



Direction d'évaluation des produits réglementés

Comité d'experts spécialisé "PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES : SUBSTANCES ET PREPARATIONS CHIMIQUES "

Procès-verbal de la réunion du 27 mars 2018

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

- Membres du comité d'experts spécialisé
 - P. Berny,
 - M-F. Corio-Costet,
 - M. Gallien,
 - C. Gauvrit,
 - S. Grimbuhler,
 - B. Frerot,
 - F. Laurent,
 - L. Mamy,
 - M. Millet,
 - F. Nessler,
 - J. Stadler,
 - E. Thybaud,
 - A. Venant.
- Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- J-P. Cugier,
- J-U. Mullot,

Présidence

M. Thybaud assure la présidence de la séance pour la journée.



1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

- 3.1 Evaluation du dossier N'LOCK
- 3.2 Evaluation du dossier NEXIDE
- 3.3 Evaluation du dossier XINIA

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTERETS

L'analyse réalisée par l'Anses a mis en évidence des liens d'intérêt (sans risques de conflits d'intérêt) pour :

- Philippe Berny pour le produit XINIA de la société BAYER, du fait de l'extraction de données de toxicovigilances sur des produits de cette société (DECIS, GAUCHO, et MESUROL) sur des espèces non cibles, entre janvier 2008 et décembre 2012 (rémunération perçue par Vétagro Sup).

- Sonia Grimbuhler pour le produit N-LOCK de la société DOW AGROSCIENCES et pour le produit NEXIDE de la société CHEMINOVA (FMC) et pour le produit XINIA de la société BAYER, du fait d'un projet portant sur l'amélioration des pulvérisateurs (création d'un indicateur sécurité face au risque chimique sur le pulvérisateur) pour l'UIPP (rémunération perçue par IRSTEA, contrat terminé en 2015).

Aucune mesure de gestion n'est nécessaire pour ces liens d'intérêt considérés comme mineurs.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES, au vu de l'ordre du jour adopté, s'ils ont des liens voir des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été détectés : aucun des experts ne présente d'autre lien ou conflit d'intérêt.

3. SYNTHESE DES DEBATS, DETAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1 EVALUATION DU DOSSIER N'LOCK

Nom spécialité	N-LOCK
Type de demande	Demande d'AMM (MFSC)
Numdoc	2016-0669
Substance active	Nitrapyrine micro-encapsulée
Pétitionnaire	DOW AGROSCIENCES

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 13 experts sur 15 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

EXPOSE GENERAL DE LA DEMANDE LORS DU CES DU 27/02/2018

La préparation N-LOCK est un inhibiteur de nitrification composé de 200 g/L de nitrapyrine se présentant sous la forme de micro-capsules de 2,5 µm de diamètre, appliquée après dilution en pulvérisation au sol, soit seul avant l'apport d'un engrais solide azoté, soit en mélange extemporané à une solution azotée (épandage en plein) ou à un lisier (épandage localisé).

Il s'agit d'une évaluation exceptionnellement présentée au CES d'un dossier de préparation relevant de la législation sur les matières fertilisantes du fait des méthodologies d'évaluation appliquées, similaires à celles des produits phytopharmaceutiques.



Un premier dossier déposé en février 2014 a été examiné par ce même CES en février 2015. Suite à cette séance du CES un avis défavorable de l'Anses a été émis (avis n° 2014-0085 de l'Anses du 18 mars 2015) et un refus d'AMM a été émis par la DAMM.

Suite à ce refus, une nouvelle réunion de pré-soumission relative à un dossier d'AMM actualisé a été organisée avec la firme en septembre 2015. Le dossier actualisé a été déposé et évalué par l'Anses.

DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION N-LOCK LORS DU CES DU 27/02/2018

Un expert indique que certains métabolites de produits phytosanitaires sont, comme le 6-CPA (6-chloropicolinic acid), également des dérivés de l'acide picolinique.

Un agent Anses rappelle que la nitrapyrine n'étant pas une substance phytosanitaire, elle n'est pas encadrée par la réglementation relative à ces substances fixant les références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine et notamment la valeur de 0,1 µg/L pour les substances actives. Ainsi, une approche reposant sur une évaluation des risques pour le consommateur a été réalisée par rapport aux concentrations estimées pour les 2 métabolites majeurs de la nitrapyrine (6-CPA et DCMP) dans les eaux souterraines.

Une alerte relative à la cancérogénicité porte sur le métabolite DCMP de la nitrapyrine d'après un logiciel de relation structure-activité, par ailleurs les trois tests de génotoxicité disponibles ont un résultat négatif. Le seuil TTC de 1,5 µg/kg/j qui correspond à un TTC de classe de Cramer 3 (cancérogène non génotoxique et non organo phosphoré) a été utilisé dans le cadre de l'évaluation. Un expert signale que le test d'Ames sans S9 de Hamster est inapproprié et ne permet pas de démontrer l'absence de génotoxicité. Il signale également une publication (Zeiger et al. (1988) Salmonella Mutagenicity Tests) sur une molécule voisine: le résultat du test d'Ames est négatif avec du S9 de rat et positif avec du S9 de cobaye. Il recommande donc de disposer des résultats d'un test d'Ames avec du S9 de cobaye Si ce test était positif pour le DCMP, il remettrait en cause l'utilisation du seuil TTC de 1,5 µg/kg/j et par conséquent, la comparaison à ce seuil de l'exposition modélisée du consommateur via la consommation d'EDCH provenant d'eaux souterraines contaminées. En l'état, cette comparaison indique des expositions supérieures au TTC retenu pour l'adulte, l'enfant et le nourrisson.

Un expert demande à ce que soit explicité dans les conclusions le fait que les eaux souterraines peuvent être utilisées comme eau de boisson pour la consommation humaine (eau de boisson). Il conviendrait d'indiquer en note de bas de page la référence aux lignes directrices (cadre méthodologique). Un expert indique par ailleurs que ce dossier devrait être non conforme et non pas non-finalisé. Un agent Anses répond que pour ce dossier le non-finalisé est cohérent avec ce qui est fait par ailleurs pour certains produits phytosanitaires.

CONCLUSION SUR LA PREPARATION N-LOCK LORS DU CES DU 27/02/2018

⇒ Le CES à l'unanimité des membres présents propose de revoir ce dossier à la lumière des précisions demandés pour la partie toxicologique concernant le DCMP lors d'une prochaine séance.

PRECISIONS PRESENTEES LORS DU CES DU 27/03/2018

Le métabolite DCMP de la nitrapyrine a été évalué avec 3 tests de génotoxicité qui se sont avérés tous négatifs. Ce qui justifiait d'utiliser le seuil toxicologique pour les substances non génotoxiques de 1,5 µg/kg pc/j dans l'évaluation de risque eaux souterraines.

Lors de la séance du CES de février 2018, un expert avait indiqué que, dans une publication de Zieger de 1988, une molécule de structure chimique proche produisait des résultats différents dans le test d'Ames selon que l'on utilisait du S9 de rat ou du S9 de Hamster. Ce qui pouvait indiquer un métabolisme spécifique de N-acétylation pour cette molécule et ses métabolites.

Après le CES, en examinant les données brutes de cette publication de Zieger qui concerne la nitrapyrine, il apparaît que la souche TA 100 donne un résultat négatif avec le S9 de rat et positif



avec le S9 de cobaye alors que la souche TA 98 donne les mêmes résultats dans les 2 cas ; ce qui lève l'hypothèse d'un métabolisme spécifique de N-acétylation pour ce type de molécule.

Par ailleurs, les études de génotoxicité et de cancérogénèse de la nitrapyrine sur le rat et la souris écartent le risque cancérogène pour l'homme d'après l'évaluation de l'EPA de 2005 et un avis du Federal Register de novembre 2017 (non disponible lors de la présentation au CES de février).

Dans ces conditions, il est possible de conclure que ce seuil toxicologique de 1,5 µg/kg pc/j peut être utilisé dans l'évaluation de risque eaux souterraines avec du DCMF. Les conclusions présentées lors du CES de février 2018 restent donc inchangées.

CONCLUSION SUR LA PREPARATION N-LOCK LORS DU CES DU 27/03/2018

⇒ En se fondant sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, le CES approuve, à l'unanimité des membres présents, la proposition des conclusions de l'évaluation de considérer comme non finalisés (risque pour le consommateur) l'ensemble des usages de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation N-LOCK.

3.2 EVALUATION DU DOSSIER NEXIDE

Nom spécialité	NEXIDE
Type de demande	AMMp en AMM + demande de dérogation pour un emploi autorisé durant la floraison ou pendant la période de production d'exsudats
Numdoc	2015-5721 et 2012-1995
Substance active	gamma-cyhalothrine
Pétitionnaire	CHEMINOVA A/S

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 13 experts sur 15 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

EXPOSE GENERAL DE LA DEMANDE

La préparation NEXIDE est un insecticide à base de 60 g/L de gamma-cyhalothrine, se présentant sous la forme d'une suspension de capsules (CS), appliquée par pulvérisation pour un emploi par des utilisateurs professionnels sur betteraves industrielles et fourragères, céréales à paille, crucifères oléagineuses, graines protéagineuses, pomme de terre et vignes.

DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION NEXIDE

Un expert indique que l'absence de méthode de dosage de la gamma-cyhalothrine dans l'eau devrait faire l'objet d'une non-conformité et non d'une demande en post-autorisation.

Suite à la présentation relative à la dérogation à l'interdiction des traitements en absence d'abeilles (arrêté du 28 novembre 2003), un expert constate que le format des conclusions a été simplifié, ce qui pourrait conduire à des discussions et critiques sur les conclusions de l'Anses. Il indique être favorable à l'utilisation du terme « dérogation » plutôt que celui de « mention ».

Un agent Anses confirme que la partie relative à l'instruction de la demande de dérogation est présentée dans les conclusions sous forme de résumé mais que l'intégralité de l'évaluation du risque conduite est détaillée dans la Part B du Registration Report.

Un expert s'interroge sur les modalités d'information de l'utilisateur concernant ces dérogations abeilles usage par usage. Un expert explique que cette information est reportée sur l'étiquette de la préparation.



CONCLUSION RELATIVES A LA PREPARATION NEXIDE

⇒ En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire de la substance active, sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de ces demandes, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, le CES approuve, à l'unanimité des membres présents, la proposition des conclusions de l'évaluation de considérer comme non conformes (travailleur pour l'usage vigne, LMR pour les usages avoine, sarrasin, bourrache, sésame et chanvre) / non finalisés (absence d'information sur la teneur potentielle en MDI/MDA sous forme libre, exposition du consommateur, organismes aquatiques, mammifères) les usages de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation NEXIDE.

3.3 EVALUATION DU DOSSIER XINIA

Nom spécialité	XINIA
Type de demande	Demande d'AMM
Numdoc	2015-1639
Substance active	flufénacet, diflufénican, métribuzine
Pétitionnaire	BAYER SAS

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 12 experts sur 15 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

EXPOSE GENERAL DE LA DEMANDE LORS DU CES DU 05/12/2017

La préparation XINIA est un herbicide à base de 171 g/L de flufénacet, de 171 g/L de diflufénican et 64 g/L de métribuzine se présentant sous la forme de suspension concentrée (SC), appliquée en pulvérisation.

DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION XINIA LORS DU CES DU 05/12/2017

Le libellé de la mesure de gestion Spe 1 relative à la fréquence de traitement pour protéger les eaux souterraines (ne pas appliquer le produit ou tout autre produit contenant de la métribuzine « plus d'une année sur deux ») est discuté. Un agent Anses rappelle la méthodologie de calcul de l'estimation des concentrations dans les eaux souterraines dans le cadre de l'évaluation des risques. Il indique que les modèles utilisés considèrent une application à la même date chaque année (ou tous les 2 ans) pour un même scénario. Il est rappelé que, d'une année sur l'autre, le calendrier des traitements mis en œuvre par les agriculteurs peut varier selon les aléas climatiques.

Le CES propose d'indiquer un délai de 24 mois, conformément au délai pris en compte dans l'évaluation des risques. Il indique que cette proposition doit être discutée avec la DAMM, concernant son applicabilité et sa compréhension sur le terrain.

CONCLUSION SUR LA PREPARATION XINIA LORS DU CES DU 05/12/2017

⇒ En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n° 546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire de la substance active, sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, le CES approuve, à l'unanimité des membres présents, la proposition des conclusions de l'évaluation de considérer comme non finalisés (organismes aquatiques) les usages de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation XINIA.

PRECISIONS PRESENTEES LORS DU CES DU 27/03/2018

Suite à l'intégration d'information additionnelles fournies par le pétitionnaire lors de la phase de commentaires (fichier de modélisation de l'évaluation du risque pour les organismes aquatiques), les conclusions ont été modifiées : non finalisée (organismes aquatiques) → conforme pour les usages en post-émergence.



CONCLUSION SUR LA PREPARATION XINIA LORS DU CES DU 27/03/2018

⇒ En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n° 546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire de la substance active, sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, le CES approuve, à l'unanimité des membres présents, la proposition des conclusions de l'évaluation de considérer comme conforme les usages en post-émergence et non finalisés les usages en pré-émergence (organismes aquatiques) de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation XINIA.