

Maisons-Alfort, le 30 octobre 2008

## AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de  
la préparation TOPSIN 500 SC à base de thiophanate-méthyl,  
produite par la société Certis Europe BV**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception le 4 juin 2007 d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation fongicide Topsin 500 SC, à base de thiophanate-méthyl, produite par la société Certis Europe BV, pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis porte sur la préparation Topsin 500 SC à base de thiophanate-méthyl, destinée au traitement fongicide des parties aériennes du blé, de l'orge, du seigle, du triticale et de l'avoine.

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE<sup>1</sup>.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 16 et 17 septembre 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

### **CONSIDÉRANT L'IDENTITÉ DE LA PRÉPARATION**

La préparation Topsin 500 SC est un fongicide sous forme de suspension concentrée (SC) contenant 500 g/L de thiophanate-méthyl (pureté minimale de 95 %) appliquée en pulvérisation. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

Le thiophanate-méthyl est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

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

Les spécifications de la substance active entrant dans la composition de la préparation Topsin 500 SC permettent de caractériser la substance active et sont conformes aux exigences réglementaires.

La préparation Topsin 500 SC ne présente ni propriété explosive, ni propriété comburante, elle n'est pas auto-inflammable. Le pH de la solution aqueuse à 1 % est de 6,08. Les études montrent que le préparation ne forme pas de mousse. La préparation est tensioactive et a une viscosité de 30 mPa. Les études de stabilité au stockage à 54°C pendant 14 jours, à température ambiante pendant 2 ans et à basse température montrent que la préparation est stable.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les études ont montré que l'emballage était compatible avec la préparation.

<sup>1</sup> 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.

Les méthodes d'analyse de la substance active et des impuretés dans la substance technique ainsi que les méthodes d'analyse de la substance active et des impuretés pertinentes dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse de la substance active dans les différents milieux et substrats (eau, air, sol, végétaux et produits animaux) sont conformes aux exigences réglementaires. Les limites de quantification (LOQ) du thiophanate-méthyl dans les différents milieux sont les suivantes :

- eau souterraine : 0,05 µg/L (thiophanate-méthyl) ; 0,05 µg/L (carbendazime) ;
- eau de boisson et eau de surface : 0,1 µg/L (thiophanate-méthyl) ; 0,1 µg/L (carbendazime) ;
- air : 2 µg/m<sup>3</sup> (thiophanate-méthyl) ; 2 µg/m<sup>3</sup> (carbendazime) ;
- sol : 0,04 mg/kg (thiophanate-méthyl) ; 0,02 mg/kg (carbendazime) ;
- végétaux : 0,01 mg/kg (thiophanate-méthyl) ;
- animaux : 0,05 mg/kg (thiophanate-méthyl) ; 0,05 mg/kg (carbendazime).

#### **CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES**

La dose journalière admissible<sup>2</sup> (DJA) du thiophanate-méthyl, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,08 mg/kg p.c. /j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet, obtenue dans une étude de toxicité d'un an par voie orale chez le chien.

Les études réalisées avec une préparation similaire (même teneur en substance active et même type de formulation) à la préparation Topsin 500 SC donnent les résultats suivants :

- DL<sub>50</sub><sup>3</sup> par voie orale chez le rat de 1000 mg/kg p.c. ;
- DL<sub>50</sub> par voie cutanée chez le rat > 2000 mg/kg p.c. ;
- CL<sub>50</sub><sup>4</sup> par inhalation chez le rat de 2,25 mg/L/4 h ;
- Pas d'effet irritant oculaire chez le lapin ;
- Pas d'effet irritant cutané chez le lapin.

Au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification de la substance active et des formulants ainsi que de leur teneur dans la préparation, la classification de la préparation figure à la fin de l'avis.

#### **CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES A L'EXPOSITION DE L'OPERATEUR, DES PERSONNES PRESENTES ET DES TRAVAILLEURS**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur<sup>5</sup> (AOEL) pour le thiophanate-méthyl, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, 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 obtenue dans une étude de toxicité d'un an par voie orale chez le chien.

Des études *in vivo* chez le rat et *in vitro* sur de la peau de rat et de la peau humaine ont permis de retenir une absorption cutanée pour le thiophanate-méthyl de 10 % (préparation concentrée et diluée).

#### **Estimation de l'exposition des applicateurs**

L'exposition systémique des applicateurs est estimée à l'aide du modèle allemand BBA (German Expose Model), en tenant compte du taux d'absorption cutanée retenu et en considérant les conditions d'application suivantes de la préparation Topsin 500 SC. L'exposition estimée par ce modèle, exprimée en pourcentage de l'AOEL, est la suivante :

<sup>2</sup> 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).

<sup>3</sup> DL<sub>50</sub> : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50% des animaux traités.

<sup>4</sup> CL<sub>50</sub> : concentration entraînant 50 % de mortalité

<sup>5</sup> 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.

Usage	Surface traitée	Dose d'emploi	Equipement	Taux d'absorption cutanée	% AOEL
Blé, seigle, orge, triticale, avoine	20 ha	1,5 L/ha, soit 750 g sa/ha	Pulvérisateur à rampe	10 % (préparation concentrée et diluée)	56 (avec port de gants)

Ce résultat montre que l'exposition des applicateurs avec port de gants représente 56 % de l'AOEL du thiophanate-méthyl pour les usages blé, seigle, orge, triticale, avoine.

Au regard de ces résultats, le risque sanitaire des applicateurs est considéré comme acceptable avec port de gants et de vêtement de protection, justifié par les propriétés toxicologiques de la préparation.

#### Estimation de l'exposition des personnes présentes

Le risque pour les personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation est estimée à partir des données présentées dans le rapport EUROPOEM II<sup>6</sup>, pour un taux maximal d'application de 750 g/ha de thiophanate-méthyl. L'exposition est estimée à 2 % de l'AOEL du thiophanate-méthyl pour une personne de 60 kg située à 5 mètres de la pulvérisation. Le risque sanitaire pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation est acceptable.

#### Estimation de l'exposition des travailleurs

L'exposition des travailleurs a été évaluée à partir des données indiquées dans le rapport EUROPOEM II. Pour les usages revendiqués, l'exposition du travailleur est estimée à 23 % de l'AOEL pour le thiophanate-méthyl sans port de protections individuelles. En conséquence, le risque sanitaire pour les travailleurs lié à l'utilisation de la préparation Topsin 500 SC est considéré comme acceptable.

Un délai de rentrée de 48 heures est préconisé en raison de la classification sensibilisante de la préparation.

#### CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AUX RESIDUS ET A L'EXPOSITION DU CONSOMMATEUR

Les données résidus fournies dans le cadre de ce dossier d'examen de la nouvelle préparation Topsin 500 SC sont les mêmes que celles soumises pour l'inscription du thiophanate-méthyl à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. En complément de ces données, le dossier contient :

- une étude de transformation sur céréales,
- de nouvelles études de résidus sur blé et orge.

#### Définition du résidu

Des études de métabolisme dans de nombreuses cultures (dont le blé) ainsi que chez l'animal, des études de procédés de transformation des produits végétaux et des études de résidus dans les cultures suivantes ont été réalisées pour l'inscription du thiophanate-méthyl à l'annexe I. Ces études ont permis de définir le résidu :

- dans les plantes comme le thiophanate-méthyl et la carbendazime pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur,
- dans les produits d'origine animale comme le thiophanate-méthyl et la carbendazime exprimé en carbendazime pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

#### Essais résidus

Dans le cas particulier de la lutte contre la fusariose des épis et par conséquent pour la maîtrise du niveau de mycotoxines dans la récolte, la fixation d'un stade limite d'application pour le thiophanate-méthyl semble plus adaptée que celle d'un délai d'emploi avant récolte (DAR). En effet, les applications dans ce type de lutte doivent être effectuées entre les stades BBCH 59 (fin de l'épiaison) et au plus tard au stade BBCH 71 (grain aqueux).

<sup>6</sup> EUROPOEM II- Bystander Working group Report

7 essais résidus en zone "Sud" de l'Europe et 8 essais "Nord" sur blé, ainsi que 7 essais "Sud" et 8 essais "Nord" sur orge, évalués lors de l'inscription du thiophanate-méthyl à l'annexe I de la directive 91/414/CEE sont disponibles et ont permis de considérer les usages sur blé et orge comme acceptables, pour une application à 780 g sa/ha effectuée au plus tard au stade BBCH 71 et avec un DAR de 42 jours.

Dans cette série d'essais sur orge, le plus haut niveau de résidus est observé non pas au plus court délai avant récolte, mais pour une application effectuée au stade BBCH 59. Concernant le blé, l'ensemble des essais (quel que soit le stade BBCH) montre de très faibles niveaux de résidus.

Des essais complémentaires (5 essais "Sud" : 3 sur blé et 2 sur orge) ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits en respectant des bonnes pratiques agricoles moins critiques que celles revendiquées en France en terme de dose (650 g/ha au lieu de 750 g/ha de substance active). Cependant, en se basant sur le document "Comparability, Extrapolation, group tolerance and data requirements"<sup>7</sup>, cette variation de -13 % est acceptable. En terme de stade d'application, les traitements ont été effectués entre les stades BBCH 59 et 77), le plus haut niveau de résidu dans le grain d'orge étant observé pour les applications au stade BBCH 59.

Par conséquent, les usages sur blé, orge, triticales, avoine, seigle pour les bonnes pratiques agricoles critiques proposées en France (une application à 750 g sa/ha effectuée au plus tard au stade BBCH 71) sont acceptables et ne remettent pas en cause les limites maximales de résidus (LMR) établies au niveau européen<sup>8</sup>.

#### **Alimentation animale**

Les études d'alimentation animale réalisées lors de l'évaluation européenne sont considérées comme suffisantes afin de montrer que la LMR de 0,05 mg/kg (carbendazime + thiophanate-méthyl exprimé en carbendazime) sera respectée dans l'ensemble des produits d'origine animale.

#### **Rotations culturales**

Les essais évalués lors de l'évaluation européenne montrent l'absence de risque pour les cultures suivantes.

#### **Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques**

En se basant sur l'évaluation européenne (qui comprend, entre autres, une étude de transformation sur orge réalisée à des doses plus faibles), aucune étude n'est nécessaire.

Une nouvelle étude a cependant été fournie (étude réalisée dans trois conditions d'hydrolyse représentatives des procédés de pasteurisation, cuisson/brassage/ébullition et stérilisation). Cette étude confirme que la carbendazime est le principal métabolite du thiophanate-méthyl dans certaines conditions d'hydrolyse.

Le thiophanate méthyl est stable à pH 4, 90 °C. En revanche, 14 % de la radioactivité se trouve sous forme de carbendazime à pH 5, 100 °C, et 92 % à pH 6, 120 °C.

L'effet des transformations industrielles et des préparations domestiques ne semble donc pas devoir modifier la définition du résidu dans les produits d'origine végétale.

<sup>7</sup> Commission of European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection SANCO E.1, working document doc. 7525/VI/95-rev.8 du 01/02/2008

<sup>8</sup> Règlement (CE) N° 149/2008 de la Commission du 29 janvier 2008 modifiant le règlement (CE) N° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil pour y ajouter les annexes II, III et IV fixant les limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

### Evaluation du risque pour le consommateur

Les données résidus évaluées dans le cadre de ce dossier ne remettent pas en cause les LMR en vigueur au niveau européen, lesquelles garantissent l'acceptabilité des risques chronique et aigu pour le consommateur français et européen.

### CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. Pour le thiophanate-méthyl, les données ci dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées dans les modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation du thiophanate-méthyl avec chacune des préparations à base de cette substance active et pour chaque usage.

### Devenir et comportement dans le sol

#### Voies de dégradation dans le sol

En conditions contrôlées aérobies, le principal processus de dégradation du thiophanate-méthyl dans les sols est sa dégradation en carbendazime (62,8 à 75,8 % de la RA<sup>9</sup> après 3 à 7 jours d'incubation). Un second métabolite majeur du thiophanate-méthyl est également formé, le méthoxy-N-(4-(méthoxycarbonylamino) carbonylamino) benzothiazol-2-yl) carboxamide (M2), qui atteint un maximum de 9,8 % de la RA après 3 jours d'incubation. La formation de résidus non-extractibles est aussi un processus important de dégradation du thiophanate-méthyl et de ses métabolites (40 à 73 % de la RA après 120 jours d'incubation). La minéralisation varie entre < 0,1 et 26 % de la RA après 120 jours d'incubation.

La voie de dégradation du thiophanate-méthyl en conditions anaérobies est similaire à celle observée en conditions aérobies. Cependant, des conditions anaérobies semblent peu probables pour les usages revendiqués.

La voie de dégradation d'échantillons exposés à la lumière est similaire à celle observée pour les échantillons maintenus à l'obscurité. La photodégradation est considérée comme une voie mineure de dégradation pour le thiophanate-méthyl. La carbendazime n'est pas significativement dégradée par photolyse.

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

Les PEC<sub>sol</sub> pour le thiophanate-méthyl et ses métabolites majeurs (carbendazime et M2) sont calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)<sup>10</sup> et en considérant notamment les paramètres suivants pour le thiophanate-méthyl : DT<sub>50</sub> = 0,74 jour, valeur maximale au laboratoire (20°C), cinétique SFO, n=3.

Les PEC<sub>sol</sub> maximales calculées pour les usages revendiqués sont de :

Substance	PEC <sub>sol</sub> maximales (mg/kg <sub>sol</sub> )
thiophanate-méthyl	0.10
carbendazime	0.042
M2	0.009

### Persistance et risque d'accumulation

Le thiophanate-méthyl et ses métabolites majeurs (carbendazime et M2) ne sont pas considérés comme persistants au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

<sup>9</sup> RA: radioactivité appliquée

<sup>10</sup> FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97

## Transfert vers les eaux souterraines

### **Adsorption et mobilité**

Le thiophanate-méthyl est considéré comme moyennement mobile dans le sol selon la classification de McCall<sup>11</sup>. Le métabolite carbendazime est considéré comme étant faiblement mobile et le métabolite M2 comme très faiblement mobile dans le sol selon la classification de McCall.

### **Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECgw)**

Le risque de transfert du thiophanate-méthyl et de ses métabolites majeurs vers les eaux souterraines a été évalué à l'aide du modèle FOCUS-Pelmo 3.3.2, sur la base d'hypothèses conservatrices et selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)<sup>12</sup>. Les paramètres d'entrée sont les suivants :

- pour le thiophanate-méthyl :  $DT_{50} = 0,74$  jour (valeur maximale laboratoire, 20°C,  $pF=2$ , cinétique SFO,  $n=3$ ),  $K_{foc} = 167$  ml/g<sub>OC</sub> (moyenne,  $n=4$ ),  $1/n = 0,85$  (moyenne,  $n=4$ ) ;
- pour le métabolite carbendazime :  $DT_{50} = 31,7$  jours (moyenne géométrique laboratoire, 20°C,  $pF=2$ , cinétique SFO,  $n=3$ ),  $K_{foc} = 564$  ml/g<sub>OC</sub> (médiane,  $n=4$ ),  $1/n = 0,76$  (médiane,  $n=4$ ), fraction de formation cinétique (ffM) = 0,84 à partir du thiophanate-méthyl (moyenne,  $n=3$ ) ;
- pour le métabolite M2 :  $DT_{50} = 20,9$  jours (moyenne géométrique laboratoire, 20°C,  $pF=2$ , cinétique SFO,  $n=3$ ),  $K_{foc} = 2484$  ml/g<sub>OC</sub> (moyenne,  $n=3$ ),  $1/n = 0,743$  (moyenne,  $n=3$ ), fraction de formation cinétique (ffM) = 0,08 à partir du thiophanate-méthyl (moyenne,  $n=3$ ).

Pour tous les usages revendiqués, les PECgw calculées pour le thiophanate-méthyl et ses deux métabolites sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour tous les scénarios européens. Les risques de contamination des eaux souterraines sont considérés comme acceptables au regard de cette substance active.

## Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

Le thiophanate-méthyl se dissipe rapidement dans un système eau-sédiment par dégradation microbienne et hydrolyse. Le seul métabolite majeur mesuré est la carbendazime, atteignant dans le système total un maximum de 81,6 à 75,1 % de la RA après 8 à 16 jours d'incubation. La minéralisation et les résidus non extractibles représentent respectivement 1,3 à 1,6 % de la RA et 40,6 à 48,1 % de la RA après 100 jours. Le thiophanate-méthyl est très faiblement adsorbé sur le sédiment (maximum de 0,4 à 8,1 % de la RA après 8 jours).

La carbendazime est dissipée depuis la phase aqueuse par adsorption sur le sédiment (maximum de 39-38,2 % dans la phase aqueuse après 8-16 jours, maximum de 50,4-46,5 % dans le sédiment après 58 jours).

Le thiophanate-méthyl n'est pas dégradé par hydrolyse à pH 5. Il se dégrade à pH 7 et 9, le principal métabolite est la carbendazime.

La dégradation du thiophanate-méthyl par photolyse est importante. Après 5,5 jours d'exposition à la lumière naturelle, le thiophanate-méthyl représente seulement 12,5 % de la RA. Les deux produits de dégradation majeurs sont la carbendazime (maximum de 49,7 % après 5,5 jours) et le DX 105 (maximum de 14,3 % après 5,5 jours). Compte tenu de la vitesse de dissipation du thiophanate-méthyl depuis la phase aqueuse dans les systèmes eau-sédiment ( $DT_{50}$ <sup>13</sup> de 1,8 à 2,9 jours), il est considéré que le métabolite DX 105 ne sera pas majeur dans les systèmes aquatiques naturels.

Le thiophanate-méthyl n'est pas facilement biodégradable.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> FOCUS (2000) FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances, Report of the FOCUS groundwater scenarios workgroup, EC document reference Sanco/321/2000, rev.2, 202pp

<sup>13</sup> DT 50 : Durée nécessaire à l'élimination de 50 % de la quantité initiale de la substance



**Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PEC<sub>sw</sub>) et les sédiments (PEC<sub>sed</sub>)**

Les PEC<sub>sw</sub> et les PEC<sub>sed</sub> fortes (10 m), moyennes (30 m) et faibles (100 m) maximales calculées pour la dérive de pulvérisation sont respectivement de :

Voie d'entrée	Distance au champ traité	PEC <sub>sw</sub> (µg/L)		PEC <sub>sed</sub> (µg/kg)	
		Thiophanate-méthyl	Carbendazime	Thiophanate-méthyl	Carbendazime
Dérive	10 m	0,725	0,158	0,44	1,5
	30 m	0,250	0,054	0,15	0,5
	100 m	0,078	0,017	0,05	0,2

**Suivi de la qualité des eaux**

Les données centralisées par l'institut français de l'environnement (IFEN) pour le thiophanate-méthyl recensent 1569 analyses pour la période 1998-2003 dans les eaux souterraines, et 1183 analyses dans les eaux de surfaces. Aucune analyse n'a montré de résultats supérieurs aux limites de quantification.

Les données centralisées par l'IFEN concernant le suivi de la qualité des eaux souterraines pour la carbendazime indiquent que plus de 99 % des analyses collectées sont inférieures à la limite de quantification sur la période 1997-2004. 30 analyses, sur un total de 16945, sont supérieures à la limite réglementaire de 0,1 µg/L (de 0,10 à 4,90 µg/L).

En ce qui concerne les concentrations mesurées dans les eaux superficielles pour la carbendazime, les données de l'IFEN indiquent que 97,6 % des analyses collectées entre 1997 et 2004 sont inférieures à la limite de quantification. 580 analyses, sur un total de 32275, montrent une quantification de la carbendazime à des concentrations supérieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L (de 0,10 à 16,20 µg/L).

Il convient de souligner que les données mesurées et recensées dans le rapport de l'IFEN résultent d'un échantillonnage sur une période et à un temps donné. Elles présentent l'intérêt de la mesure dans l'environnement en comparaison avec des estimations réalisées dans le cadre réglementaire de l'évaluation a priori. En contrepartie, l'intérêt des estimations réglementaires est de pouvoir intégrer une grande diversité de situations. L'interprétation de l'ensemble des différences entre les données mesurées et calculées reste difficile dans l'état actuel de la connaissance. En revanche ces approches présentent un caractère complémentaire et confirmatoire.

**Comportement dans l'air**

Le thiophanate-méthyl ne présente pas de risque significatif de transfert vers l'atmosphère.

**CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE****Effets sur les oiseaux**

Le risque pour les oiseaux a été évalué sur la base des données du dossier européen disponibles pour la substance active et son métabolite majeur (carbendazime), et selon les recommandations du document SANCO/4145/2000.

D'après les données et compte tenu du stade d'application, le scénario utilisé est "les céréales" en application tardive.

En première approche (Tier 1), les rapports toxicité/exposition (TER<sup>14</sup>) indiquent des risques aigu et à court-terme acceptables pour les oiseaux exposés au thiophanate-méthyl. En revanche, à long terme, le risque est inacceptable (TER < à la valeur seuil de 5). L'évaluation du risque a donc été affinée en tenant compte du régime alimentaire et de la fréquence de temps passé par l'espèce focale (alouette des champs) dans les cultures de céréales. Ces données sont basées sur des résultats d'études sur le comportement alimentaire et le suivi sur le terrain de cette espèce. Après affinement, le risque à long terme pour les oiseaux est acceptable pour la substance active et son métabolite.

Le Log Pow<sup>15</sup> du thiophanate-méthyl et de son métabolite majeur étant inférieur à 3, aucun risque d'empoisonnement secondaire n'est attendu.

Le risque de contamination des oiseaux via l'ingestion d'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation est considéré comme acceptable.

### Effets sur les mammifères

Le risque pour les mammifères a été évalué sur la base des données du dossier européen disponibles pour la substance active et son métabolite majeur (carbendazime), et selon les recommandations du document SANCO/4145/2000.

Le scénario utilisé est le petit mammifère insectivore. Les évaluations ayant conduit à des valeurs de TER supérieures aux valeurs seuil, le risque pour les petits mammifères insectivores est donc acceptable.

Le Log Pow du thiophanate-méthyl et de son métabolite majeur est inférieur à 3, aucun risque d'empoisonnement secondaire n'est attendu.

Le risque de contamination des mammifères via l'ingestion d'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation est considéré comme acceptable.

### Effets sur les organismes aquatiques

Le risque pour les organismes aquatiques a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/3268/2001, sur la base des données disponibles sur la substance active et son métabolite majeur (carbendazime). Ce dernier présentant une toxicité plus importante que la substance active, les risques pour les organismes aquatiques sont donc évalués à partir de la toxicité de la carbendazime.

Les risques ont été évalués à partir des PNEC<sup>16</sup> de la substance active et de son métabolite, respectivement de 18 µg sa/L (NOEC<sup>17</sup> daphnie, facteur 10) pour le thiophanate-méthyl et 0,15 µg sa/L (NOEC daphnie, facteur 10) pour la carbendazime.

La comparaison de ces PNEC avec les PEC calculées pour les transferts par dérive de pulvérisation indique des risques acceptables sous réserve du respect d'une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau.

Il n'y a pas de risque de drainage, étant donné la période d'application (début été).

### Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide Sanco/10329/2002 et sur la base des données du dossier européen disponibles pour la substance active ainsi que sur une étude de toxicité orale et par contact de la préparation Topsin 500 SC.

<sup>14</sup> 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 à l'annexe VI de la directive 91/414/CE en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

<sup>15</sup> Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau

<sup>16</sup> PNEC : Prévisible non effect concentration (Concentration sans effet prévisible dans l'environnement)

<sup>17</sup> NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet)



Les HQ (Hazard quotient) calculés pour la substance active et la préparation permettent de conclure à un risque acceptable pour les abeilles lié à l'utilisation de la préparation Topsin 500 SC.

#### **Effets sur les arthropodes autres que les abeilles**

Des données d'écotoxicité relatives au produit formulé ont été fournies pour les deux espèces standards (*Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri*) et pour d'autres arthropodes du sol et du feuillage. En se basant sur une évaluation du risque en champ pour les deux organismes standards, le risque est considéré comme acceptable pour les arthropodes non cibles autres que les abeilles.

#### **Effets sur les vers de terre et autres macro-organismes non cibles du sol supposés être exposés à un risque**

Les risques pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol ont été évalués selon les recommandations du document guide Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles sur la substance active dans le cadre du dossier européen, ainsi que sur des études fournies avec la préparation TOPSIN 500 SC. Par ailleurs, le thiophanate-méthyl génère rapidement deux métabolites parmi lesquels la carbendazime, elle-même active comme fongicide et pour laquelle des données sont disponibles dans le rapport d'évaluation européen (review report) correspondant. Une étude au champ sur les effets d'une préparation à base de carbendazime a été soumise avec le présent dossier. Cette étude n'a pu être considérée comme valide en raison d'une variabilité importante des résultats, ne permettant pas une comparaison correcte des données entre les modalités témoins et traités.

Les valeurs de toxicité retenues pour l'évaluation des risques sont donc issues des études évaluées au niveau communautaire. Le thiophanate-méthyl exerce une toxicité chez le ver de terre, comme l'indiquent divers essais conduits avec l'espèce standard de laboratoire *Eisenia fetida* (CL<sub>50</sub> de 162 mg sa/kg sol). Cette toxicité augmente avec la durée du test (CL<sub>50</sub> de 500 mg sa/kg à 7 jours et de 162 mg/kg sol à 14 jours). Le thiophanate-méthyl se dissipant rapidement dans le sol, une part significative de ses effets est attribuée à la carbendazime (CL<sub>50</sub> 14 jours = 3,9 mg sa/kg). Les effets de ces deux substances couplent une action létale et des effets sur la prise alimentaire, observés au laboratoire à 0,75 kg sa/ha chez des lombrics.

Du fait de la formation d'un produit de dégradation toxique, de la possibilité d'emplois répétés du produit et des observations d'effets au champ publiées dans diverses revues, un essai au champ avec une préparation à 500 g/L de thiophanate-méthyl a été conduit. Cet essai met en œuvre des applications répétées à diverses doses de la préparation sur un verger et suit les populations de vers de terre pendant un an après la troisième et dernière application. Sur la base d'effets observés sur l'abondance des vers (38 %), la biomasse (41 %), particulièrement marqués chez les épilobes (54 %) 10 mois après la dernière application à la dose la plus basse (2 x 1 kg sa/ha), aucune NOEC n'a pu être définie mais une dose écologiquement acceptable a été déduite, laquelle tolère 10 % d'effets sur la biomasse des épilobes et est interpolée à 0,17 kg sa/ha. Cette EAC<sup>18</sup> est cohérente avec la dose initialement déduite des études au champ publiées qui ont été examinées au niveau communautaire (0,15 kg sa/ha, déduite de l'analyse de 3 études observant des impacts supérieurs à 30 % chez des populations en vergers après traitement à 0,75-0,78 kg sa/ha). Cette EAC est donc utilisée pour l'évaluation des risques à long terme, sans facteur de sécurité additionnel puisque déduite d'un ensemble d'essais au champ.

Les TER calculés indiquent un risque aigu et à long terme acceptable en prenant en compte l'interception de la culture (90 %).

#### **Effets sur les microorganismes non-cibles du sol**

La toxicité de la préparation a fait l'objet de 3 essais concernant les effets sur la transformation de l'azote et du carbone du sol au laboratoire. Ces essais ne montrent aucun effet significatif pour une concentration dans le sol à hauteur de 14 kg thiophanate-méthyl/ha. Aucun effet néfaste n'est donc attendu à la suite de l'application de la préparation TOPSIN 500 SC sur les microorganismes non cibles du sol.

<sup>18</sup> EAC : Concentration écologiquement acceptable

### Effets sur d'autres organismes non cibles (flore et faune) supposés être exposés à un risque

L'évaluation n'est pas nécessaire sachant que le produit formulé est un fongicide. Une zone non traitée de 5 mètres est préconisée, par défaut, lors de l'utilisation de cette préparation.

### CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Le thiophanate-méthyl est une molécule systémique absorbée par les feuilles et les racines. Il diffuse dans la plante par le courant de sève brute. Le produit est réparti dans la plante de manière translaminaire. Le thiophanate-méthyl inhibe la croissance du mycélium, externe ou interne. Il a également une action sur les conidies dont il diminue considérablement la faculté germinative. Il inhibe le développement des tubes germinatifs ainsi que leur pénétration dans les tissus de la plante. Les benzimidazoles, auxquels appartient le thiophanate-méthyl, sont des inhibiteurs de la polymérisation de la  $\beta$ -tubuline des cellules fongiques, protéine indispensable à la séparation des chromosomes lors de la division cellulaire.

Le thiophanate-méthyl est utilisé pour lutter contre le développement de *Fusarium roseum*, champignon producteur de mycotoxines, notamment la déoxynivalénol (DON) dont la teneur dans les céréales est réglementée.

### Essais d'efficacité

L'efficacité de la préparation TOPSIN 500 SC à 1,5 L/ha contre *Fusarium roseum* est démontrée sur blé dur et blé tendre (17 essais sur blé d'hiver réalisés entre 2004 et 2006 en Allemagne). Elle est équivalente à celle de la préparation de référence à base de tébuconazole, et atteint 60 à 70 % par rapport à un témoin non traité.

Les essais d'efficacité fournis sur triticales ne permettent pas de démontrer l'efficacité de TOPSIN 500 SC à 1,5 L/ha, en particulier du fait d'un trop faible taux d'infestation. Toutefois, l'usage sur fusariose du triticales est acceptable par assimilation avec le blé.

En ce qui concerne le contrôle du taux de mycotoxines, la préparation de référence semble légèrement meilleure que la préparation TOPSIN 500 SC. Cependant, en cas d'infestation faible à moyenne, la préparation TOPSIN 500 SC permet une limitation du taux de mycotoxines équivalente à celle de la préparation de référence. Il est recommandé de mettre en œuvre des méthodes prophylactiques visant à limiter le niveau d'infestation par *Fusarium roseum* dans les parcelles et ainsi d'optimiser l'efficacité de la préparation TOPSIN 500 SC vis-à-vis de ce paramètre. Ces préconisations qui figurent sur l'étiquette sont les suivantes :

- choisir un précédent cultural ne favorisant pas le maintien de l'inoculum dans le sol (éviter le maïs et le sorgho avant un semis de blé),
- limiter les résidus végétaux à la surface du sol en les enfouissant ou en accélérant leur décomposition, afin d'éviter un inoculum de surface,
- favoriser les variétés résistantes à *Fusarium roseum*,
- consulter les grilles de décision ou les modèles de prévision.

Sur orge de printemps, un risque d'inversion de flore par les espèces *Fusarium poa* et *Fusarium langsethiae* est possible. Ce phénomène pouvant provoquer l'apparition d'un taux important de mycotoxines T2-HT2, synthétisées par ces champignons, il conviendra de fournir en post-autorisation une étude rendant compte du risque d'inversion de flore.

### Essais phytotoxicité

Aucune phytotoxicité n'a été observée sur un grand nombre de variétés de blé traitées avec la préparation TOPSIN 500 SC. Aucune donnée n'est apportée sur les autres céréales.

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

Le produit est autorisé pour les mêmes usages dans d'autres pays et aucun effet négatif n'a été observé jusqu'à maintenant. Les données fournies ont permis de conclure que l'utilisation de TOPSIN 500 SC n'a pas d'impact sur la panification du blé. Aucune étude de brasserie n'a été fournie, mais aucun résidu n'a été retrouvé dans les fractions de maltage. En l'absence d'une étude sur l'incidence de la préparation TOPSIN 500 SC sur les produits de brasserie, l'usage orge de brasserie ne peut être autorisé.

### Effets secondaires non recherchés

Le thiophanate-méthyl est autorisé sur un grand nombre de cultures et aucun effet négatif n'a été rapporté.

### Résistance

Le risque de développement de résistances est considéré comme faible par le FRAC (Fungicide Resistance Action Committee). Même si les études apportées dans le dossier ne sont pas exploitables pour des raisons méthodologiques, d'autres éléments, comme les pratiques de traitement proposées, pouvant limiter le développement de souches résistantes, il est possible de conclure à un faible risque de résistance.

De plus, le pétitionnaire recommande d'appliquer le produit au maximum une fois par an, et propose de mettre en place un programme de suivi d'apparition et de développement de la résistance au thiophanate-méthyl. Il conseille également d'associer la préparation TOPSIN 500 SC à des fongicides ayant d'autres modes d'action.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation TOPSIN 500 SC ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées.

Les risques pour les applicateurs, liés à l'utilisation de la préparation TOPSIN 500 SC, sont considérés comme acceptables avec port de gants et vêtements de protection. Les risques pour les travailleurs et les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Les risques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation TOPSIN 500 SC pour les usages sur blé, orge, seigle, triticales et avoine sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement liés à l'utilisation de la préparation TOPSIN 500 SC pour les usages revendiqués sont considérés comme acceptables.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation TOPSIN 500 SC, sont considérés comme acceptables à la dose de 750 g sa/ha dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B.** Les informations fournies montrent que l'efficacité de la préparation TOPSIN 500 SC à 1,5 L/ha est similaire à celle de la préparation de référence sur blé. Il conviendra cependant de fournir en post autorisation une étude rendant compte du risque d'inversion de flore, sur orge de printemps.

En l'absence de données permettant d'évaluer l'incidence de l'utilisation de TOPSIN 500 SC sur l'orge de brasserie, l'utilisation de la préparation TOPSIN 500 SC sur orge de brasserie n'est pas acceptable.

Enfin le risque de résistance est considéré comme faible, mais il conviendra de mettre en place un programme de suivi en post-autorisation de l'éventuelle apparition de résistance au thiophanate-méthyl.

Les données demandées en post-autorisation sont à fournir à l'Afssa d'ici 2 ans.

**Classification<sup>19</sup>, de la préparation TOPSIN 500 SC phrases de risque et conseils de prudence :**  
**Xn, Muta. Cat. 3 R68 R20/22 R43**

<sup>19</sup> 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.

**N, R51/53  
S36/37 S46 S60 S61**

- Xn : Nocif  
N : Dangereux pour l'environnement
- R20/22 : Nocif par inhalation et par ingestion  
R43 : Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau  
R68 : Possibilité d'effets irréversibles (mutagène de catégorie 3)  
R51/53 : Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique
- S23 : Ne pas respirer les gaz/vapeurs/fumées/aérosols (terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant)  
S26 : En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste  
S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés  
S46 : En cas d'ingestion consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette  
S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux  
S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité

**Conditions d'emploi**

- Porter des gants et un vêtement de protection pendant toutes les phases d'utilisation du produit.
- Délai de rentrée : 48 heures.
- 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 : Afin de protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPe3 : Afin de protéger les plantes non cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.
- Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne<sup>20</sup>.
- Stades d'application : BBCH 61 à 65.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation TOPSIN 500 SC pour l'ensemble des usages demandés (sauf orge de brasserie). Les données demandées sont à fournir dans un délai de 2 ans. L'avis de l'Afssa pourra être revu à la lumière de ces nouveaux résultats.

**Pascale BRIAND**

**Mots-clés** : TOPSIN 500 SC, fongicide, thiophanate-méthyl , SC, céréales

<sup>20</sup> Règlement (CE) No 149/2008 de la Commission du 29 janvier 2008 modifiant le règlement (CE) no 396/2005 du Parlement européen et du Conseil pour y ajouter les annexes II, III et IV fixant les limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I. JOCE n° L 58 du 1/03/2008 p. 01 – 398.

## Annexe 1

## Liste des usages revendiqués et proposés pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation Topsin 500 SC

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Thiophanate-méthyl	500 g/L (41,70 % poids/poids)	750 g sa/ha/an

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre d'applications maximum	Stade d'application	Délai avant récolte
<b>15103204</b> Blé * traitement des parties aériennes * fusarioses sur épis	1,5 L/ha (750 g sa/ha)	1	1 <sup>ière</sup> partie de la floraison : BBCH 61 à 65	*
<b>15103201</b> Orge * traitement des parties aériennes * fusarioses <b>sauf orge de brasserie</b>	1,5 L/ha (750 g sa/ha)	1	1 <sup>ière</sup> partie de la floraison : BBCH 61 à 65	*
Seigle * traitement des parties aériennes * fusarioses	1,5 L/ha (750 g sa/ha)	1	1 <sup>ière</sup> partie de la floraison : BBCH 61 à 65	*
<b>15103238</b> Triticale * traitement des parties aériennes * fusarioses sur épis	1,5 L/ha (750 g sa/ha)	1	1 <sup>ière</sup> partie de la floraison : BBCH 61 à 65	*
Avoine * traitement des parties aériennes * fusarioses	1,5 L/ha (750 g sa/ha)	1	1 <sup>ière</sup> partie de la floraison : BBCH 61 à 65	*

\* Ne pas utiliser Topsin 500 SC au-delà du stade BBCH 71 (stade aqueux : les premières graines ont atteint la moitié de leur taille finale)