

Maisons-Alfort, le 28 janvier 2014

LE DIRECTEUR GENERAL

AVIS

**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif à une demande de transformation de l'autorisation de mise sur le marché
provisoire (AMMp) en AMM décennale pour la préparation BION MX,
à base de métalaxyl-M et d'acibenzolar-S-méthyl
de la société SYNGENTA AGRO S.A.S.**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour mission l'évaluation des dossiers de produits phytopharmaceutiques. Les avis formulés par l'agence comprennent :

- *L'évaluation des risques que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ;*
- *L'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux ainsi que celle de leurs autres bénéfices éventuels ;*
- *Une synthèse de ces évaluations assortie de recommandations portant notamment sur leurs conditions d'emploi.*

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'une demande de transformation de l'autorisation de mise sur le marché provisoire (AMMp) en autorisation de mise sur le marché décennale (AMM) pour la préparation BION MX à base de métalaxyl-M et d'acibenzolar-S-méthyl de la société SYNGENTA AGRO S.A.S, pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

La préparation BION MX dispose d'une AMM pour épinard, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires (PPAMC) et d'une AMMp pour le tabac.

Le présent avis porte sur la transformation de l'AMMp de la préparation BION MX en AMM pour l'usage sur tabac.

Cet avis est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour cette préparation, conformément aux dispositions de l'article 80 du règlement (CE) n° 1107/2009¹ applicable depuis le 14 juin 2011 et dont les règlements d'exécution reprennent les annexes de la directive 91/414/CEE².

La préparation BION MX dispose d'une autorisation de mise sur le marché provisoire (AMM n° 9800320). En raison de l'approbation des substances actives métalaxyl-M et acibenzolar-S-méthyl³, les risques liés à l'utilisation de cette préparation doivent être réévalués sur la base des points finaux de ces 2 substances actives.

¹ Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

² Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991, transposée en droit français par l'arrêté du 6 septembre 1994 portant application du décret 94/359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques.

³ Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des substances approuvées.

SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION

Les données prises en compte sont celles qui ont été jugées valides, soit au niveau communautaire, soit par l'Anses. L'avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux recommandations émises par l'Agence et n'a pas pour objet de retracer de façon exhaustive les travaux d'évaluation menés par l'Agence.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n°546/2011⁴. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques", réuni le 18 et 19 décembre 2013, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

CONSIDÉRANT L'IDENTITÉ DE LA PRÉPARATION

La préparation BION MX est un fongicide sous forme de granulés dispersables (WG) contenant 387,6 g/kg de métalaxyl-M (pureté minimale de 91 %) et 40 g/kg d'acibenzolar-S-méthyl (pureté minimale de 97 %), appliqué en pulvérisation. Le détail des usages autorisés figure en annexe 1, l'usage sur tabac figure en annexe 2.

Le métalaxyl-M et l'acibenzolar-S-méthyl sont des substances actives approuvées⁵ au titre du règlement (CE) n° 1107/2009. Il convient toutefois de noter que l'acibenzolar-S-méthyl est une substance active en cours de réexamen au niveau européen dont la France est l'état-membre rapporteur.

CONSIDÉRANT LES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET LES MÉTHODES D'ANALYSES

• Spécifications

Les spécifications des substances actives entrant dans la composition de la préparation BION MX permettent de caractériser ces substances actives et sont conformes aux exigences réglementaires.

• Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation BION MX ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation n'est pas hautement inflammable, ni auto-inflammable à température ambiante (pas de température d'auto-inflammabilité inférieure à 400°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 8,1 à 20°C.

L'étude de stabilité au stockage [2 ans à température ambiante dans l'emballage (papier/Al/PE⁶)] permet de considérer que la préparation est stable dans ces conditions. Toutefois, il conviendra de stocker la préparation dans un endroit frais. Les études montrent que la préparation ne forme pas de mousse lors de la dilution aux concentrations d'usage.

Les résultats des tests de suspensibilité et de spontanéité de la dispersion des substances actives montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées. Il conviendra de fournir en post-autorisation une étude de la friabilité de la

⁴ Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

⁵ Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des substances approuvées.

⁶ Papier/Al/PE : papier/aluminium/polyéthylène.

préparation réalisée selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentrations de 0,04 à 0,27 % (m/v)]. Les études montrent que l'emballage (papier/Al/PE) est compatible avec la préparation.

• Méthodes d'analyse

Les méthodes de détermination des substances actives et des impuretés dans les substances actives techniques, ainsi que les méthodes d'analyse des substances actives dans la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. La préparation ne contenant pas d'impuretés déclarées pertinentes, aucune méthode d'analyse dans la préparation n'est nécessaire.

L'usage revendiqué étant le tabac, aucune méthode d'analyse n'est nécessaire pour la détermination des résidus des substances actives dans les substrats (végétaux et produits d'origine animale). Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus des substances actives dans les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen sont conformes aux exigences réglementaires.

Les substances actives métalaxyl-M et acibenzolar-S-méthyl n'étant pas classées toxiques (T), ou très toxiques (T+), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire dans les tissus et fluides biologiques.

Les limites de quantification (LQ) des substances actives, ainsi que leurs métabolites, dans les différents milieux sont les suivantes :

Substances actives	Matrices	Composé analysé	LQ
Métalaxyl-M	Sol	Métalaxyl-M Métabolite acide ⁷	0,01 mg/kg* 0,01 mg/kg*
	Eau de surface	Métalaxyl-M Métabolite acide	0,1 µg/L* 0,05 µg/L*
	Eau de boisson	Métalaxyl-M Métabolite acide	0,05 µg/L* 0,05 µg/L*
	Air	Métalaxyl	2 µg/m ³
Acibenzolar-S-méthyl	Sol	Acibenzolar-S-méthyl Acibenzolar acide	0,004 mg/kg* 0,004 mg/kg*
	Eau de surface et de boisson	Acibenzolar-S-méthyl Acibenzolar acide	0,05 µg/L* 0,05 µg/L*
	Air	Acibenzolar-S-méthyl	2 µg/m ³

* : Données provenant de l'évaluation européenne de la substance active

CONSIDÉRANT LES PROPRIÉTÉS TOXICOLOGIQUES

• Métalaxyl-M

La dose journalière admissible⁸ (DJA) du métalaxyl-M, fixée lors de son approbation, est de 0,08 mg/kg p.c.⁹/j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans des études de toxicité par voie orale de 90 jours, 6 mois, 1 an et 2 ans chez le chien.

⁷ Métabolite acide (CGA 62826) : (RS)-2-[(2,6-diméthyl-phényl)-méthoxyacétyl-amino]-propionique acid.

⁸ La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique 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 (OMS, 1997).

⁹ p.c. : poids corporel.

La dose de référence aiguë¹⁰ (ARfD) du métalaxyl-M, fixée après son approbation, est de 0,5 mg/kg p.c./j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité sur le développement par voie orale chez le rat.

- **Acibenzolar-S-méthyl**

La DJA de l'acibenzolar-S-méthyl, fixée lors de son approbation, est de 0,1 mg/kg p.c./j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans des études de toxicité par voie orale de 90 jours et d'un an chez le chien.

La fixation d'une ARfD pour l'acibenzolar-S-méthyl n'a pas été jugée nécessaire lors de son approbation.

Les études réalisées avec la préparation BION MX donnent les résultats suivants :

- DL₅₀¹¹ par voie orale chez le rat femelle, comprise entre 1000 et 2000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- Irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Non sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

La classification de la préparation, déterminée au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification des substances actives et des formulants, ainsi que de leur teneur dans la préparation, figure à la fin de l'avis.

CONSIDÉRANT LES DONNÉES RELATIVES À L'EXPOSITION DE L'OPÉRATEUR, DES PERSONNES PRÉSENTES ET DES TRAVAILLEURS

- **Métalaxyl-M**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur¹² (AOEL) du métalaxyl-M, fixé lors de son approbation, est de 0,08 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans des études de toxicité par voie orale de 90 jours, 6 mois, 1 an et 2 ans chez le chien.

La valeur retenue pour l'absorption cutanée du métalaxyl-M dans la préparation BION MX est de **10 %** pour la préparation non diluée. Cette valeur a été extrapolée à partir d'une étude *in vivo* chez le rat et d'une étude *in vitro* sur peau humaine et peau de rat réalisées avec une préparation similaire. La valeur par défaut retenue pour l'absorption cutanée du métalaxyl-M dans la préparation BION MX diluée est de **100 %** (la dilution d'application étant plus importante que les dilutions testées dans les études réalisées).

- **Acibenzolar-S-méthyl**

L'AOEL de l'acibenzolar-S-méthyl, fixé lors de son approbation, est de 0,1 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité par voie orale de 90 jours chez le chien.

Les valeurs retenues pour l'absorption percutanée de l'acibenzolar-S-méthyl dans la préparation BION MX sont de **16 %** pour la préparation non diluée et de **81 %** pour la préparation diluée. Ces valeurs ont été déterminées à partir d'une étude *in vivo* chez le rat

¹⁰ La dose de référence aiguë (ARfD) d'un produit chimique 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).

¹¹ DL₅₀ (dose létale) est une valeur statistique de la dose unique d'une substance/préparation dont l'administration orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

¹² AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveaux acceptables d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximum de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

réalisée avec la substance active diluée dans du dichlorométhane et validées au niveau européen.

Estimation de l'exposition des applicateurs¹³

Le pétitionnaire a effectué une estimation de l'exposition des opérateurs. Sur cette base, ainsi que dans le cadre de mesures de prévention des risques, il préconise aux opérateurs de porter :

- **pendant le mélange/chargement**
 - Gants certifiés pour la protection chimique selon la norme de référence EN 374-3 de type nitrile ;
 - Tablier à manches longues certifié pour la protection contre les produits chimiques liquides de catégorie III type PB (3) ;
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
- **pendant l'application**
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Si application avec tracteur sans cabine :*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 à usage unique ;
 - Si application avec tracteur avec cabine :*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 à usage unique lors d'interventions sur le matériel de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
 - Si application avec un pulvérisateur à dos ou une lance*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 réutilisables ;
- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3, réutilisables ;
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Tablier à manches longues certifié pour la protection contre les produits chimiques liquides de catégorie III type PB (3).

Ces préconisations correspondent à des vêtements et équipements de protection individuelle effectivement disponibles sur le marché, et dont le niveau de confort apparaît compatible avec leur port lors des phases d'activités mentionnées. En ce qui concerne leur adéquation avec le niveau de protection requis, les éléments pris en compte sont détaillés ci-dessous.

L'exposition systémique des opérateurs a été estimée par l'Anses à l'aide des modèles BBA (German Operator Exposure Model¹⁴) et UK-POEM (Predictive Operator Exposure Model) en tenant compte des taux d'absorption percutanée retenus et en considérant les conditions d'application définies ci-dessous, de la préparation BION MX :

Usage	Dose maximale de préparation (dose en substance active)	Surface moyenne traitée	Matériel utilisé
Tabac application plein champ	0,4 kg /ha 155 g/ha métalaxyl-M et 16 g/ha acibenzolar-S-méthyl	20 ha/jour	pulvérisateur à rampe
Tabac sous serres pépinières	0,4 kg /ha 155 g/ha métalaxyl-M et 16 g/ha acibenzolar-S-méthyl	0,8 ha/jour	pulvérisateur à dos
Tabac sous serres pépinières	0,4 kg /ha 155 g/ha métalaxyl-M et 16 g/ha acibenzolar-S-méthyl	1 ha/jour	Automate

¹³ Opérateur/applicateur : personne assurant le traitement phytopharmaceutique des semences.

¹⁴ BBA German Operator Exposure Model ; modèle allemand pour la protection des opérateurs (Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Heft 277, Berlin 1992, en allemand).

Les expositions estimées, exprimées en pourcentage d'AOEL, sont les suivantes :

Culture	Matériel utilisé (modèle)	Equipement de protection individuelle (EPI) et ou combinaison de travail	% AOEL	
			Métalaxyl-M	Acibenzolar-S-méthyl
Tabac plein champ	Pulvérisateur à rampe (BBA)	Avec port d'une combinaison de travail et sans port de gants	70	6,9
Tabac sous serre (pépinière)	Pulvérisateur à dos (UK-POEM)	Avec port d'une combinaison de travail et sans port de gants	577	42
		Avec port d'une combinaison de travail et port de gants pendant le mélange chargement	535	36
		Avec port d'une combinaison de travail et port de gants pendant le mélange chargement et l'application	197	13
Tabac sous serre (pépinière)	Automate (BBA-phase de mélange chargement)	Avec port d'une combinaison de travail et sans port de gants	0,6	0,1

L'estimation de l'exposition a été réalisée en prenant en compte le port d'une combinaison de travail et de gants par les opérateurs. Dans cette évaluation, un facteur de protection de 90 % a été pris en compte pour la combinaison de travail, en conformité avec les propositions de l'EFSA (EFSA, 2010¹⁵ et projet EFSA, 2012). Ce facteur de protection est basé sur le résultat de différents essais terrain, en conditions réelles, revus récemment par l'EFSA. Par ailleurs, un facteur de protection de 95 % (mélange/chargement) et 90 % (application) pour les gants dédiés à la protection contre les substances chimiques a été utilisé, BION MX étant une préparation solide.

Il convient de souligner que la protection apportée par la combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % peut être améliorée par le traitement déperlant préconisé et que les recommandations complémentaires, en particulier le port d'un EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée pour les phases de mélange/chargement et de nettoyage, sont également de nature à réduire l'exposition.

Compte tenu de ces résultats, les risques sanitaires pour les opérateurs sont considérés comme acceptables lors de l'utilisation de la préparation BION MX pour l'usage sur tabac en plein champ avec un pulvérisateur à rampe dans les conditions ci-dessus, préconisées par le pétitionnaire et en pépinière sous serre, uniquement si l'application est automatisée.

Estimation de l'exposition des personnes présentes¹⁶

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation, réalisée à partir des données indiquées dans le rapport EUROPOEM II¹⁷, est estimée à 0,5 % de l'AOEL de l'acibenzolar-S-méthyl et 7 % de l'AOEL du métalaxyl-M pour un adulte de 60 kg, situé à 7 mètres de la culture traitée et exposé pendant 5 minutes à la dérive de pulvérisation, pour l'usage revendiqué. Les risques sanitaires pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation sont considérés comme acceptables.

Estimation de l'exposition du résident

En se fondant sur une valeur maximale de 0,97 ng/m³ de métalaxyl-M dans l'atmosphère (maximale des mesures journalières), l'exposition par voie respiratoire des personnes résidant à proximité des zones de pulvérisation a été estimée à moins de 0,1 % de l'AOEL et de la DJA de

¹⁵ EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR); Scientific Opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents. EFSA Journal 2010;8(2):1501. [65 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1501. Available online: www.efsa.europa.eu.

¹⁶ Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.

¹⁷ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

la substance à partir des données environnementales. Au vu des résultats, l'exposition potentielle par voie respiratoire des personnes résidant à proximité des lieux de pulvérisation peut être considérée comme négligeable par rapport à l'exposition liée à l'apport alimentaire ou à l'apport des eaux de boisson.

Estimation de l'exposition des travailleurs¹⁸

L'estimation de l'exposition du travailleur a été réalisée à partir des données indiquées dans le rapport EUROPOEM II. Cette exposition, estimée sur la base des résidus secs sur la culture concernée et sans prendre en compte le délai de rentrée¹⁹, représente 78 % de l'AOEL du métalaxyl-M et 5,2 % de l'AOEL de l'acibenzolar-S-méthyl avec port d'une combinaison de travail et de gants.

En conséquence, les risques sanitaires pour les travailleurs sont considérés comme acceptables uniquement avec port d'une combinaison de travail et de gants.

Il conviendrait que le pétitionnaire préconise le port d'une combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant et de gants en nitrile certifiés EN 374-3.

CONSIDÉRANT LES DONNÉES RELATIVES AUX RÉSIDUS ET À L'EXPOSITION DU CONSOMMATEUR

L'usage revendiqué (tabac) pour la préparation BION MX ne conduit pas à une exposition humaine au travers des résidus présents dans l'alimentation. L'évaluation de l'exposition du consommateur n'est donc pas nécessaire.

CONSIDÉRANT LES DONNÉES RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Conformément aux exigences du règlement (CE) n°1107/2009, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent les substances actives et leurs produits de dégradation. Pour l'acibenzolar-S-méthyl et le métalaxyl-M, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire des substances actives. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées comme données d'entrée des modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation de la préparation BION MX pour l'usage revendiqué.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

• Métalaxyl-M

En conditions contrôlées aérobies, le métalaxyl-M est principalement dégradé en un métabolite majeur, le NOA 409045²⁰, qui atteint un maximum de 66 % de la RA²¹. D'autres métabolites sont identifiés, notamment le CGA 108906²², mais sont mineurs (< 5 % de la RA). La proportion de résidus non-extractibles atteint un maximum de 73 % de la RA après 84 jours. La minéralisation atteint 37 % de la RA après 119 jours.

Il convient de noter que le métabolite CGA 108906, mineur dans les études de dégradation au laboratoire, est présent en quantités significatives (0,5 à 1,1 µg/L) dans les lixiviats des études conduites sur lysimètres. Une évaluation des risques de contamination des eaux souterraines par ce métabolite est donc requise, conformément au document guide européen Sanco/221/2000²³.

¹⁸ Travailleur : personne assurant le chargement du semoir et le semis.

¹⁹ C'est à dire en considérant une rentrée dans la culture traitée juste après l'application (DFR0) ; aucune décroissance potentielle des résidus sur la culture au cours du temps n'est donc prise en compte.

²⁰ NOA 409045 : ((R)-2-[(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-methoxy-acetyl)-amino]-propionic acid).

²¹ RA : radioactivité appliqué.

²² CGA 108906 : (2-[(RS)-1-Carboxy-ethyl)-(2-methoxy-acetyl)-amino]-3-methyl-benzoic acid).

²³ Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council directive 91/414/EEC. Sanco/221/2000-rev4, 25 February 2003.

En conditions anaérobies, la voie de dégradation du métalaxyl-M est similaire à celle observée en conditions aérobies, mais la vitesse de dégradation est plus lente.

La photodégradation dans le sol n'est pas une voie de dissipation significative du métalaxyl-M.

- **Acibenzolar-S-méthyl**

En conditions contrôlées aérobies, le principal processus de dissipation de l'acibenzolar-S-méthyl est la formation de résidus non-extractibles (jusqu'à 59,8 % de la RA après 90 jours d'incubation). La minéralisation représente jusqu'à 44,1 % de la RA après 90 jours d'incubation. Deux métabolites majeurs sont formés : le métabolite CGA 210007²⁴ (maximum 96,1 % de la RA après jours d'incubation) et le métabolite SYN546642²⁵ (maximum 39,4 % de la RA après 125 jours).

Aucune étude réalisée en conditions anaérobies n'est disponible pour la substance active. Cependant, de telles conditions sont considérées peu probables compte tenu des usages revendiqués pour la préparation BION MX.

La substance active est rapidement dégradée par photodégradation en un métabolite majeur, le métabolite CGA 210007 dans des proportions similaires à la dégradation aérobie à l'obscurité (68,6 % de la RA en sol humide après 4 jours). Dans ces conditions, la formation de résidus non-extractibles atteint 61 % de la RA à la fin de l'expérimentation. Aucun nouveau métabolite n'est observé dans ces expérimentations. Cette voie de dégradation n'est pas considérée comme majeure.

Vitesses de dissipation et concentrations prévisibles dans le sol (PECsol)

Les PECsol ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)²⁶ et en considérant notamment les paramètres d'entrée suivants :

- pour le métalaxyl-M : DT_{50} ²⁷ = 86,9 jours, (valeur maximale au champ ; cinétique SFO²⁸) ;
- pour le métabolite NOA 409045 : maximum de formation de 66 % de la RA ;
- pour l'acibenzolar-S-méthyl : DT_{50} = 30 jours, valeur maximale au champ, n=10, cinétique SFO ;
- pour le métabolite CGA 210007 : DT_{50} = 59 jours, valeur maximale au champ, n=6, SFO, pourcentage maximal observé dans le sol : 96 % de la RA ;
- pour le métabolite SYN 546642 : DT_{50} = 1000 jours, valeur maximale au laboratoire, n=4, SFO, pourcentage maximal observé dans le sol : 39 % de la RA.

La PECsol maximale calculée selon l'approche risque enveloppe conformément au document Sanco/11244/2011²⁹ est de 0,552 mg/kg_{SOL} pour le métalaxyl-M et 0,346 mg/kg_{SOL} pour le métabolite NOA 409045.

La PECsol maximale calculée selon l'approche risque enveloppe est de 0,048 mg/kg_{SOL} pour l'acibenzolar-S-méthyl, 0,048 mg/kg_{SOL} pour le métabolite CGA 210007 et de 0,023 mg/kg_{SOL} pour le métabolite SYN 546642.

Persistence et risque d'accumulation

Le métalaxyl-M et ses métabolites ne sont pas considérés comme persistants au sens du règlement (UE) n°546/2011.

L'acibenzolar-S-méthyl et le métabolite CGA 210007 ne sont pas considérés comme persistants au sens du règlement (UE) n°546/2011. Le métabolite SYN 546642 est, en revanche, considéré comme persistant (DT_{50} = 1000 jours) au sens du règlement (UE)

²⁴ Benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carboxylic acid.

²⁵ 6-hydroxy-benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carboxylic acid.

²⁶ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

²⁷ DT_{50} : durée nécessaire à la dégradation de 50% de la quantité initiale de substance.

²⁸ SFO : déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (Simple First Order).

²⁹ Guidance document on the preparation and submission of dossiers for plant protection products according to the "risk envelope approach" SANCO/11244/2011 rev. 5, 14 March 2011.

n°546/2011. Une concentration plateau de 0,0344 mg/kg_{SOL} atteinte après 18 ans a été calculée.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

- **Métalaxyl-M**

Selon la classification de McCall³⁰, le métalaxyl-M est considéré comme moyennement à très fortement mobile dans le sol. Ses métabolites NOA 409045 et CGA 108906 sont très fortement mobiles dans le sol.

- **Acibenzolar-S-méthyl**

Selon la classification de McCall, l'acibenzolar-S-méthyl est considéré comme faiblement mobile, son métabolite CGA 210007 fortement mobile et son métabolite SYN 546642 très faiblement mobile.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

- **Métalaxyl-M**

Les risques de transfert du métalaxyl-M et de ses métabolites du sol vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide du modèle FOCUS PELMO 4.4.3, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)³¹, et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour le métalaxyl-M : DT_{50} = 14,6 jours (médiane des valeurs au laboratoire, 20 °C, $pF=2$, cinétique SFO), K_{foc} ³² = 39,9 mL/g_{OC} et $1/n$ ³³ = 0,926 (médianes) ;
- pour NOA 409045 : DT_{50} = 18,5 jours (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire, 20 °C, $pF=2$, cinétique SFO), K_{foc} = 9,8 mL/g_{OC} et $1/n$ = 0,93 (médianes), ffm ³⁴ = 0,75 à partir du métalaxyl-M (moyenne) ;
- pour CGA 108906 : DT_{50} = 15 jours (déterminée par modélisation inverse), K_{foc} = 0,06 mL/g_{OC} (déterminé par modélisation inverse) et $1/n$ = 1 (valeur conservatrice), ffm = 0,10 à partir du métabolite NOA 409045 ($n=1$).

Les PECeso calculées pour le métalaxyl-M sont inférieures ou égales à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L (valeur maximale de 0,062 µg/L pour les applications post-plantation). Les PECeso du métabolite NOA 409045 sont supérieures à 0,1 µg/L (valeur maximale de 2,257 µg/L) mais inférieures à 10 µg/L. Les PECeso du métabolite CGA 108906 sont supérieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L (valeur maximale de 0,622 µg/L) mais inférieures à 10 µg/L. Ces métabolites étant considérés non pertinents au sens du document guide européen Sanco/221/2000, les risques de contamination des eaux souterraines sont acceptables.

- **Acibenzolar-S-méthyl**

Les risques de transfert de l'acibenzolar-S-méthyl et ses métabolites CGA 210007 et SYN546642 du sol vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide du modèle FOCUS PELMO 3.3.2. selon les recommandations du groupe FOCUS (2000), et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour l'acibenzolar-S-méthyl : DT_{50} = 0,131 jour [moyenne géométrique des valeurs des études au laboratoire (20°C, $pF2$), $n=8$], cinétique SFO, K_{foc} = 1650 mL/g_{OC} (moyenne arithmétique, $n=10$), $1/n$ = 0,83 (moyenne arithmétique, $n=10$) ;
- pour le métabolite CGA 210007 : DT_{50} = 19 jours [moyenne géométrique (20°C, $pF2$) des valeurs des études en laboratoire, $n=8$], cinétique SFO, ffm = 1 à partir de la substance active, K_{foc} = 113 mL/g_{OC} (moyenne arithmétique, $n=9$), $1/n$ = 0,85 (moyenne arithmétique, $n=9$) ;

³⁰ McCall P.J., Laskowski D.A., Swann R.L., Dishburger H.J. (1981), Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis, In: Test protocols for environmental fate and movement of toxicants, Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Arlington, Va., USA.

³¹ FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances. The report of the work of the Groundwater Scenarios Workgroup of FOCUS (Forum for the Coordination of pesticide fate models and their Use), Version 1 of November 2000.

³² K_{foc} : coefficient d'adsorption dans l'équation de Freundlich normalisé par la quantité de carbone organique du sol.

³³ $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich.

³⁴ ffm : fraction de formation cinétique.

- pour le métabolite SYN 546642 : DT_{50} = 428 jours [moyenne géométrique (20°C, pF2) des valeurs des études en laboratoire, n=4], cinétique SFO, ffM = 0,68 à partir du métabolite CGA210007, K_{foc} = 4199 mL/g_{OC} (moyenne arithmétique, n=9), $1/n$ = 0,82 (moyenne arithmétique, n=5).

Les PECesu calculées pour l'acibenzolar-S-méthyl et les métabolites CGA 210007 et SYN 546642 sont inférieures à 0,001 µg/L pour l'usage revendiqué. Les risques de contamination pour les eaux souterraines sont donc considérés comme acceptables.

Les risques de contamination des eaux souterraines liés à l'utilisation de la préparation BION MX sont considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

Voies de dégradation dans l'eau et/ou les systèmes eau-sédiment

- **Métalaxyl-M**

Le métalaxyl-M est stable à l'hydrolyse et à la photolyse. Il n'est pas facilement biodégradable.

Dans les systèmes eau-sédiment, le métalaxyl-M est dégradé en un métabolite majeur, le CGA 62826³⁵, qui atteint un maximum de 69 % de la RA dans l'eau après 112 jours et un maximum de 23 % de la RA dans le sédiment après 56 jours. Le métalaxyl-M est adsorbé sur le sédiment jusqu'à 20 % de la RA après 7 jours. Les résidus non-extractibles représentent 7 à 10 % de la RA après 180 jours. La minéralisation est faible (2 à 4 % de la RA après 180 jours).

- **Acibenzolar-S-méthyl**

L'acibenzolar-S-méthyl est stable dans des conditions d'hydrolyse acide et neutre (pH 5 et 7). Il se dégrade rapidement à pH 9 (DT_{50} = 19 heures), pour former principalement le métabolite CGA 210007 (maximum de 41,3 % de la RA). Le métabolite CGA 210007 est stable à pH 4, 7 et 9.

La photolyse a un effet significatif sur la dissipation de l'acibenzolar-S-méthyl dans l'eau avec un temps de demi-vie estimé à 0,7 jour. Dans ces conditions, l'acibenzolar-S-méthyl est rapidement dégradé par photolyse en plusieurs métabolites chacun < 10 % de RA.

En système eau-sédiment, l'acibenzolar-S-méthyl se dissipe rapidement (DT_{50} dans l'eau et le système total de moins de 1 jour) en se dégradant principalement en un seul métabolite, le CGA 210007 (maximum 75 % de la RA dans l'eau après 3 jours et 38,2 % de la RA dans le sédiment après 59 jours). L'adsorption sur le sédiment représente un maximum de 36,2 % de la RA après 59 jours.

Vitesses de dissipation/dégradation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu)

- **Métalaxyl-M**

Les valeurs de PECesu pour la dérive de pulvérisation, le drainage et l'irrigation pour le métalaxyl-M ont été calculées à l'aide du modèle FOCUS Steps 1-2 selon l'approche risque enveloppe et les recommandations du groupe FOCUS (2011)³⁶.

Le paramètre d'entrée suivant a été utilisé pour le métalaxyl-M : DT_{50} eau = 47,5 jours (valeur dans le système total, cinétique SFO, n=1).

Les valeurs de PECesu maximales requises pour l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques sont présentées dans le tableau suivant.

³⁵ ((RS)-2-[(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-methoxy-acetyl)-amino]-propionic acid).

³⁶ FOCUS (2011). "FOCUS Surface Water Scenarios in the EU Evaluation Process under 91/414/EEC". Report of the FOCUS Working Group on Surface Water Scenarios, EC Document Reference SANCO/4802/2001-rev.2. 245 pp.; 2001; updated version 2011.

Culture	Modèle	PECesu (µg/L) maximales
Tabac	FOCUS Step 2	39,04

- **Acibenzolar-S-méthyl**

Les valeurs de PECesu pour la dérive de pulvérisation, le drainage et le ruissellement pour l'acibenzolar-S-méthyl et le métabolite CGA 210007 ont été calculées à l'aide du modèle FOCUS Steps 1-2 (Steps 1 et 2 ; pire cas) selon l'approche risque enveloppe et les recommandations du groupe FOCUS (2011).

Les paramètres d'entrée suivants ont été utilisés (proposés au niveau européen) :

- pour la l'acibenzolar-S-méthyl : DT₅₀ eau = 1000 jours (valeur par défaut, cinétique SFO) ; DT₅₀ sédiment et système total = 0,709 jour (moyenne géométrique des valeurs dans le système total, cinétique SFO, n=2) ;
- pour le métabolite CGA 210007 : DT₅₀ eau, sédiment et système total = 418 jours (moyenne géométrique des valeurs dans le système total, cinétique SFO, n=2), pourcentage maximum de formation en système eau-sédiment : 75 % de la RA ;
- pour le métabolite SYN 546642 : DT₅₀ eau et système total = 1000 jours (valeur par défaut, cinétique SFO), pourcentage maximum de formation en système eau-sédiment : 0 % de la RA.

Les valeurs de PECesu maximales requises pour l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques sont présentées dans le tableau suivant.

Culture	Modèle	PECesu (µg/L) maximales		
		Acibenzolar-S-méthyl	CGA 210007	SYN546642
Tabac	FOCUS Step 2	0,15	5,17	0,604

Comportement dans l'air

- **Métalaxyl-M**

Compte tenu de sa pression de vapeur ($3,3 \times 10^{-3}$ Pa à 20°C), le métalaxyl-M présente un potentiel de volatilisation non négligeable, selon les critères définis par le document guide européen (FOCUS AIR, 2008³⁷). De plus, des expérimentations en laboratoire ont confirmé ce potentiel de volatilisation (volatilisation pouvant atteindre 49 % depuis le sol après 48 heures et 35 % depuis les feuilles après 24 heures). Cependant, la DT₅₀ du métalaxyl-M dans l'air calculée selon la méthode d'Atkinson est comprise entre 4 et 6 heures. Le potentiel de transport atmosphérique sur de longues distances est donc considéré comme négligeable (FOCUS AIR, 2008).

- **Acibenzolar-S-méthyl**

Compte tenu de sa pression de vapeur ($4,6 \times 10^{-4}$ Pa à 25°C), l'acibenzolar-S-méthyl présente un potentiel de volatilisation non négligeable selon les critères définis par le document guide européen FOCUS AIR (2008). Néanmoins, des expérimentations en laboratoire conduites pendant 24 heures ont montré que la volatilisation de l'acibenzolar-S-méthyl est faible (proportion < 10 % de produit volatilisé à partir du sol et des plantes). De plus, la DT₅₀ de l'acibenzolar-S-méthyl dans l'air calculée selon la méthode d'Atkinson est de 19-40 heures. Le potentiel de transport atmosphérique sur de longues distances est donc considéré comme négligeable (FOCUS AIR, 2008).

Suivi de la qualité de l'air

Les données de surveillance montrent un taux de détection du métalaxyl-M de 75 % en zone rural (0,04-0,97 ng/m³, n= 47 mesures, Marlière, 2008³⁸), plaçant le métalaxyl-M parmi les

³⁷ FOCUS AIR (2008). Pesticides in Air: considerations for exposure assessment. Report of the FOCUS working group on pesticides in air, EC document reference SANCO/10553/2006 rev 2 June 2008.

³⁸ Marlière F, 2008. Exploitation de la base de données « pesticides », 11/08/2008, INERIS, Rapport final DRC-08-79914-08782A.

23 substances les plus fréquemment détectées (ORP, 2010³⁹). Les teneurs maximales mesurées ne dépassent pas 0,97 ng/m³. Une évaluation des risques pour le résident est présentée dans la section dédiée.

Il convient de souligner que les données mesurées et recensées par différentes AASQA résultent d'un échantillonnage sur une période donnée. Elles présentent l'intérêt de mesures *in situ*, complémentaires des estimations réalisées dans le cadre réglementaire de l'évaluation *a priori*. Bien que les stratégies d'échantillonnage et les méthodes d'analyse puissent différer d'une série de mesures à une autre (et de celles préconisées dans le cadre de ce dossier), l'ensemble des données peuvent collectivement être indicatrices d'une tendance. L'interprétation de l'ensemble de ces données (mesurées et calculées) reste finalement difficile dans l'état actuel des connaissances et du fait de l'absence de normes et de lignes directrices.

CONSIDÉRANT LES DONNÉES D'ÉCOTOXICITÉ

Effets sur les oiseaux

Risques aigus, à court-terme et à long-terme pour des oiseaux

L'évaluation des risques aigus, à court-terme et à long-terme pour les oiseaux a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, sur la base des données de toxicité des substances actives issues des dossiers européens :

- **Métalaxyl-M**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ égale à 981 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 2631 mg/kg p.c./j (étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 82,5 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

- **Acibenzolar-S-méthyl**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ égale à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 1539 mg/kg p.c./j (étude de toxicité par voie alimentaire chez le canard colvert) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 61 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

Les rapports toxicité/exposition (TER⁴⁰) ont été calculés pour les substances actives, conformément au règlement (CE) n°1107/2009, et comparés aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, de 10 pour le risque aigu et à court-terme et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et l'usage revendiqué.

	Oiseaux	Usage	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
Métalaxyl-M					
Exposition aiguë	Herbivores	Tabac	73	-	10
	Insectivores		117	-	
Exposition à court-terme	Herbivores		>366	-	10
	Insectivores		>562	-	

³⁹ ORP, 2010. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP) Rapport scientifique 365 p.

⁴⁰ Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL₅₀, CL₅₀, dose sans effet, dose la plus faible présentant un effet) et l'exposition estimée, exprimées dans la même unité. Ce rapport est comparé à un seuil défini dans le règlement (UE) n°546/2011 en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

	Oiseaux	Usage	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
Exposition à long-terme	Herbivores		21	-	5
	Insectivores		17	-	
Acibenzolar-S-méthyl					
Exposition aiguë	Herbivores	Tabac	>1454	-	10
	Insectivores		>2311	-	
Exposition à court-terme	Herbivores		>2077	-	10
	Insectivores		>3189	-	
Exposition à long-terme	Herbivores		156	-	5
	Insectivores		126	-	

Les TER aigu, court-terme et long-terme, calculés en première approche, en prenant en compte des niveaux de résidus standard dans les végétaux et dans les insectes pour les substances actives étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus, à court-terme et à long-terme sont acceptables pour les oiseaux herbivores et insectivores pour l'usage revendiqué.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Le métalaxyl-M ayant un faible potentiel de bioaccumulation (log Pow⁴¹ inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme négligeables.

L'acibenzolar-S-méthyl ayant un potentiel de bioaccumulation (log Pow supérieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire par consommation de vers de terre et de poissons ont été évalués et sont considérés comme acceptables (TER= 1799 et 7966, pour les oiseaux vermivores et piscivores, respectivement).

Risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson

Les risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour les substances actives et sont considérés comme acceptables (TER = 6879 pour le métalaxyl-M et TER = $6,7 \times 10^6$ pour l'acibenzolar-S-méthyl).

Effets sur les mammifères

Risques aigus et à long-terme pour des mammifères

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les mammifères a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, sur la base des données de toxicité des substances actives et de la préparation BION MX issues des dossiers européens et de la présente demande d'AMM :

• **Métalaxyl-M**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ égale à 375 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet néfaste observé de 58 mg/kg p.c./j (étude de toxicité chronique chez le rat).

• **Acibenzolar-S-méthyl**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet néfaste de 25 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

⁴¹ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

• **Préparation BION MX**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 1000 mg préparation/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat).

Les TER ont été calculés, pour les substances actives, conformément au règlement (CE) n°1107/2009 et comparés aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et l'usage revendiqué.

	Mammifères	Usage	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
Métalaxyl-M					
Exposition aiguë	herbivore	Tabac	76	-	10
Exposition à long-terme	herbivore		41	-	5
Acibenzolar-S-méthyl					
Exposition aiguë	herbivore	Tabac	>3947	-	10
Exposition à long-terme	herbivore		174	-	5

Les TER aigu et long-terme, calculés en première approche, en prenant en compte des niveaux de résidus standard dans les végétaux pour les substances actives étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour les mammifères herbivores pour les usages revendiqués.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Le métalaxyl-M ayant un faible potentiel de bioaccumulation (log Pow inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme négligeables.

L'acibenzolar-S-méthyl ayant un potentiel de bioaccumulation (log Pow supérieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire par consommation de vers de terre et de poissons ont été évalués et sont considérés comme acceptables (TER= 595 et 5274, pour les mammifères vermivores et piscivores, respectivement).

Risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson

Les risques d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour les substances actives et sont considérés comme acceptables (TER = 5040 pour le métalaxyl-M et TER = 13×10^6 pour l'acibenzolar-S-méthyl).

Effets sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données des dossiers européens des substances actives et de leurs métabolites. De plus, des données de toxicité de la préparation BION MX sont disponibles pour une espèce de poisson (CL₅₀⁴² 96h = 52 mg préparation/L), la daphnie (CE₅₀⁴³ 48h >100 mg préparation/L) et une espèce d'algue (CEb₅₀⁴⁴ 72h = 19 mg préparation/L ; CEr₅₀⁴⁵ 72h = 115 mg préparation/L). Ces données n'indiquent pas une toxicité de la préparation plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité aiguë des substances actives. Enfin, des données sur les métabolites montrent qu'ils sont moins toxiques que les composés parents.

Les valeurs de TER ont été calculées sur la base des PEC déterminées à l'aide des outils FOCUSsw. Elles sont comparées aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, de 100 pour le risque aigu et de 10 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et l'usage revendiqué.

⁴² CL₅₀ : concentration entraînant 50 % de mortalité.

⁴³ CE₅₀ : concentration entraînant 50 % d'effets.

⁴⁴ CEB₅₀ : concentration d'une substance produisant 50 % d'effet sur la biomasse algale.

⁴⁵ CER₅₀ : concentration d'une substance produisant 50 % d'effet sur la croissance algale.

En considérant les PECesu FOCUS Step 2, les risques sont acceptables pour les organismes aquatiques. Les rapports toxicité/exposition (TER) pire cas sont reportés dans le tableau suivant :

Organismes	Valeur de référence (µg/L)	PECesu (µg/L)	TER	Seuil d'acceptabilité du risque
Métalaxyl-M				
<i>Daphnia magna</i>	NOEC ⁴⁶ = 1200	39,04	30,7	10
Acibenzolar-S-méthyl				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC = 26	0,15	173	10

En conclusion, en conformité avec l'arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article L. 253-1 du code rural, il convient de respecter une zone non traitée de 5 mètres en bordure des points d'eau pour l'usage revendiqué.

Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002. L'évaluation des risques pour les abeilles est basée sur les données de toxicité aiguë par voie orale et par contact de la préparation BION MX et des substances actives. Conformément au règlement (UE) n°545/2011⁴⁷, les quotients de risque⁴⁸ (HQ_O et HQ_C) ont été calculés.

Test item	Dose	DL ₅₀ contact	HQ _C	DL ₅₀ orale	HQ _O	Seuil
Métalaxyl-M (EC 480 g sa/L)	155 g sa/ha	> 95,4 µg sa/abeille	< 1,6	> 60,58 µg sa/abeille	< 2,6	50
Acibenzolar-S-méthyl	16 g sa/ha	> 100 µg sa/abeille	< 0,16	> 128 µg sa/abeille	< 0,125	50
BION MX (PP)	400 g PP/ha	> 200 µg PP/abeille	< 2	> 200 µg PP/abeille	< 2	50

Les valeurs des quotients de risque par voie orale et par contact (HQ_O et HQ_C) étant inférieures à la valeur seuil de 50 proposée dans le règlement (UE) n°546/2011, les risques pour les abeilles sont acceptables.

Effets sur les arthropodes non-cibles autres que les abeilles

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles est basée sur des tests de laboratoire sur support inerte réalisés avec la préparation BION MX sur *Aphidius colemani* (LR₅₀⁴⁹ < 312,5 g préparation/ha) et *Typhlodromus pyri* (LR₅₀ > 350 g préparation/ha). Les valeurs de HQ en champ sont supérieures à la valeur seuil de 2, issue du document guide européen Escort 2, pour l'usage tabac (HQ > 2,9 pour *A. rhopalosiphii* et < 2,6 pour *T. pyri*). Une évaluation affinée des risques est donc nécessaire pour ces deux espèces.

Pour la guêpe parasitoïde, une étude sur résidus vieillis est disponible (pour *Aphidius rhopalosiphii*) au cours de laquelle aucun effet supérieur à 50 % n'a été observé sur la mortalité et la reproduction à une dose de 3 x 750 g préparation/ha qui couvre la dose revendiquée. Un potentiel de recolonisation est par conséquent démontré et les risques en champ pour *A. rhopalosiphii* sont considérés acceptables.

Pour l'acarien prédateur *T. pyri*, une étude champ est disponible. Cette étude a été conduite en vignoble à une dose de 6 x 375 g préparation/ha (intervalle entre applications de 14 jours). Aucun effet significatif n'ayant été observé à cette dose, les risques à la dose revendiquée de 3 x 400 g préparation/ha sont considérés comme acceptables. Les risques en champ pour *T. pyri* sont considérés acceptables.

⁴⁶ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

⁴⁷ Règlement (UE) n° 545/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques.

⁴⁸ QH (HQ) : Hazard quotient (quotient de risque).

⁴⁹ LR₅₀ : Létal rate 50, exprimé en g/ha (dose appliquée entraînant 50 % de mortalité).

Des études en conditions de laboratoire sont également disponibles pour *Poecilus cupreus*, *Aleochara bilineata*, *Chrysoperla carnea* pour lesquelles aucun effet significatif n'a été observé à une dose de 750 g préparation/ha, ainsi que pour *Orius insidiosus* pour laquelle aucun effet significatif n'a été observé à une dose de 312,5 g préparation/ha. Un essai sur *Orius laevigatus* sur substrat naturel est également disponible qui ne montre aucun effet significatif à une dose de 750 g préparation/ha.

Les risques pour les arthropodes non-cibles sont par conséquent considérés comme acceptables.

Effets sur les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol

Les risques pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles sur les substances actives, leurs métabolites et la préparation BION MX (CL₅₀ >1000 mg préparation/kg de sol sec).

Les TER pour les substances actives et les métabolites calculés en première approche étant supérieurs aux valeurs seuils (10 pour le risque aigu et 5 pour le risque à long-terme) proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour les usages revendiqués (TER a ≥ 1500, TERIt ≥ 6).

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des essais de toxicité sur la respiration du sol et sur la minéralisation de l'azote des substances actives métalaxyl-M et acibenzolar-S-méthyl, et du métabolite du métalaxyl-M sont disponibles. Les résultats de ces essais ne montrent pas d'effet significatif sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol à des doses supérieures aux PEC maximales de chacune des deux substances actives. Aucun effet néfaste sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol n'est donc attendu suite à l'application de la préparation BION MX pour l'usage revendiqué.

Effets sur les plantes non-cibles

Des essais de toxicité d'une préparation contenant du métalaxyl-M sur l'émergence des plantules et la vigueur végétative en conditions de laboratoire sur 6 espèces ont été soumis dans le cadre de ce dossier (CE₅₀ > 180 g/ha de métalaxyl-M sur l'espèce la plus sensible). De même, pour l'acibenzolar-S-méthyl, des essais de toxicité d'une préparation à base d'acibenzolar-S-méthyl sur l'émergence des plantules et la vigueur végétative sont également disponibles (CE₅₀ > 250 g/ha acibenzolar-S-méthyl).

Aucune phytotoxicité n'ayant été observée à des doses supérieures à celle revendiquée pour chaque substance active, les risques pour les plantes non-cibles sont acceptables et aucune mesure de gestion n'est nécessaire.

CONSIDÉRANT LES DONNÉES BIOLOGIQUES

Dans le cadre de la demande de transformation de l'AMMp en AMM de la préparation BION MX, un dossier présentant de nouveaux essais réalisés par l'Institut Technique du Tabac et l'Association Nationale Interprofessionnelle et Technique du Tabac (ANITTA) a été fourni. Cette préparation est actuellement le produit de référence sur la culture de tabac (CEB - DT3 2011).

Le mildiou du tabac est une maladie qui se développe dès la pépinière. Les producteurs doivent donc protéger de façon efficace les plants pendant la phase de production en pépinières, ainsi qu'après la phase de repiquage au champ.

Cette évaluation reprend les conclusions de l'évaluation du Comité d'Homologation du 1^{er} octobre 1998, ainsi que l'évaluation des nouvelles données obtenues entre 2004 et 2008 par l'Institut Technique du Tabac.

Mode d'action

Le métalaxyl-M appartient à la famille des phénylamides. Il interfère avec les processus de synthèse de l'ARN⁵⁰ ribosomique des Oomycètes, ce qui entraîne une inhibition de la croissance mycélienne et de la formation des spores. Le métalaxyl-M est systémique et véhiculé de façon acropétale via le xylème de la plante.

L'acibenzolar-S-méthyl appartient à la famille des benzothiadiazoles. Il s'agit d'un analogue structurel de l'acide salicylique, activateur des défenses naturelles des plantes. Cette activation est corrélée à l'accumulation de protéines "PR" qui dégradent les parois fongiques (glucanases, chitinases). Son action est strictement préventive (délai d'induction de 3 jours environ).

Essais préliminaires

Sur la base des éléments examinés lors de l'évaluation par l'instance précédemment en charge de l'évaluation de ces dossiers, la justification de l'association et des doses de la préparation BION MX a été démontrée à partir de 4 essais préliminaires réalisés par l'Institut Technique du Tabac. La préparation BION MX appliquée à la dose revendiquée de 0,40 kg/ha présente une efficacité équivalente à celle de la préparation de référence à base de manèbe et de métalaxyl-M.

Essais d'efficacité

5 nouveaux essais d'efficacité ou de valeur pratique réalisés par l'ANITTA entre 2004 et 2008 ont été fournis.

Dans 2 essais (2004 et 2005), la préparation BION MX a été appliquée 4 fois successivement à des doses comprises entre 0,3 et 0,4 kg/ha. Dans 1 essai sur 2, l'efficacité de la préparation BION MX s'est montrée très bonne en termes d'intensité et de fréquence d'attaque contre le mildiou du tabac.

Dans les 3 essais suivants (2006 à 2008), différents programmes de traitements ont été testés. Dans ces essais, les programmes combinant une ou deux premières applications d'une préparation à base de 90 g/kg de diméthomorphe et de 600 g/kg de mancozèbe, suivis de traitements avec la préparation BION MX semblent avoir une efficacité au moins égale voire supérieure à celle du programme basé sur l'utilisation de la préparation BION MX appliquée seule (jusqu'à 4 applications à intervalle de 7 ou 14 jours). Ces résultats sont en cohérence avec les données précédentes présentées dans le dossier biologique initial d'autorisation.

Essais de phytotoxicité

Des observations régulières de phytotoxicité ont été réalisées dans les 5 essais d'efficacité ou de valeur pratique. Aucun symptôme de phytotoxicité n'est apparu sur les plants de tabac de type Virginie. Par ailleurs, la sélectivité de la préparation BION MX a été jugée acceptable lors de l'évaluation du premier dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Effets sur la qualité des plantes, le rendement et produits transformés

Le risque d'impact de la préparation BION MX sur la qualité, le rendement et les procédés de transformation a été jugé acceptable lors de l'évaluation du premier dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Effets secondaires sur les cultures suivantes, les plantes non-cibles et les plantes ou produits de plantes utilisés à des fins de multiplication

Le risque d'impact de la préparation BION MX sur les cultures suivantes, adjacentes et les organes destinés à la multiplication a été jugé acceptable lors de l'évaluation du premier dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Résistance

Une analyse du risque de résistance a été soumise. Le risque inhérent lié à l'acibenzolar-S-méthyl est considéré comme faible du fait de son mécanisme SDN polygénique. Celui lié aux substances actives appartenant à la famille des phénylamides est qualifié d'élevé par le Fongicide Resistant Action Committee (FRAC). La présence de souches résistantes a été identifiée dans les années 1980, les cultures les plus concernées étant la pomme de terre et la

⁵⁰ ARN : acide ribonucléique.

vigne. Les bonnes pratiques agricoles, ainsi que le suivi des recommandations d'emploi des produits, ont une influence directe sur la dynamique de la résistance. Sur la base de ces éléments et conformément aux recommandations du FRAC pour l'emploi des phénylamides, le pétitionnaire a établi des mesures de gestion du risque considérées comme satisfaisantes. En considérant le suivi de ces stratégies d'utilisation visant à prévenir ou décaler l'apparition de résistance, l'utilisation de la préparation BION MX sur la culture de tabac n'augmente pas le risque inhérent lié à ces substances actives. Les données fournies ne sont donc pas de nature à remettre en cause l'autorisation de la préparation BION MX dans les conditions revendiquées. Il conviendra néanmoins de poursuivre la surveillance d'apparition ou développement de résistance au métalaxyl-M et de fournir toute nouvelle information aux autorités compétentes.

CONCLUSIONS

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans le règlement (UE) n° 546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire des substances actives, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- A.** Les propriétés physico-chimiques de la préparation BION MX ont été décrites et permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Il conviendra toutefois de fournir en post-autorisation une étude de la friabilité de la préparation réalisée selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Les méthodes d'analyse nécessaires ont été fournies et sont conformes aux exigences européennes.

Les risques pour les applicateurs et les travailleurs, liés à l'utilisation de la préparation BION MX sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Les risques pour les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

La culture du tabac n'étant pas destinée à l'alimentation humaine ou animale, l'évaluation des niveaux de résidus et du risque pour le consommateur liés aux usages sur cette culture n'est pas pertinente.

Les risques pour l'environnement, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables pour les usages revendiqués.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques sont acceptables pour les usages revendiqués dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B.** La préparation BION MX présente une efficacité comparable à celles des préparations de référence testées pour l'usage revendiqué. La préparation BION MX ne présente pas de risque de phytotoxicité, si elle est utilisée suivant les recommandations indiquées sur l'étiquette.

Le développement de souches résistantes aux fongicides de la famille des phénylamides étant identifié, il conviendra de poursuivre la surveillance d'apparition ou de développement de résistance au métalaxyl-M et fournir toute nouvelle information aux autorités compétentes.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation BION MX pour l'usage revendiqué, dans des conditions d'emploi précisées ci-dessous et en annexe 3.

Classification des substances actives selon le règlement (CE) n° 1272/2008

Substance active	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Métalaxyl-M	Règlement (CE) n° 1272/2008 ⁵¹	Xn, R22 R41	Toxicité aiguë voie orale, catégorie 4 Lésions oculaires graves / irritation oculaire, catégorie 1	H302 Nocif en cas d'ingestion H318 Provoque des lésions oculaires graves
Acibenzolar-S-méthyl	Règlement (CE) n° 1272/2008	Xi, R36/37/38 R43 N, R50/53	Irritation oculaire, catégorie 2 Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique, catégorie 3 Irritation cutanée, catégorie 2 Sensibilisation cutanée, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1	H319 Provoque une sévère irritation des yeux. H335 Peut irriter les voies respiratoires H315 Provoque une irritation cutanée H317 Peut provoquer une allergie cutanée. H400 Très toxique pour les organismes aquatiques H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long-terme

Classification de la préparation BION MX selon la directive 1999/45/CE et le règlement (CE) n° 1272/2008

Ancienne classification ⁵²	Nouvelle classification ⁵³	
	Catégorie	Code H
Xn : Nocif R22 : Nocif en cas d'ingestion R36 : Irritant pour les yeux R52/53 : Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique. Conformément à la directive 2006/8 ⁵⁴ : "Contient de l'acibenzolar-S-méthyl. Peut déclencher une réaction allergique."	Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 Lésions oculaires graves / irritation oculaire, catégorie 2 Dangers pour le milieu aquatique – danger chronique, catégorie 2	H302 : Nocif en cas d'ingestion H319 : Provoque une sévère irritation des yeux H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme EUH208 : Contient de l'acibenzolar-S-méthyl, peut déclencher une réaction allergique.

⁵¹ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

⁵² Directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relative à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

⁵³ Nouvelle classification adaptée par l'Anses selon le règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 « classification, labelling and packaging ») applicable aux préparations à partir du 1^{er} juin 2015.

⁵⁴ Directive 2006/8/CE de la Commission du 23 janvier 2006, modifiant, aux fins de leur adaptation au progrès technique, les annexes II, III, V de la directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

Ancienne classification ⁵²	Nouvelle classification ⁵³	
	Catégorie	Code H
S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales / la fiche de sécurité	Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

Délai de rentrée : 24 heures en cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006.

Conditions d'emploi selon le règlement (CE) n° 1107/2009

- Pour l'opérateur, porter :
 - **pendant le mélange**
 - Gants certifiés pour la protection chimique selon la norme de référence EN 374-3 de type nitrile, ces gants doivent être lavés en fin d'usage ;
 - Tablier à manches longues certifié pour la protection contre les produits chimiques liquides de catégorie III type PB (3) ;
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - **pendant l'application**
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
- Si application avec tracteur sans cabine :*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 à usage unique ;
- Si application avec tracteur avec cabine :*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 à usage unique lors d'interventions sur le matériel de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3, réutilisables. ;
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Tablier à manches longues certifié pour la protection contre les produits chimiques liquides de catégorie III type PB (3).
- Appliquer la préparation sous serre uniquement avec un automate.
- Pour le travailleur, porter une combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant et de gants en nitrile certifiés EN 374-3.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. (Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes).
- SPe3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- Stocker la préparation dans un endroit frais.

Recommandations de l'Anses pour réduire les expositions

Il convient de rappeler que l'utilisation d'un matériel adapté et entretenu et la mise en œuvre de protections collectives constituent la première mesure de prévention contre les risques professionnels, avant la mise en place de protections complémentaires comme les protections individuelles.

En tout état de cause, le port de combinaison de travail dédiée ou d'EPI doit être associé à des réflexes d'hygiène (ex : lavage des mains, douche en fin de traitement) et à un comportement rigoureux (ex : procédure d'habillage/déshabillage). Les modalités de nettoyage et de stockage des combinaisons de travail et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Description de l'emballage revendiqué

Carton de 250 g en papier/aluminium/polyéthylène.

Données post-autorisation

Fournir dans un délai de 2 ans une étude BPL de la friabilité de la préparation.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : BION MX, fongicide, métalaxyl-M, acibenzolar-S-méthyl, WG, tabac, PREV

Annexe 1

Usages autorisés pour la préparation BION MX

Usage	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte
16503201 * Epinard * traitement des parties aériennes * anthracnose	0,25 kg/ha (96,9 g/ha + 10 g/ha)	3 applications	10
16503204 * Epinard * traitement des parties aériennes * mildiou	0,25 kg/ha (96,9 g/ha + 10 g/ha)	3 applications	10
01801028 * PPAMC * traitement des parties aériennes *anthracnoses	0,25 kg/ha (96,9 g/ha + 10 g/ha)	3 applications	10
01801025 * PPAMC * traitement des parties aériennes * mildiou	0,25 kg/ha (96,9 g/ha + 10 g/ha)	3 applications	10

Annexe 2

Usage revendiqué pour le passage de l'AMMp en AMM de la préparation BION MX

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Métalaxyl-M	387,6 g/kg	155 g/ha
Acibenzolar-S-méthyl	40 g/kg	16 g/ha

Usage	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte
15853202 * Tabac * traitement des parties aériennes * mildiou	0,4 kg/ha (155 g/ha + 16 g/ha)	3 applications en pépinières	-
		3 applications en plein champ	7 jours

Annexe 3

Usage proposé pour une autorisation de mise sur le marché décennale de la préparation BION MX

Usage	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte	Avis
15853202 * Tabac * traitement des parties aériennes * mildiou	0,4 kg/ha (155 g/ha + 16 g/ha)	3 applications en pépinières	-	Favorable uniquement pour des applications sous serre avec un automate
		3 applications en plein champ	-	Favorable