

Direction d'évaluation des produits réglementés

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

### **Procès-verbal de la réunion du 11 décembre 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](http://www.anses.fr)).*

#### **Etaient présent(e)s :**

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

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

- S. Grimbuhler,
- J-U. Mullot
- F. Nessler.

#### **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 TRESINE
- 3.2 Evaluation du dossier FYSIUM
- 3.3 Evaluation du dossier BIOX-C
- 3.4 Evaluation du dossier AVADDEX 480
- 3.5 Evaluation du dossier REQUIEM PRIME

## 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 REQUIEM PRIME de la société BAYER du fait de l'extraction des données de toxicovigilance 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).

*Aucune mesure de gestion n'est nécessaire pour ce lien d'intérêt considéré comme mineur.*

- Sonia Grimbuhler pour le produit REQUIEM PRIME de la société BAYER, le produit TRESINE de la société SAPEC et le produit AVADDEX de la société GOWAN, 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).

*S. Grimbuhler étant absente, aucune mesure de gestion n'est nécessaire pour ce lien d'intérêt.*

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. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

### 3.1 Evaluation du dossier TRESINE

Nom spécialité	<b>TRESINE</b>
Type de demande	Demande d'AMM
Numdoc	2018-1117
Substances actives	folpel, azoxystrobine et diméthomorphe
Pétitionnaire	SAPEC AGRO France S.A.S.

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

### EXPOSÉ GÉNÉRAL DE LA DEMANDE

La préparation TRESINE est un fongicide à base de 400 g/kg de folpel, 80 g/kg d'azoxystrobine et 80 g/kg de diméthomorphe se présentant sous la forme de granulés dispersables (WG), appliquée par pulvérisation.



### DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION TRESINE

La préparation TRESINE n'a fait l'objet d'aucun commentaire.

### CONCLUSION RELATIVE A LA PREPARATION TRESINE

⇒ En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n° 546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire des substances actives, 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 conforme les usages de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation TRESINE.

## 3.2 Evaluation du dossier FYSIUM

Nom spécialité	<b>FYSIUM</b>
Type de demande	Demande d'extension d'usage majeur
Numdoc	2018-0027
Substance active	1-méthyl-cyclopropène
Pétitionnaire	JANSEN PMP

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

La préparation FYSIUM est un régulateur de croissance à base de 976,5 g/L de 1-méthylcyclopropène se présentant sous la forme d'un produit générateur de gaz (GE), appliquée par génération et dispersion.

### DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION FYSIUM

Un expert ne comprend pas pourquoi une préparation à base d'une substance active candidate à la substitution est autorisée.

Un agent Anses précise que dans le cas de préparations contenant des substances candidates à la substitution, une évaluation comparative est menée afin de savoir si pour chaque usage revendiqué la préparation est substituable ou non.

Un agent Anses indique que la réapprobation du 1-méthylcyclopropène est en cours et pourrait conduire à reconsidérer cette substance active comme une substance à faible risque.

Un expert pense que le délai pour la demande post-autorisation des essais résidus peut être réduite à 12 mois.

Un agent Anses répond qu'un délai de 24 mois est accordé par défaut pour prendre en compte la mise en place des essais, le traitement des données et l'émission d'un rapport. Il ajoute que dans le cas de ce dossier, la récolte des pommes est passée et qu'il faudrait donc attendre la prochaine saison.

Un agent Anses confirme que, dans l'idéal et pour être pertinents, les essais résidus devraient être menés sur une récolte fraîche aux BPA revendiquées.

### CONCLUSION RELATIVE A LA PREPARATION FYSIUM

⇒ 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 l'usage de la demande d'extension d'usage majeur de la préparation FYSIUM.

### 3.3 Evaluation du dossier BIOX-C

Nom spécialité	<b>BIOX-C</b>
Type de demande	Demande d'AMM
Numdoc	2017-3165
Substances actives	huile de menthe verte et essence de girofle
Pétitionnaire	XEDA INTERNATIONAL

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

La préparation BIOX-C est un fongicide et un bactéricide à base de 812 g/L d'huiles végétales/essence de girofle et de 203 g/L d'huiles végétales/huile de menthe verte se présentant sous la forme d'un produit pour nébulisation à chaud (HN).

#### DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION BIOX-C

Un expert revient sur le calcul de l'exposition figurant dans la présentation et indique qu'il faut rajouter un facteur 100 aux valeurs trouvées pour les pourcentages d'AOEL.

Un expert demande pourquoi on estime à 8 heures la présence de l'opérateur dans le calcul d'exposition. Un agent Anses indique qu'il s'agit du travailleur et non de l'opérateur, c'est pourquoi l'on considère qu'il est exposé pendant 8 heures. Un expert précise que le travailleur rentre dans l'enceinte fumigée à l'issue du traitement, après 48 heures, mais que le calcul considère l'exposition initiale avant ce délai de 48 heures. Il précise que ce calcul intervient du fait d'un manque de données du pétitionnaire.

Un expert indique qu'il aimerait voir cette estimation généralisée car dans la pratique des rentrées successives ont souvent lieu dans les locaux traités avant le délai de 48 heures.

Un expert indique que, considérant les conditions d'approbation de l'huile de menthe (seules les utilisations en tant que régulateur de croissance végétale pour le traitement après récolte des pommes de terre peuvent être autorisées), le dossier n'aurait de toute façon pas pu avoir d'autorisation de mise sur le marché. Un agent Anses indique que si le dossier est resoumis, le demandeur devra également déposer une demande de modification des conditions d'approbation de la substance active.

#### CONCLUSION RELATIVE A LA PREPARATION BIOX-C

⇒ En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n° 546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire des substances actives, 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 finalisée la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation BIOX-C.



### 3.4 Evaluation du dossier AVADEX 480

Nom spécialité	<b>AVADEX 480</b>
Type de demande	Demande de réexamen
Numdoc	2012-1890
Substance active	Tri-allate
Pétitionnaire	GOWAN France

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

La préparation AVADEX 480 est un herbicide à base de 480 g/kg de tri-allate, se présentant sous la forme d'un concentré émulsionnable (EC), appliquée par pulvérisation.

#### DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION AVADEX 480

La préparation AVADEX 480 n'a fait l'objet d'aucun commentaire.

#### CONCLUSION RELATIVE A LA PREPARATION AVADEX 480

⇒ 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 conforme la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation AVADEX 480.

### 3.5 Evaluation du dossier REQUIEM PRIME

Nom spécialité	<b>REQUIEM PRIME</b>
Type de demande	Demande d'AMM
Numdoc	2016-0412
Substance active	mélange de terpénoïdes QRD 460

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

La préparation REQUIEM PRIME est un insecticide et acaricide à base de 152,3 g/L d'un mélange de terpénoïdes QRD 460 se présentant sous la forme d'un concentré émulsionnable (EC), appliquée par pulvérisation.

Le dossier a été présenté une première fois au cours du CES du 23 octobre 2018. Des informations supplémentaires ont été demandées concernant la production de formaldéhyde par dégradation des terpénoïdes.

#### DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION REQUIEM PRIME LORS DE LA SEANCE DU 23 OCTOBRE 2018

Un expert demande si la différence de concentration en espèces réactives de l'oxygène en milieu clos et dans l'air extérieur est importante, et si cette différence a un réel impact sur la DT<sub>50</sub> des produits de dégradation.



L'unité toxicologie confirme que les concentrations en radicaux libres seraient significativement inférieures sous serre.

Un expert demande si ce constat s'appuie sur des mesures ou sur la modélisation.

Des agents de l'Anses précisent qu'il s'agirait de modélisation.

Un expert s'interroge sur la nature des voies de dégradation menant à la formation de formaldéhyde et d'acétaldéhyde.

Des agents de l'Anses répondent que les produits de dégradation seraient obtenus par oxydation.

Un expert demande s'il existe une différence entre la concentration en espèces réactives de l'oxygène dans une serre ouverte (de type tunnel) et la concentration dans l'air extérieur.

Des agents de l'Anses précisent que l'argumentaire du pétitionnaire considère des serres fermées.

Un expert demande quelle est la source pour soutenir la dégradation de l' $\alpha$ -terpinène en formaldéhyde et en acétaldéhyde car les terpènes ne se dégradent pas tous de la même façon.

Des agents de l'Anses expliquent que l'identification des produits de dégradation de l' $\alpha$ -terpinène en formaldéhyde est issue du Draft Assessment Report européen (DAR). La possibilité de formation de formaldéhyde a été soulevée par la France lors de la phase de commentaires sur l'évaluation du produit. Pour le p-cymène et le d-limonène, dont les structures sont similaires à l' $\alpha$ -terpinène, il n'y a pas de données sur les produits de dégradation. Dans le DAR, l'hypothèse est faite que les produits de dégradation de ces composés seraient similaires.

Un agent Anses précise que les espèces réactives de l'oxygène en milieu clos sont présents en plus faible concentration qu'en milieu ouvert, et que ceci est bien documenté dans des publications s'intéressant à la pollution de l'air extérieur ou intérieur.

Un expert ajoute que cette différence est liée à la teneur en ozone plus faible dans les environnements intérieurs, à la réactivité des surfaces, mais également parce que les environnements clos sont moins exposés à la lumière directe et donc aux phénomènes de photolyse. Un expert demande si ces considérations sont extrapolables à une serre.

Un expert précise qu'il existe des études en particulier sur le limonène dans l'air intérieur car il s'agit d'un composé bien connu des produits ménagers. Des travaux ont montré qu'en milieu intérieur, des phénomènes d'ozonolyse avaient lieu, conduisant à la formation de formaldéhyde mais également de particules. Les terpènes sont des précurseurs bien connus d'aérosols secondaires.

Un expert conclut que des informations supplémentaires sont nécessaires, notamment sur les conditions de réalisation des essais résidus dans lesquels les produits de dégradation ont été identifiés, et sur la source des valeurs de concentrations en radicaux libres en milieu clos.

#### **DISCUSSIONS RELATIVES A LA PREPARATION REQUIEM PRIME LORS DE LA SEANCE DU 11 DECEMBRE 2018**

Un expert commente qu'il faut des concentrations d'ozone importantes pour former des radicaux hydroxyles, et donc du formaldéhyde.

Un expert conclut que l'approche développée pour évaluer le risque de formation de formaldéhyde est maximaliste.

#### **CONCLUSION RELATIVE A LA PREPARATION REQUIEM PRIME LORS DE LA SEANCE DU 11 DECEMBRE 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 conformes les usages de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation REQUIEM PRIME.