préparation à base de thiaclopride, toutes imputabilités<sup>24</sup> confondues. Parmi ces 5 signalements, 2 comportaient des troubles-symptômes dont l'imputabilité à la spécialité commerciale contenant du thiaclopride était douteuse et aucun signalement ne comportait des troubles-symptômes d'imputabilité exclue.

Trois dossiers de signalement comportaient des troubles-symptômes d'imputabilité plausible. Deux de ces 3 dossiers faisant état d'une co-exposition à une autre préparation phytopharmaceutique dont l'imputabilité a été cotée plausible également ont été exclus de l'analyse.

Le 3<sup>ème</sup> signalement concerne un exploitant ayant appliqué la préparation durant 2 heures sur des arbres fruitiers. Il a présenté un prurit important siégeant au niveau du dos, sans lésion cutanée associée et les troubles ont disparu sans traitement en une dizaine de jours. L'expertise conclut à la difficulté d'incriminer directement la préparation à base de thiaclopride en raison de la réutilisation d'une combinaison jetable potentiellement souillée par les résidus de traitements antérieurs, qui a pu contribuer à l'apparition du prurit.

#### **3.2.5.2.2. Données du réseau des centres antipoisons**

##### **Cas accidentels non professionnels**

Parmi les 13 cas, 11 dossiers concernaient des adultes âgés de 36 à 76 ans ; l'âge n'était pas connu dans un dossier impliquant un adulte. On dénombrait 10 cas d'exposition lors d'activités de jardinage et un cas d'exposition qualifiée d'environnementale (exposition brève, à proximité d'un traitement en cours). On retrouvait dans cette série, une réaction d'allure allergique (sensation de picotements de la langue, œdème des lèvres et des paupières) chez une femme de 40 ans survenant 20 mn après avoir mangé des cerises traitées 3 semaines auparavant dont l'imputabilité était cotée possible.

Le seul dossier pédiatrique concernait une enfant de 5 ans ayant fait une chute dans une flaque d'effluents de rinçage du matériel ayant servi à appliquer le produit et qui avait présenté un érythème conjonctival, de gravité faible et d'imputabilité non exclue.

Les produits en cause étaient des préparations à usage de jardinage amateur dans 8 cas. Dans 4 cas il s'agissait de produits à usage professionnel et dans un dossier le nom commercial n'était pas connu, ce qui ne permet pas de déterminer le type d'usage.

L'exposition<sup>25</sup> s'était produite par inhalation dans 8 cas, par contact cutané dans 7 cas, par voie orale dans 2 cas ; dans 2 cas il s'agissait de contact oculaire. Cinq cas avaient été exposés par plusieurs voies (cutanée et/ou orale et/ou respiratoire et/ou oculaire).

<sup>24</sup> Une imputabilité est attribuée à chaque couple produit/trouble-symptôme ; l'imputabilité globale du dossier correspond à la plus forte imputabilité attribuée. Elle est cotée de I0 à I4 : exclu, douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable.

<sup>25</sup> L'exposition peut affecter plusieurs voies en même temps

Les symptômes<sup>26</sup> les plus fréquemment rencontrés étaient de type hépato-digestif pour 5 cas (diarrhée, douleurs digestives mal localisées, douleur rétrosternale, sécheresse des muqueuses), cutané pour 4 cas (douleur localisée, érythème/rash, prurit, éruption non précisée, œdème), neurologique et neuromusculaire pour 2 cas (céphalées, vertiges), oculaire pour 2 cas (conjonctivite/érythème conjonctival) ; des signes généraux à type de malaise, asthénie, tremblement général/frissons étaient rapportés dans 2 cas ; un sujet présentait une irritation des voies aériennes supérieures.

Un sujet a fait un malaise avec perte de connaissance compliquée d'une chute 15 mn après avoir appliqué une préparation à base de thiaclopride sur une culture de fraises sous serre pendant 20 mn sans protection particulière ; il a présenté également un rash cutané généralisé accompagné de frissons et d'une tachycardie ; l'évolution a été favorable, la gravité a été estimée modérée et l'imputabilité était cotée possible.

La gravité était cotée faible pour les autres cas.

L'imputabilité était cotée douteuse dans 7 cas, possible dans 4 cas et probable dans 2 cas.

### Cas accidentels professionnels

Six cas, tous de sexe masculin dont l'âge variait de 19 à 70 ans étaient retrouvés. Dans 3 cas il s'agissait de projections oculaires de produits phytopharmaceutiques ayant entraîné une conjonctivite/érythème conjonctival accompagné d'une douleur oculaire ; dans le 4<sup>ème</sup> cas, le sujet a présenté, après avoir semé des semences traitées, une sensation de picotements de la langue et des lèvres suivie de l'apparition 3 jours plus tard de troubles digestifs (douleurs épigastriques et diarrhée). L'imputabilité a été cotée douteuse en raison de la possibilité d'une co-exposition à d'autres produits. Dans le 5<sup>ème</sup> cas, le sujet avait siphonné à la bouche une buse du système d'application et avait présenté une irritation oro-pharyngée, de faible intensité et d'imputabilité probable. Le 6<sup>ème</sup> cas concerne un sujet ayant reçu une projection de la préparation sur le visage (fuite d'un tuyau) en même temps qu'il a inhalé le brouillard de pulvérisation pendant 5 mn (retour de vent) ; un œdème des lèvres avec sensation de picotements sur le visage, une sensation d'oppression thoracique, des frissons et une rhinite sont apparus rapidement après l'exposition ; les symptômes ont évolué favorablement en 24 h ; la gravité a été estimée faible et l'imputabilité était probable.

Il est estimé que les éléments rapportés témoignent pour l'essentiel qu'en l'absence de respect des conditions d'emploi actuelles, l'utilisation des préparations peut induire des effets néfastes sur la santé humaine et donc de l'importance du respect de ces conditions d'emploi, ne particulier pour les produits biocides à base de néonicotinoïdes utilisés à domicile, mais ne nécessitent pas l'ajout de recommandations spécifiques supplémentaires à celles indiquées dans la rubrique « Conditions d'emploi » figurant dans les AMM.

### 3.2.6. Dinotéfurane

Le dinotéfurane est approuvé en tant que substance active biocide depuis 2015, c'est également un principe actif entrant dans la composition de médicaments vétérinaires antiparasitaires à usage externe.

Il ne fait pas l'objet d'une classification harmonisée.

#### 3.2.6.1. Données de toxicologie animale

##### Toxicité aiguë

Le dinotéfurane n'est pas toxique après administration aiguë.

Il n'est pas irritant cutané, oculaire ou respiratoire et il ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée.

##### Toxicité subchronique

Les principaux effets toxiques rapportés pour toutes les espèces étudiées (rat, souris et chien) sont la diminution du gain de poids corporel corrélée à une diminution de la consommation alimentaire lors d'expositions sub-aiguë et sub-chronique par voie orale. La plus faible dose sans effet néfaste observé obtenue dans ces études est de 640 ppm, correspondant à 22 mg/kg pc/j chez le chien femelle exposé 52 semaines.

Par voie cutanée, le dinotéfurane n'induit aucun effet systémique ou local après une exposition de 28 jours chez le rat. Une dose sans effet néfaste observé est fixée à 1000 mg/kg pc/j (plus forte dose testée).

Par inhalation, une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire est observée chez le rat mâle uniquement exposés pendant 28 jours à la plus faible dose testée (0.22 mg/L).

<sup>26</sup> Un cas peut présenter plusieurs signes et symptômes

### Génotoxicité

Le dinotéfurane ne présente pas de potentiel génotoxique.

Les résultats des études de génotoxicité ne conduisent pas à proposer de classement.

### Toxicité chronique et cancérogénicité

Les principaux effets toxiques reportés chez le rat et la souris, après administration chronique par voie orale, sont une diminution du gain de poids corporel corrélée à une diminution de la consommation alimentaire.

Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence dans les études de cancérogénicité menées chez le rat et la souris, d'une durée de 104 et 78 semaines, respectivement. Une dose sans effet néfaste observé est fixée à 991 mg/kg pc/j chez le mâle et 1332 mg/kg pc/j chez la femelle (plus forte dose testée) pour l'étude menée chez le rat. Pour l'étude menée chez la souris, la dose sans effet néfaste observé est fixée à 3697 mg/kg pc/j chez le mâle et 4728 mg/kg pc/j chez la femelle (plus forte dose testée).

### Toxicité pour la reproduction

Le dinotéfurane n'induit aucune toxicité pour la fertilité d'après les résultats obtenus dans une étude de fertilité sur 2 générations réalisée chez le rat. Une dose sans effet néfaste observé est fixée à 822 mg/kg pc/j (plus forte dose testée).

Dans les études de toxicité pour le développement, une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire des animaux sont observées chez le rat et le lapin. Chez le lapin, ces changements sont accompagnés de signes cliniques (hypoactivité, position prostrée, halètement, nez et oreilles rouges, tremblements) et dans une seule étude, par des variations pathologiques macroscopiques au niveau du foie et de l'estomac dont la pertinence toxicologique demeure incertaine. Le dinotéfurane n'induit aucune toxicité pour le développement d'après les résultats obtenus dans deux études de toxicité du développement menées chez le rat et le lapin. La plus faible dose sans effet néfaste observé obtenue dans ces études est de 175 mg/kg pc/j.

### Neurotoxicité

Le dinotéfurane n'induit aucun effet neurotoxique chez le rat adulte après une exposition de 90 jours, ni dans une étude de neurotoxicité du développement.

### Perturbation endocrinienne

Le dinotéfurane n'est pas classé selon les options 2 et 3 du rapport de la Commission Européenne, *Commission staff working document impact assessment* (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218).

### Valeurs toxicologiques de référence

Les valeurs toxicologiques de référence retenues lors de l'évaluation européenne biocide de 2014 sont les suivantes : AEL<sub>court terme</sub> = 1.75 mg/kg pc/j, AEL<sub>moyen terme</sub> = 0.22 mg/kg pc/j et AEL<sub>long terme</sub> = 0.22 mg/kg pc/j.

### Classification

Le dinotéfurane ne possède pas de classification harmonisée. Lors de l'évaluation européenne biocide, aucune classification n'a été proposée.

## **3.2.6.2. Données recueillies dans le cadre de la toxicovigilance**

### **3.2.6.2.1. Données du réseau des centres antipoison**

Le dinotéfurane est un principe actif entrant dans la composition de médicaments vétérinaires antiparasitaires à usage externe ; sept cas ont été retrouvés, tous liés à un accident de la vie courante. Il s'agissait de projections oculaires lors de l'application du médicament vétérinaire (solution à appliquer en spot on) ayant entraîné des phénomènes irritatifs d'intensité variable et de gravité cotée faible (gêne, picotements, sensation de brûlure, douleur oculaire, conjonctivite/érythème conjonctival), d'évolution favorable pour les 4 cas dont le suivi est connu. La présence de perméthrine dans la formulation peut expliquer en partie la symptomatologie rapportée.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Les expositions de la population aux substances actives néonicotinoïdes sont une conséquence de leur utilisation en tant que produits phytopharmaceutiques, biocides et médicaments vétérinaires.

Dans le cadre de cette saisine, l'Anses a procédé à l'examen des données disponibles sur les dangers pour la santé humaine présentés par les six substances actives de la famille des néonicotinoïdes autorisées dans le cadre des règlements relatifs aux produits phytopharmaceutiques et/ou biocides. Plusieurs de ces substances font actuellement l'objet d'une réévaluation par l'EFSA ou l'ECHA. Les conclusions ci-dessous reflètent les données disponibles à la date de signature de cet avis et sont donc susceptibles d'évoluer en fonction des conclusions des évaluations européennes en cours ou de la publication de nouveaux travaux scientifiques.

A l'issue de la réévaluation des substances actives, les produits phytopharmaceutiques ou biocides contenant ces substances devront faire l'objet d'une nouvelle évaluation, pour chaque usage, de leur efficacité et des risques qu'ils présentent, afin de pouvoir statuer sur un renouvellement éventuel de leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour mémoire, les risques pour la population (consommateurs, opérateurs, travailleurs, personnes présentes lors du traitement et résidents), sont fonction, d'une part, des dangers décrits dans cet avis et, d'autre part, de l'exposition des personnes à la substance. Dans les domaines des produits phytopharmaceutiques et des biocides, les AMM des produits concernés ne sont délivrées et maintenues que si ces derniers ne présentent pas de risques inacceptables pour la santé et l'environnement, conformément aux critères fixés dans les Règlements respectifs dans les conditions d'usage préconisées par ces autorisations.

##### **Profil toxicologique des substances établi sur la base d'études expérimentales**

Sur la base des études de toxicologie menées sur des animaux de laboratoire jusqu'à des doses toxiques, études dont l'objectif est de mettre en évidence les organes cibles de la substance testée, l'ensemble des substances néonicotinoïdes étudiées, à l'exception du dinotéfurane, induisent des effets neurotoxiques chez le rat provoquant systématiquement une diminution de l'activité locomotrice. Celle-ci s'accompagne parfois de signes cliniques d'origine neurologique.

Dans les études de neurotoxicité du développement, la clothianidine, le thiaméthoxame et l'imidaclopride ont entraîné des modifications morphométriques du cerveau de la descendance. Ces effets sont considérés comme liés au mécanisme d'action des néonicotinoïdes qui sont des insecticides visant le système nerveux. Pour tous ces effets, des doses sans effet ont pu être déterminées et des VTR fixées (pour leurs valeurs, se reporter à la section consacrée à chaque substance).

Toutes les substances néonicotinoïdes étudiées, à l'exception du dinotéfurane, présentent une toxicité après administration aiguë par voie orale ; le thiaclopride montre également une toxicité par inhalation. Au vu des données toxicologiques les plus récentes, une classification en tant que *cancérogène de catégorie 2* (substance suspectée d'être cancérogène pour l'Homme), pourrait être proposée pour l'acétamipride, le thiaclopride ayant déjà été classé comme tel en mai 2017.

Le thiaclopride est également *toxique pour la reproduction (fertilité et développement) de catégorie 1B* (substance présumée toxique pour la reproduction humaine). Le classement *reprotoxique de catégorie 1B (H360FD - Peut nuire à la fertilité - Peut nuire au fœtus)*, conduit à ce que la substance remplisse les critères d'exclusion des Règlements (CE) N° 1107/2009 (produits phytopharmaceutiques) et (UE) N° 528/2012 (biocides). En outre, il satisfait également les critères intérimaires l'identifiant comme perturbateur endocrinien compte tenu de la concomitance du classement *H351 - Susceptible de provoquer le cancer*.

Rappelons que le thiaclopride, tout comme la clothianidine et le thiaméthoxame, ont été classés comme *perturbateurs endocriniens suspectés* dans le rapport de la Commission Européenne *Commission staff working document impact assessment* (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218) selon l'option 3 qui a catégorisé les substances actives phytopharmaceutiques ou biocides au regard de leur potentiel perturbateur endocrinien selon trois catégories : substances « perturbateur endocrinien (catégorie I) », « perturbateur endocrinien suspecté (catégorie II) », « substance active sur le système endocrinien (catégorie III) ». L'imidaclopride, l'acétamipride et le dinotéfurane ne sont classés dans aucune de ces catégories. Selon, l'option 2 qui comporte uniquement une catégorie, aucun néonicotinoïde n'a été considéré comme « perturbateur endocrinien ». Les critères intérimaires du règlement 1107/2009 conduisent, quant à eux, à classer uniquement le thiaclopride comme « perturbateur endocrinien »

Les substances néonicotinoïdes étudiées ne présentent pas de potentiel génotoxique. Cependant, concernant l'imidaclopride, des résultats divergeant des résultats présentés dans les dossiers soumis pour l'évaluation de la substance active apparaissent dans la littérature. Afin de lever les incertitudes, il est recommandé qu'une étude complémentaire *in vivo* soit réalisée.

Un résumé des principales données disponibles pour chacune des 6 substances étudiées concernant les dangers pour la santé humaine, reflété par leur classement toxicologique<sup>27</sup> et établi dans le respect du référentiel réglementaire (Règlement (CE) n°1272/2008), est présenté ci-dessous :

- **Acétamipride**

L'acétamipride a été approuvée en Europe en tant que substance active phytopharmaceutique en 2005 ; la procédure relative au renouvellement de son approbation est actuellement en cours. Dans ce cadre, les conclusions de l'EFSA<sup>28</sup>, qui intègrent les données de la littérature scientifique, ont été publiées au mois de novembre 2016. (Le détail de l'évaluation est disponible dans les conclusions de l'EFSA publiées sur son site web). L'acétamipride est également en cours d'évaluation en tant que substance active biocide. L'évaluation sera finalisée dans le courant de l'année 2017. Cette substance fait l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (règlement (CE) N°1272/2008).

Dans ses conclusions récentes, l'EFSA a proposé le classement suivant : *toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 H301 - toxique en cas d'ingestion ; Cancérogénicité, catégorie 2 H351- Susceptible de provoquer le cancer (substance suspectée d'être cancérogène pour l'Homme).*

En effet, l'acétamipride a montré des effets cancérogènes chez le rat mais pas chez la souris. Sur la base d'effets neurotoxiques détectés dans une étude de neurotoxicité pour le développement, l'EFSA propose également d'abaisser les valeurs de l'ARfD et de l'AOEL. Une actualisation du classement de la substance dans le cadre de la procédure européenne coordonnée par l'ECHA est recommandée.

Les doses sans effet ont permis de fixer des valeurs toxicologiques de référence. Les nouvelles valeurs toxicologiques de référence proposées sont : DJA = ARfD = AOEL = 0.025 mg/kg/j.

La procédure de renouvellement d'approbation de la substance étant actuellement en cours, les préparations bénéficiant actuellement d'une autorisation de mise sur le marché seront réexaminées sur la base des résultats de l'évaluation de la substance au regard des dangers et des risques, en prenant en compte les usages et les conditions d'emploi des préparations.

- **Clothianidine**

La clothianidine a été approuvée en Europe en tant que substance active phytopharmaceutique en 2005 et en tant que substance active biocide en 2015. Elle fait également l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (Règlement (CE) N° 1272/2008) stipulant pour la santé humaine : *toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 H302- Nocif en cas d'ingestion.*

Les valeurs toxicologiques de référence fixées en 2005 lors de l'évaluation européenne dans le cadre de la réglementation relative aux substances phytopharmaceutiques sont les suivantes : DJA = 0.097 mg/kg/j., ARfD = 0.10 mg/kg et AOEL = 0.10 mg/kg/j., celles fixées lors de l'évaluation européenne biocide en 2014 sont les suivantes : DJA = 0.10 mg/kg/j., ARfD = 0.25 mg/kg, AEL<sub>court terme</sub> = 0.25 mg/kg/j, AEL<sub>moyen terme</sub> = 0.2 mg/kg/j et AEL<sub>long terme</sub> = 0.10 mg/kg/j.

L'ARfD définie lors de l'évaluation phytopharmaceutique est différente de celle fixée lors de l'évaluation biocide, les études sur la base desquelles chacune est établie étant différentes. La réévaluation actuellement en cours au niveau européen de la clothianidine en tant que substance active phytopharmaceutique pourra permettre une harmonisation de ces valeurs ; les préparations phytopharmaceutiques bénéficiant actuellement d'une autorisation de mise sur le marché seront réexaminées sur la base des résultats de l'évaluation de la substance au regard des dangers et des risques en prenant en compte les usages et les conditions d'emploi des préparations.

- **Thiaméthoxame**

Le thiaméthoxame a été approuvé en Europe en tant que substance active phytopharmaceutique en 2007, la procédure de renouvellement d'approbation est actuellement en cours. Le thiaméthoxame est approuvé en tant que substance active biocide depuis 2010 pour les produits de traitement du bois et depuis 2015

<sup>27</sup> Un classement toxicologique harmonisé est proposé par l'ECHA et adopté par la Commission européenne via une modification du règlement (CE) n°1272/2008.

<sup>28</sup> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4610/epdf>

pour les produits insecticides. Il fait également l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (règlement (CE) N° 1272/2008) stipulant pour la santé humaine: *toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 H302 Nocif en cas d'ingestion.*

Les valeurs toxicologiques de référence fixées lors de l'évaluation européenne dans le cadre de la réglementation relative aux substances phytopharmaceutiques en 2006 sont les suivantes : DJA = 0.026 mg/kg/j, ARfD = 0.5 mg/kg et AOEL = 0.08 mg/kg/j. Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne biocide en 2012 sont les suivantes : AEL court terme = 0.15 mg/kg/j, AEL moyen terme = 0.0405 mg/kg/j et AEL long terme = 0.0263 mg/kg/j.

Les effets rapportés dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement seront analysés dans le cadre de la procédure européenne d'évaluation relative au renouvellement d'approbation en tant que substance active phytopharmaceutique qui est en cours, les doses sans effet néfaste ainsi que le classement de la substance seront également revus dans ce cadre.

La procédure de renouvellement d'approbation de la substance en tant que substance active phytopharmaceutique étant actuellement en cours, les préparations phytopharmaceutiques bénéficiant actuellement d'une autorisation de mise sur le marché seront réexaminées sur la base des résultats de l'évaluation de la substance au regard des dangers et des risques, en prenant en compte les usages et les conditions d'emploi des préparations.

- **Imidaclopride**

L'imidaclopride a été approuvée en tant que substance active phytopharmaceutique en 2008 et en tant que substance active biocide en 2013. C'est également un principe actif entrant dans la composition de médicaments vétérinaires antiparasitaires à usage externe. L'imidaclopride fait également l'objet d'une classification harmonisée depuis 2009 (règlement (CE) N°1272/2008) stipulant pour la santé humaine: *Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 H302 Nocif en cas d'ingestion*

Les valeurs toxicologiques de référence fixées lors de l'évaluation européenne en 2008 dans le cadre de la réglementation relative aux substances phytopharmaceutiques sont les suivantes : DJA = 0.06 mg/kg pc/j, ARfD = 0.08 mg/kg pc et AOEL = 0.08 mg/kg pc/j.

Les VTR, plus conservatrices, proposées lors de l'opinion scientifique de l'EFSA sur la neurotoxicité développementale en 2013 sont les suivantes : ARfD = 0.06 mg/kg pc et AOEL = 0.06 mg/kg pc/j.

Les VTR fixées lors de l'évaluation européenne biocide en 2011 sont les suivantes : AEL court terme = 0.4 mg/kg pc/j, AEL moyen terme = 0.2 mg/kg pc/j et AEL long terme = 0.06 mg/kg pc/j .

Concernant la génotoxicité, des divergences ont été observées entre les résultats des études présentées dans les dossiers européens relatifs à la substance et ceux publiés dans la littérature scientifique. Cependant, les études publiées ne permettent pas de définir précisément les substances ou produits testés (composition des formulations, profil d'impuretés de la substance active). De plus, dans ces essais les données de cinétiques permettant de vérifier l'exposition des cellules cibles sont manquantes. Si ces résultats génèrent une incertitude sur le potentiel génotoxique, il faut noter que l'imidaclopride n'a pas montré d'effet cancérogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Toutefois, afin de lever ces incertitudes, il est recommandé qu'une étude complémentaire *in vivo* soit réalisée. Cette étude devrait être réalisée sur la substance active, l'imidaclopride, parfaitement caractérisée et entrant dans les critères de spécifications.

- **Thiaclopride**

Le thiaclopride a été approuvé en tant que substance active phytopharmaceutique en 2005 et la procédure de renouvellement d'approbation est actuellement en cours. Le thiaclopride est également approuvé en tant que substance active biocide pour le traitement du bois depuis 2010. Le thiaclopride dispose d'une classification harmonisée depuis mai 2017 (règlement (CE) N°1272/2008) stipulant, pour la santé humaine, : *Toxique en cas d'ingestion (H301) et Nocif par inhalation (H332), Cancérogénicité, catégorie 2 -H351- Susceptible de provoquer le cancer (substance suspectée d'être cancérogène pour l'Homme) et reprotoxique de catégorie 1B pour ses effets sur la fonction sexuelle et la fertilité - H360FD Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus. (substance présumée toxique pour la reproduction humaine). Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique, catégorie 3 - H336 Peut provoquer somnolence ou vertiges.*

En effet, le thiaclopride a entraîné des tumeurs utérines malignes et des tumeurs thyroïdiennes bénignes chez le rat ainsi que des tumeurs ovariennes bénignes chez la souris. De plus, dans des études chez le rat, on a observé des dystocies et des effets sur le développement embryon-fœtal.

Du fait de son classement toxicologique, les critères d'exclusion s'appliqueront à l'issue de la période d'approbation, lors de la phase de renouvellement d'autorisation de la substance active qui est actuellement en cours. A terme, aucune préparation ne devrait donc rester sur le marché.

- **Dinotéfurane**

Le dinotéfurane est approuvé en tant que nouvelle substance active biocide depuis 2015, c'est également un principe actif entrant dans la composition de médicaments vétérinaires antiparasitaires à usage externe. Il ne fait pas l'objet d'une classification harmonisée. Lors de l'évaluation européenne biocide, aucune classification n'a été proposée.

Les valeurs toxicologiques de référence retenues lors de l'évaluation européenne biocide de 2014 sont les suivantes : AEL<sub>court terme</sub> = 1.75 mg/kg/j, AEL<sub>moyen terme</sub> = 0.22 mg/kg/j et AEL<sub>long terme</sub> = 0.22 mg/kg/j.

### ***Risques cumulés***

En ce qui concerne les risques cumulés, l'exposition « aux néonicotinoïdes » pourrait être induite par des expositions combinées à plusieurs de ces substances provenant de plusieurs sources (produits phytopharmaceutiques, biocides, médicaments vétérinaires), et potentiellement par plusieurs voies (inhalation, ingestion, contact cutané).

L'évaluation des risques découlant de ces expositions cumulées est très complexe à mettre en œuvre. Des travaux importants de développement méthodologique menés au niveau européen sous l'égide de l'EFSA et de la Commission européenne, travaux auxquels l'Anses a activement participé, sont en cours de finalisation. Ils devraient permettre à terme de disposer d'une méthodologie basée, d'une part sur l'estimation des expositions, et d'autre part sur l'identification de groupes d'évaluation cumulative pour les substances actives qui seront soumises à des évaluations cumulées.

Il est à noter que les travaux réalisés par l'Anses, tant dans le cadre de cette saisine sur les usages des néonicotinoïdes, que par l'acquisition de données visant à mieux documenter les expositions liées aux usages domestiques (enquête en cours Pesti'home), permettront d'améliorer les connaissances des expositions domestiques aux substances néonicotinoïdes utilisées en tant que préparations phytopharmaceutiques, biocides et médicaments vétérinaires.

Deux programmes de recherche européens dont l'Anses est partenaire : ACROPOLIS<sup>29</sup>, qui est finalisé, et EuroMix (*a tiered strategy for risk assessment of mixtures of multiple chemicals*), actuellement en cours, ont pour objectif de répondre à l'enjeu majeur que représente l'évaluation des risques cumulés. Le programme EuroMix vise à développer une stratégie, validée expérimentalement (études *in vivo* et *in vitro*), de regroupement et d'analyse de risque de mélanges de produits chimiques provenant de sources multiples (alimentation, air, sols..), et au cours des différentes étapes de la vie. Les résultats des expérimentations réalisées seront, notamment, traduits en termes de guides pratiques pour la mise en œuvre de la future stratégie d'évaluation toxicologique.

Les résultats de ce programme ainsi que les travaux méthodologiques menés par l'EFSA seront utilisés pour conduire une évaluation cumulée des risques pour les usages des produits biocides, phytopharmaceutiques et médicaments vétérinaires qui resteraient autorisés à l'issue des évolutions réglementaires nationales et européennes, après l'application des critères d'exclusion liés à la classification des substances.

### ***Effets observés sur la santé humaine (données de toxicovigilance et d'épidémiologie)***

Pour les 6 substances néonicotinoïdes étudiées, les éléments concernant les expositions aiguës rapportées par les réseaux de vigilance sont en cohérence avec ceux décrits dans la revue publiée récemment par Cimino et al. (2017). Ils concernent principalement l'imidaclopride, substance à l'origine de la majorité des cas publiés. Ces éléments témoignent qu'en l'absence de respect des conditions d'emploi, l'utilisation des préparations peut induire des effets sur la santé humaine : d'après les données issues des signalements de toxicovigilance et du réseau des centres anti-poisons, les principaux symptômes rapportés sont bénins et sont d'ordre digestif, cutané, oculaire et neurologique (céphalées, vertiges). Ces derniers sont attendus au vu du mécanisme d'action des néonicotinoïdes.

---

<sup>29</sup> ACROPOLIS <http://www.acropolis-eu.com>

S'agissant de la synthèse de 4 études épidémiologiques de type cas-témoins (Cimino *et al.* 2017) étudiant les liens entre exposition chronique à des produits à base de néonicotinoïdes et événements de santé, les résultats suggèrent une association entre l'exposition chronique aux néonicotinoïdes et des atteintes neurologiques ou neuro-développementales. Cependant, les auteurs font état de limites méthodologiques inhérentes à chacune de ces études. Ils estiment que des études épidémiologiques supplémentaires sur les effets des expositions chroniques aux néonicotinoïdes chez l'homme sont nécessaires pour conclure sur un lien entre ces expositions et les atteintes observées.

**L'ensemble de ces données, analysé en fonction des standards actuels de l'évaluation scientifique des risques, dans le cadre du règlement européen en vigueur, ne met pas en évidence de risque inacceptable pour la santé humaine dans le respect des conditions d'emploi fixées dans les autorisations de mise sur le marché.**

Toutefois, l'Anses estime qu'une attention particulière doit être portée à l'usage du thiaclopride compte tenu des caractéristiques de danger de la substance, de l'accroissement important de son utilisation en tant que substance phytopharmaceutique constatée au cours de la période 2010-2015, et des incertitudes tenant aux expositions cumulées avec d'autres produits phytopharmaceutiques ou biocides présentant des caractéristiques de danger similaires.

L'interdiction de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant une ou des substances actives de la famille des néonicotinoïdes et de semences traitées avec ces produits est prévue par la loi n° 2016-1087 du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages dès le 1<sup>er</sup> septembre 2018, à l'exception des usages qui feront l'objet d'une dérogation à l'interdiction pouvant être accordée jusqu'au 1er juillet 2020 par arrêté conjoint des ministres chargés de l'agriculture, de l'environnement et de la santé sur la base d'un bilan établi par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail qui compare les bénéfices et les risques liés aux usages des produits phytopharmaceutiques contenant des substances actives de la famille des néonicotinoïdes autorisés en France avec ceux liés aux usages de produits de substitution ou aux méthodes alternatives disponibles.

En tout état de cause, l'Agence estime qu'au regard des caractéristiques de danger du thiaclopride, et des éléments ci-dessus sur les expositions croissantes et les incertitudes, il est souhaitable de réduire au maximum les usages pour les produits à base de cette substance dès 2018.

Par ailleurs, pour l'ensemble des substances néonicotinoïdes, les conclusions des évaluations en cours au niveau européen, incluant les études publiées dans la littérature scientifique, seront prises en compte dès qu'elles seront validées afin de réviser les évaluations (et le cas échéant les conditions d'emploi) des produits phytopharmaceutiques et biocides les contenant.

Enfin, l'Anses rappelle l'importance du respect des conditions d'emploi prévues dans les autorisations de mise sur le marché des produits pour prévenir d'éventuels impacts sur la santé humaine.

**Dr Roger GENET**

**MOTS-CLES**

Néonicotinoïdes, Insecticide, Biocide, Produit phytopharmaceutique, Médicament vétérinaire, Toxicologie, Toxicovigilance, Santé humaine.

Neonicotinoids, Insecticide, Biocide, Phytopharmaceutical product, Veterinary medicine, Toxicology, Toxicovigilance, Human health

**BIBLIOGRAPHIE**

Bagri et al. An in vivo assay of the mutagenic potential of imidacloprid using sperm head abnormality test and dominant lethal test. *Drug and Chemical Toxicology* Volume 38, 2015 - Issue 3 342-348

Bagri et al. Assessment of imidacloprid-induced mutagenic effects in somatic cells of Swiss albino male mice. *Drug and Chemical Toxicology* Volume 39, 2016 - Issue 4 412-417

Bal et al. Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats. *Cell Biochem Funct.* 2012 Aug;30(6):492-9.

California Environmental Protection Agency, 2006. Imidacloprid. Risk characterization document dietary and drinking water exposure. <http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/rcd/imidacloprid.pdf>

Cimino AM, Boyles AL, Thayer KA, Perry MJ, 2017. Effects of Neonicotinoid Pesticide Exposure on Human Health: A Systematic Review. *Environ Health Perspect.* 2017 Feb;125(2):155-162. doi: 10.1289/EHP515.

De Oliveira IM, Nunes BV, Barbosa DR, Pallares AM, Faro LR. Effects of the neonicotinoids thiametoxam and clothianidin on in vivo dopamine release in rat striatum. *Toxicology Letters*, 2010, Vol.192(3), pp.294-297

Demsia et al. Assessment of the genotoxicity of imidacloprid and metalaxyl in cultured human lymphocytes and rat bone-marrow. *Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis Mutation Research* 634 (2007) 32–39.

ECHA. Assessment Report of Clothianidine-Product 18. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products-October 2014

ECHA. Clothianidine Competent authority report Germany-Document II- Evaluation report- Final Draft version 01-2014.

ECHA. Dinotefurane Assessment Report, 17 June 2014 (PT18)

ECHA. Assessment report and CAR of imidacloprid under Biocidal regulation (2011).

ECHA. Thiacloprid. Assessment Report. Product-type 8 (Wood Preservative). Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC.

ECHA. Thiacloprid. Opinion of the Committee for Risk Assessment on a dossier proposing harmonised classification and labelling at EU level. CLH-O-0000001412-86-54/F. 15 March 2015.

ECHA. Thiacloprid. CLH Report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Soumis par le Royaume-Uni en décembre 2013.

ECHA. Thiamethoxam. Assessment Report. Product-type 8 (Wood Preservative). Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC. Soumis par l'Espagne en février 2008.

ECHA. Thiamethoxam. Assessment Report. Product-type 18 (insecticides, acaricides and products to control other arthropods) Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC.

EFSA. Acetamiprid updated RAR Volume 3 – Annex B (AS). Draft Re-Assessment Report and Proposed decision of the Netherlands prepared in the context of the possible renewal of acetamiprid under Regulation (EC) 1107/2009. (inclue les données de la littérature scientifique).

EFSA. Acetamiprid updated RAR. List of endpoints September 2016

EFSA. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetamiprid (EFSA Journal 2016;14(11):4610), approved 17 October 2016

EFSA PPR Panel Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid. EFSA Journal 2013; 11(12):3471.

EFSA Public consultation on the terms of reference of the Scientific Committee Working Group on "Harmonisation of risk assessment methodologies for human health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals" European Food Safety Authority (EFSA). <http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/161024a.pdf>

EFSA Scientific Opinion. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). EFSA Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Journal 2013;11(7):3293. <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3293.htm>

EFSA Scientific Opinion. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food. EFSA Journal 2013;11(12):3472. <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3472.htm>

EFSA Scientific Report (2008) 148, 1-120 Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance imidacloprid.

EFSA. Thiacloprid. Competent Authority Report: UK. Document II-A. Effects Assessment for the Active Substance Thiacloprid.

EFSA. Thiacloprid. Volume 1 and Volume 3 Annex B to the Report and Proposed Decision of the United Kingdom made to the European Commission under Article 8(1) of 91/414/EEC.

EFSA. Thiamethoxam. Volume 1, Volume 3 and addenda of Annex B to the Report and Proposed Decision of Spain made to the European Commission under Article 8(1) of 91/414/EEC. Soumis par l'Espagne en mars 2001.

European Commission. Review report for the active substance clothianidin- SANCO/10533/05-Final- 18 january 2005 (end point and related information)

European Commission. Review Report for the active substance thiacloprid, Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 29 June 2004 in view of the inclusion of thiacloprid in Annex I of Directive 91/414/EEC. SANCO/4347/2000 – Final. 13 May 2004

European Commission. Review Report for the active substance thiamethoxam, Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 14 July 2006 in view of the inclusion of thiamethoxam in Annex I of Directive 91/414/EEC. SANCO/10390/2002 - rev. final – 14 July 2006.

External Scientific Report to be submitted to EFSA. GP/EFSA/PRAS/2013/02. "Toxicological data collection and analysis to support grouping of pesticide active substances for cumulative risk assessment of effects on the nervous system, liver, adrenal, eye, reproduction and development and thyroid system" Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ; National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) ; Azienda Ospedaliera Luigi Sacco - Polo Universitario (en cours)

Gawade et al. A detailed study of developmental immunotoxicity of imidacloprid in Wistar rats. Food and Chemical Toxicology 51 (2013) 61-70

Glass R. *et al.* External scientific report submitted to EFSA. Collection and assessment of data relevant for non-dietary cumulative exposure to pesticides and proposal for conceptual approaches for non-dietary cumulative exposure assessment. Fera, EFSA question N° 2010-0086. <http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/pub/346e.htm>

Hafez et al. The Neonicotinoid Insecticide Imidacloprid: A Male Reproductive System Toxicity Inducer-Human and Experimental Study. Toxicol open access 2016, 2:1.

- Inserm (dir.). Pesticides : Effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/4820>
- Kapoor et al. Toxicological impact of technical imidacloprid on ovarian morphology, hormones and antioxidant enzymes in female rats. *Food and Chemical Toxicology* 49(2011) 3086-3089.
- Karabay et al. Cytogenetic and genotoxic effects of the insecticides, imidacloprid and methamidophos. *Genet. Mol. Res.* 4 (4): 653-662 (2005).
- Kataria et al. Cytogenetic and hematological alterations induced by acute oral exposure of imidacloprid in female mice. *Drug Chem Toxicol.* 2016;39(1):59-65.
- Kienzler et al. JRC science and policy reports. Assessment of Mixtures -Review of Regulatory Requirements and Guidance. 2014. <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/news/assessment-mixtures-report>
- Kimura-Kuroda et al. Nicotine-Like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats.
- Kimura-Kuroda et al. Neonicotinoid Insecticides Alter the Gene Expression Profile of Neuron-Enriched Cultures from Neonatal Rat Cerebellum. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* October 2016
- Kortenkamp A., Evans R., Faust M., Kalberlah F., Scholze M., Schuhmacher-Wolz U. Scientific Report submitted to EFSA. Investigation of the state of the science on combined actions of chemicals in food through dissimilar modes of action and proposal for science-based approach for performing related cumulative risk assessment. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2012.EN-232/pdf>
- Nielsen E. et al. External Scientific Report submitted to EFSA. Identification of Cumulative Assessment Groups of Pesticides. EFSA question N° 2009-01092. <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/269e.htm>
- Ntzani EE, Chondrogiorgi M, Ntritsos G, Evangelou E, Tzoulaki I, 2013. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. EFSA supporting publication 2013:EN-497, 159 pp.
- Pest Management Regulatory Agency. Thiamethoxam - EVALUATION REPORT. ERC2007-0. 22 June 2007
- Prarabdh et al. Immunotoxic effects of imidacloprid following 28 days of oral exposure in BALB/c mice. *Environmental Toxicology and pharmacology* 35 (2013) 408-418.
- Rodrigues KJ, Santana MB, Do Nascimento JL, Picanço-Diniz DL, Maués LA, Santos SN, Ferreira VM, Alfonso M, Durán R, Faro LR. Behavioral and biochemical effects of neonicotinoid thiamethoxam on the cholinergic system in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2010 Jan; 73(1):101-7
- Saxena et al. Lack of genotoxic potential of pesticides, spinosad, imidacloprid and neem oil in mice (*Mus musculus*). *J Environ Biol.* 2016 Mar; 37(2):291-5.
- Stivaktakis et al. Long-term exposure of rabbits to imidacloprid as quantified in blood induces genotoxic effect. *Chemosphere* 149 (2016) 108-113
- Swenson TL, Casida JE. Neonicotinoid formaldehyde generators: Possible mechanism of mouse-specific hepatotoxicity/hepatocarcinogenicity of thiamethoxam. *Toxicology Letters* 216 (2013) 139-145
- Vohra et al. Effect of Imidacloprid on Reproduction of Female Albino Rats in Three Generation Study. *Veterinar Sci Technolo* 2016, 7:4
- United States Environmental Protection Agency. Thiacloprid - Human Health Risk Assessment of New uses on Stone Fruit and Peppers. DP No D376178. 31 October 2012.
- United States Environmental Protection Agency. Thiamethoxam - Human Health Risk Assessment for The Higher Tolerance, Use of New Formulations, and Increased Maximum Seasonal

Application Rate on Imported Coffee Beans, and Condition-of-Registration Data for Leafy Vegetables (Group 4). DP No D402441. 11 December 2012.

Wolterink G et al. External Scientific Report submitted to EFSA. 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" Agence national de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ; National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) ; Azienda Ospedaliera Luigi Sacco - Polo Universitario. <http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/doc/392e.pdf>

ANNEXE 1

Saisine 2016-SA-0104



28 AVR. 2016

2016 -SA- 0 1 0 4

Ministère de l'environnement,  
de l'énergie et de la mer

Secrétariat d'État à la  
Biodiversité

Ministère des affaires sociales  
et de la santé

Paris, le 25 AVR. 2016

Madame la Directrice générale,

A la suite de la saisine interministérielle du 24 juin 2015 relative à l'utilisation des néonicotinoïdes (imidaclopride, thiaméthoxame, clothianidine, acétamipride et thiaclopride), l'Anses a rendu ses premières conclusions le 7 janvier dernier portant sur les trois néonicotinoïdes soumis au moratoire européen. Celles-ci pointent notamment le manque de connaissance concernant l'impact de ces trois néonicotinoïdes (imidaclopride, thiaméthoxame, clothianidine) sur les abeilles. L'agence souligne également qu'en l'absence de mesures de gestion adaptées, l'utilisation de ces néonicotinoïdes entraîne de sévères effets négatifs sur les espèces non-cibles qui fournissent des services écosystémiques incluant la pollinisation et la lutte intégrée.

L'Anses poursuit ses travaux concernant les substances acétamipride et thiaclopride, dont l'actualisation des évaluations avec les données de la littérature est en cours au niveau européen dans le cadre de la procédure de renouvellement de l'autorisation de ces substances.

Par ailleurs, des publications récentes suscitent des interrogations sur les risques pour la santé humaine et révèlent notamment un effet possible sur le développement cérébral de certaines de ces substances.

Dans ce contexte, l'Anses a été saisie le 18 mars dernier par le Ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt afin de mener d'ici le 31 décembre 2016 une évaluation comparative mettant en balance les risques et les bénéfices des substances néonicotinoïdes par rapport aux autres produits phytopharmaceutiques et aux méthodes non chimiques de prévention ou de lutte.

**Madame Caroline GARDETTE**  
Directrice générale par intérim de l'Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 MAISONS ALFORT Cedex

En complément, il vous est également demandé de conduire une expertise approfondie concernant les effets sur la santé humaine de l'ensemble des substances néonicotinoïdes autorisées à ce jour au niveau national en tant que produit phytopharmaceutique et en tant que produit biocide.

Votre évaluation prendra en compte l'applicabilité des mesures de gestion du risque sur le terrain définies pour l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et des produits biocides dans le cadre des autorisations de mise sur le marché. Elle s'appuiera également sur les études relatives à l'exposition cumulée des travailleurs agricoles et de la population en général à ces produits.

Votre évaluation pourra utilement identifier les données manquantes permettant d'évaluer les risques que présentent les néonicotinoïdes ou les autres alternatives chimiques, tant pour la santé humaine que pour l'environnement afin d'identifier les incertitudes dans la caractérisation des risques liés à l'utilisation de ces produits.

Les résultats de cette expertise complémentaire sont également attendus pour le 31 décembre 2016. Ils seront intégrés aux résultats de l'évaluation comparative, afin de constituer un unique rapport complet à destination des Ministres concernés.

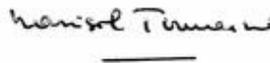
Nous vous prions de croire, Madame la Directrice générale, à l'assurance de notre considération distinguée.

La Ministre de  
l'environnement, de l'énergie  
et de la mer, chargée des  
relations internationales sur le  
climat



Ségolène ROYAL

La Ministre des affaires  
sociales et de la santé



Marisol TOURAINE

La Secrétaire d'Etat chargée  
de la  
biodiversité auprès de la  
Ministre de l'environnement,  
de l'énergie et de la mer,  
chargée des relations  
internationales sur le climat



Barbara POMPILI