

Maisons-Alfort, le 1^{er} août 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 d'autorisation de mise sur le marché de la préparation LEIMAY à base d'amisulbrom, de la société PHILAGRO FRANCE

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.*

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, par la société PHILAGRO FRANCE, pour la préparation LEIMAY, pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

Le présent avis porte sur la préparation LEIMAY à base d'amisulbrom, destinée au traitement fongicide de la pomme de terre.

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

SYNTHESE DE L'EVALUATION

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°546/2011³. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

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.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques", réuni le 9 juillet 2014, 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 LEIMAY est un fongicide se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC) contenant 200 g/L d'amisulbrom (pureté minimale de 96,5 %), appliquée en pulvérisation foliaire. L'usage revendiqué (culture et dose d'emploi annuelle) est mentionné à l'annexe 1.

L'amisulbrom est une nouvelle substance active approuvée⁴ au titre du règlement (CE) n°1107/2009.

Dans le cadre de l'approbation de la substance active amisulbrom des données confirmatives sont requises.

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

- **Spécifications**

Les spécifications de la substance active amisulbrom entrant dans la composition de la préparation LEIMAY permettent de caractériser cette substance active et sont conformes aux exigences réglementaires.

- **Propriétés physico-chimiques**

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

Les études de stabilité au stockage (1 semaine à 0°C, 2 semaines à 54°C et 2 ans à température ambiante dans l'emballage en PEHD⁵) permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions. Il conviendra de fournir en post-autorisation une étude de persistance de la mousse réalisée à la concentration maximum d'utilisation.

Les résultats des tests de suspensibilité et de spontanéité de la dispersion montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentrations de 0,05 à 0,5 % (v/v)]. Les études montrent que l'emballage proposé (PEHD) est compatible avec la préparation.

- **Méthodes d'analyse**

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

³ 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

⁴ Règlement d'exécution (UE) No 193/2014 de la commission du 27 février 2014 portant approbation de la substance active amisulbrom, conformément au règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) No 540/2011 de la Commission.

⁵ PEHD : Polyéthylène haute densité

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus de la substance active dans les substrats (plantes) et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen et dans le dossier de la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. Toutefois, conformément aux conclusions de l'Efsa, il conviendra de fournir en post-autorisation la démonstration que le métabolite IT-4 ne co-élue pas avec la substance active dans les conditions d'analyse des méthodes de détermination des résidus de la substance active dans les plantes et dans l'eau.

Aucune méthode d'analyse n'est requise pour la détermination des résidus d'amisulbrom dans les denrées d'origine animale en raison de l'absence de résidu quantifiable dans les plantes consommées par les animaux.

La substance active amisulbrom n'étant pas classée toxique (T) ou très toxique (T+), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire dans les fluides et tissus biologiques.

Les limites de quantification (LQ) de la substance active dans les différents milieux sont les suivantes :

Matrices	Composé analysé	LQ*
Plantes (riches en eau)	Amisulbrom	0,01 mg/kg
Sol	Amisulbrom	0,01 mg/kg
	IT-4 ⁶	0,01 mg/kg
Eau de surface	Amisulbrom	0,1 µg/L
Eau souterraine	Amisulbrom	0,05 µg/L
	IT-4	0,05 µg/L
Air	Amisulbrom	2 µg/m ³

*La LQ reportée est la plus faible s'il existe plusieurs méthodes validées pour une même matrice

CONSIDÉRANT LES PROPRIÉTÉS TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible⁷ (DJA) de l'amisulbrom, fixée lors de son approbation, est de **0,1 mg/kg p.c.⁸/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 cancérogénèse de 2 ans chez le rat et de 18 mois chez la souris.

La dose de référence aiguë⁹ (ARfD) de l'amisulbrom, fixée lors de son approbation, est de **0,3 mg/kg p.c.** 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 pour le développement par voie orale chez le lapin.

Les études réalisées avec la préparation LEIMAY donnent les résultats suivants :

- DL₅₀¹⁰ par voie orale chez le rat, supérieure à 5000 mg/kg p.c.;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat, supérieure à 5000 mg/kg p.c. ;
- CL₅₀¹¹ par inhalation chez le rat, supérieure à 6,43 mg/L/4 h ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;

⁶ IT-4 : 3-bromo-6-fluoro-2-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)indole

⁷ 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).

⁸ p.c. : poids corporel

⁹ 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).

¹⁰ DL₅₀ : 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.

¹¹ CL₅₀ (concentration létale moyenne) est une valeur statistique de la concentration d'une substance dont l'exposition par inhalation pendant une période donnée provoque la mort de 50% des animaux durant l'exposition ou au cours d'une période fixe faisant suite à cette exposition.

- 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 de la substance active et des formulants, ainsi que de leurs teneurs dans la préparation, figure à la fin de l'avis.

Evaluation de la pertinence d'un métabolite

Des données sur le métabolite IT-4 ont été fournies. Le métabolite IT-4 est classé T R25 alors que le parent ne l'est pas. Le résultat du test du micronoyau réalisé sur le métabolite IT-4 est considéré comme équivoque et ne permet donc pas de conclure sur le potentiel génotoxique de ce métabolite. Etant donné que ce métabolite est retrouvé en très faible quantité dans le métabolisme du rat, la DJA et l'ARfD du parent ne couvrent pas celles du métabolite IT-4. Ce métabolite est également considéré comme pertinent au sens du document guide européen Sanco/221/2000-rev10.

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL)¹² de l'amisulbrom, fixé lors de son approbation, est de **0,15 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 pour le développement par voie orale chez le lapin, corrigé par une absorption orale de 50 %.

Absorption cutanée

Les valeurs retenues pour l'absorption percutanée de l'amisulbrom dans la préparation LEIMAY sont de 0,6 % pour la préparation non diluée et 12 % pour la préparation diluée, déterminée à partir d'une étude réalisée *in vivo* chez le rat et d'une étude comparative réalisée *in vitro* sur épiderme humain et de rat.

Estimation de l'exposition de l'opérateur¹³

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 en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail tissée en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée.
- **pendant l'application**
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique pendant l'application et dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase 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 ;

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

¹³ Opérateur/applicateur : personne assurant le traitement phytopharmaceutique sur le terrain.

- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**

- Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
- Combinaison de travail tissée en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
- EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;

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 l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model¹⁴), en tenant compte des taux d'absorption percutanée retenus et en considérant les conditions d'application définies ci-dessous, de la préparation LEIMAY.

Usage	Dose maximale de préparation (dose en substance active)	Surface moyenne traitee	Matériel utilisé
Pomme de terre	0,5 L/ha (100 g sa ¹⁵ /ha)	20 ha/jour	Pulvérisateur à rampe (modèle BBA)

L'exposition estimée exprimée en pourcentage d'AOEL de la substance active est la suivante :

Culture	Matériel utilisé	Equipement de protection individuelle (EPI) et/ou combinaison de travail	% AOEL
Pomme de terre	Pulvérisateur à rampe (modèle BBA)	Avec port d'une combinaison de travail et port de gants pendant le mélange chargement et l'application	0,6 %

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 et les gants, en conformité avec les propositions de l'EFSA (EFSA, 2010¹⁶ et projet EFSA, 2014). Ce facteur de protection est basé sur le résultat de différents essais terrain, en conditions réelles, revus récemment par l'EFSA.

Il convient de souligner que la protection apportée par la combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % elle-même 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 ce résultat, les risques sanitaires pour les opérateurs liés à l'utilisation de la préparation LEIMAY pour l'usage revendiqué sont considérés comme acceptables dans les conditions ci-dessus, préconisées par le pétitionnaire.

Estimation de l'exposition des personnes présentes¹⁷

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation, estimée à partir des données EUROPOEM II¹⁸, est inférieure à 0,1 % de l'AOEL de l'amisulbrom 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.

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).

¹⁵ sa : substance active

¹⁶ 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

¹⁷ Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.

¹⁸ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

Les risques sanitaires pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation LEIMAY sont considérés comme acceptables.

Estimations de l'exposition des travailleurs¹⁹

L'exposition des travailleurs est estimée à partir du modèle EUROPOEM II. Cette exposition, estimée sur la base des résidus secs sur la culture concernée et sans prendre en compte le délai de rentrée, représente 4% de l'AOEL de l'amisulbrom sans port d'un vêtement de protection. En conséquence, les risques sanitaires pour les travailleurs liés à l'utilisation de la préparation LEIMAY sont considérés comme acceptables.

Toutefois, dans le cas où le travailleur serait amené à intervenir sur les parcelles traitées, le pétitionnaire préconise de porter une combinaison de travail tissée en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant.

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

Les données résidus fournies dans le cadre de ce dossier sont les mêmes que celles soumises pour l'évaluation européenne de l'amisulbrom.

Définition réglementaire du résidu

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle est défini dans les plantes comme l'amisulbrom, et dans les produits d'origine animale, comme les métabolites IT-4 et IT-4-N-glucuronide.

Limites maximales applicables aux résidus

Les limites maximales applicables aux résidus (LMR) de l'amisulbrom sont fixées aujourd'hui par le règlement (UE) n° 897/2012.

Essais résidus dans les végétaux

Les bonnes pratiques agricoles critiques (BPA) revendiquées pour le traitement des pommes de terre sont de 6 applications de 100 g sa/ha la dernière étant effectuée 7 jours avant la récolte. Le délai avant récolte (DAR) revendiqué est donc de 7 jours. D'après les lignes directrices européennes "Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements²⁰", la culture des pommes de terre est considérée comme majeure en Europe (Nord et Sud), et, en France, des essais conduits dans les deux zones sont requis.

Les BPA évaluées et jugées acceptables au niveau européen sont identiques à celles revendiquées. 16 essais, mesurant les teneurs en résidus dans les pommes de terre et conduits dans les deux zones de l'Europe, sont présentés dans le rapport d'évaluation de la substance active. Parmi eux, 8 essais ont été conduits dans la zone Nord et 8 essais dans la zone Sud de l'Europe. Dans ces conditions, les niveaux de résidus mesurés dans les tubercules sont toujours inférieurs à la limite de quantification (LQ) des méthodes d'analyse utilisées, de 0,01 mg/kg au maximum.

Les niveaux de résidus mesurés dans les pommes de terre confirment que les BPA revendiquées permettront de respecter la LMR en vigueur sur pomme de terre de 0,01* mg/kg.

Délais avant récolte

Pomme de terre : 7 jours.

Essais résidus dans les denrées d'origine animale

En l'absence de résidus quantifiables dans les cultures liées aux usages de la préparation LEIMAY, il n'y a pas d'exposition des animaux d'élevage. Par conséquent, des études d'alimentation animale ne sont pas nécessaires et l'usage revendiqué sur pomme de terre n'engendrera pas de dépassement des LMR définies dans les denrées d'origine animale.

¹⁹ Travailleur : toute personne intervenant sur une culture après un traitement phytopharmaceutique.

²⁰ Commission of the European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection, working document Doc. 7525/VI/95-rev.9

Essais résidus dans les cultures suivantes ou de remplacement

Les études évaluées dans le cadre de l'approbation de l'amisulbrom sont suffisantes pour conclure que l'utilisation de la préparation LEIMAY sur pomme de terre n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes ou de remplacement.

Essais résidus dans les denrées transformées

En raison du faible niveau de résidus dans les denrées susceptibles d'être consommées par l'homme, des études sur les effets des transformations industrielles et des préparations domestiques sur la nature et le niveau de résidus ne sont pas nécessaires.

Evaluation du risque pour le consommateur

- **Définition du résidu**

Des études de métabolisme de l'amisulbrom dans les plantes en traitement foliaire (raisin, pomme de terre), ainsi que chez l'animal (chèvre allaitante), et des études de caractérisation des résidus au cours de procédés de transformation des produits végétaux et dans les cultures suivantes ou de remplacement ont été évaluées lors de l'approbation de l'amisulbrom. D'après ces études, le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur a été défini, dans les cultures « fruits » et « racines » comme l'amisulbrom. Dans les produits d'origine animale, le résidu pour l'évaluation du risque a été défini provisoirement comme étant les métabolites IT-4, IT-4-N-glucuronide et IT-5²¹ chez l'animal, et dans les denrées transformées comme l'amisulbrom et les métabolites IT-4 et I-1²².

- **Exposition du consommateur**

Le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été estimé en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA.

Considérant les données disponibles relatives aux résidus et celles liées à l'usage revendiqué, les risques chronique et aigu pour le consommateur sont considérés comme acceptables.

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 la substance active et ses produits de dégradation. Pour l'amisulbrom, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active (EFSA, 2014²³ et SANCO, 2013²⁴). 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 de la préparation LEIMAY pour l'usage revendiqué.

Devenir et comportement dans le sol**Voies de dégradation dans le sol**

En conditions contrôlées aérobies, le principal processus de dissipation de l'amisulbrom est la formation de résidus non-extractibles (jusqu'à 54,4 % de la radioactivité appliquée (RA) après 120 jours d'incubation). La minéralisation représente jusqu'à 0,9 % de la RA après 120 jours. Un métabolite majeur est formé : le métabolite IT-4²⁵ (maximum 33,7 % de la RA après 14 jours d'incubation).

La dégradation en conditions anaérobies est comparable à celle observée en conditions aérobies. Les résidus non-extractibles atteignent 41,4 % de la RA après 120 jours et la minéralisation représente jusqu'à 0,4 % de la RA après 120 jours. La substance active se dégrade en deux métabolites majeurs : IT-4 (maximum 36,5 % de la RA après 90 jours

²¹ IT-5 : 6-fluoro-2-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)indole

²² I-1 : 3-bromo-6-fluoro-2-méthylindole

²³ EFSA Journal 2014;12(4): 3237. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance amisulbrom.

²⁴ SANCO (2014) Amisulbrom SANCO/12598/2013 rev 2 13 December 2013

²⁵ Métabolite IT-4 : 3-bromo-6-fluoro-2-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)indole.

d'incubation) et IT-15²⁶ maximum 12,9 % de la RA après 90 jours d'incubation). Cette voie de dégradation n'est pas considérée comme significative pour l'usage revendiqué.

Les études de photodégradation indiquent que l'amisulbrom est rapidement dégradé dans les sols exposés à la lumière mais aussi dans ceux à l'obscurité. Deux métabolites de photodégradation sont observés : IT-4 (maximum 30,7 % de la RA après 15 jours), déjà été observé dans les études réalisées en conditions aérobies, et le métabolite mineur non transitoire T-1²⁷ (maximum 6,9 % de la RA 10 jours). En l'absence de données sur la formation de ce dernier dans des conditions représentatives des sols cultivés, aucune évaluation des risques de contamination des eaux souterraines par le métabolite T-1 n'a été conduite lors de l'évaluation européenne (EFSA, 2014). A l'issue de cette dernière, des données confirmatives ont toutefois été requises pour clarifier le rôle de la photodégradation dans la formation des métabolites IT-4 et T-1, et réviser, si nécessaire, l'évaluation des risques de contamination des eaux souterraines et superficielles (SANCO, 2013).

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

L'amisulbrom et le métabolite IT-4 étant considérés comme persistants au sens du règlement (UE) n°546/2011, les PECsol et les concentrations plateau (atteintes après 3 ans) ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)²⁸ et en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour l'amisulbrom : $DT_{50}^{29} = 937,9$ jours (phase lente), valeur maximale au laboratoire, $K_1: 0,0394525$; $K_2: 0,000739025$; $g: 0,36197$ ³⁰, cinétique de type DFOP³¹, $n=4$;
- pour le métabolite IT-4 : $DT_{50} = 11,9$ jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique de type SFO, $n=3$; pourcentage maximal observé dans le sol : 33,7 % de la RA.

Les valeurs de PECsol maximales, requises pour l'évaluation des risques pour les organismes terrestres sont présentées dans la section écotoxicologie.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Selon la classification de McCall³², l'amisulbrom et le métabolite IT-4 sont considérés comme respectivement immobile et moyennement mobile.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

Les risques de transfert de l'amisulbrom vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide des modèles FOCUS-PEARL 3.3.3, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)³³. Les paramètres d'entrée suivants ont été utilisés :

- pour l'amisulbrom :
 - o $DT_{50}^{34} = 1000$ jours (valeur par défaut proposée par l'EFSA), cinétique SFO³⁵, pour les estimations des PECgw de l'amisulbrom ;
 - o $DT_{50} = 8,6$ jours (moyenne géométrique des valeurs non normalisées observées au champ, $n=5$ pour les estimations des PECgw du métabolite IT-4 ;
 - o $K_{foc}^{36} = 10487$ mL/g_{OC} (moyenne des valeurs, $n=5$) ;
 - o $1/n^{37} = 0,9$.

²⁶ Métabolite IT-15 : 6-fluoro-2-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)indole.

²⁷ Métabolite T-1 : 1-(N,N-diméthylaminosulfonyl)-1,2,4-triazole-3-sulfonic acid.

²⁸ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

²⁹ DT50: durée nécessaire à la dégradation de 50% de la quantité initiale de substance.

³⁰ K1 et k2 : vitesse de dégradation respectivement rapide et lente , g : paramètre de la cinétique DFOP

³¹ DFOP : Double First-Order in Parallel.

³² 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.

³³ 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.

³⁴ DT_{50} : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

³⁵ SFO (Simple first order) : cinétique de premier ordre.

³⁶ K_{foc} : coefficient d'adsorption dans l'équation de Freundlich normalisé par la quantité de carbone organique du sol.

³⁷ $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich.

- pour le métabolite IT-4 :
 - DT_{50} = 112,9 jours (moyenne géométrique des valeurs observées au laboratoire, 20°C, $pF=2$, cinétique SFO $n=3$) ;
 - K_{foc}^{38} = 345 mL/g_{OC} (valeur extrapolée pour les sols de pH > 7,4, $n=4$) et 821 L/g_{OC} pour les sols de pH < 7,4 (valeurs minimales observées, $n=4$, $1/n = 0,9$) ;
 - ffm^{39} = 1 à partir de l'amisulbrom (valeur par défaut).

Les PECeso calculées pour l'amisulbrom et le métabolite IT-4 sont toutes inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L (PECgw maximale < 0,001 µg/L et de 0,089 µg/L respectivement).

Les risques de contamination des eaux souterraines par l'amisulbrom et le métabolite IT-4 sont donc considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué pour la préparation LEIMAY.

En fonction des données confirmatives requises sur le rôle de la photodégradation dans la formation des métabolites IT-4 et T-1, une nouvelle évaluation du risque de contamination des eaux souterraines par ces métabolites pourrait être requise (SANCO, 2013).

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

L'amisulbrom peut être dégradé par hydrolyse, la vitesse d'hydrolyse augmentant avec le pH. Trois métabolites majeurs sont formés :

- le métabolite IT-4 (maximum 17,8 % de la RA après 20 jours, à pH 9) ;
- le métabolite I-1⁴⁰ (maximum 70,1 % de la RA après 20 jours, à pH 9) ;
- le métabolite T-1 (maximum 39,8 % de la RA après 20 jours, à pH 9).

La photolyse peut être considérée comme une voie significative de dissipation de l'amisulbrom dans l'eau. Sept métabolites majeurs sont formés :

- le métabolite T-1 (maximum 67,1 % de la RA après 2 jours d'exposition à la lumière) ;
- le métabolite T-3⁴¹ (maximum 50,6 % de la RA après 2 jours d'exposition à la lumière) ;
- le métabolite T-4⁴² (maximum 15,2 % de la RA après 1 jour d'exposition à la lumière) ;
- le métabolite T-7⁴³ (maximum 26,8 % de la RA après 6 h d'exposition à la lumière) ;
- le métabolite I-2⁴⁴ (maximum 52,2 % de la RA après 2 jours d'exposition à la lumière) ;
- le métabolite I-8⁴⁵ (maximum 19,6 % de la RA après 2 jours d'exposition à la lumière) ;
- le métabolite I-9⁴⁶ (maximum 21,3 % de la RA après 6 heures d'exposition à la lumière).

L'amisulbrom n'est pas facilement biodégradable.

En systèmes eau-sédiment, l'amisulbrom est principalement dégradé en deux métabolites majeurs : le métabolite IT-4 (maximum 13,0 % de la RA dans l'eau après 14 jours, 14,6 % de la RA dans le sédiment après 120 jours) et le métabolite IT-15⁴⁷ (maximum 10 % de la RA dans l'eau après 59 jours, 12,2 % de la RA dans le sédiment après 120 jours). L'adsorption sur le sédiment représente un maximum de 61,5 % de la RA après 30 jours. Les résidus non-extractibles et la minéralisation atteignent un maximum de 29,2 et 1,3 % de la RA après 120 jours, respectivement.

³⁸ K_{foc} : coefficient d'adsorption dans l'équation de Freundlich normalisé par la quantité de carbone organique du sol.

³⁹ ffm = fraction de formation cinétique.

⁴⁰ Métabolite I-1 : 3-bromo-6-fluoro-2-méthylindole

⁴¹ Métabolite T-3 : 1H-1,2,4-triazole-3-sulfonic acid

⁴² Métabolite T-4 : 1H-1,2,4-triazole

⁴³ Métabolite T-7 : 5-(N,N-diméthylaminosulfonyl)-1H-1,2,4-triazole

⁴⁴ Métabolite I-2 : 2-acétylamino-4-fluorobenzoic acid

⁴⁵ Métabolite I-8 : 2-acétylamino-4-fluoro-hydroxybenzoic acid

⁴⁶ Métabolite I-9 : 2,2'-oxybis(6-fluoro-2-méthyl-1,2-dihydro-3H-indol-3-one)

⁴⁷ IT-15 : 6-fluoro-2-méthyl-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)indole

Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PEC_{sw}) et les sédiments (PEC_{sed})

Les valeurs de PEC_{sw} par dérive, drainage et ruissellement pour la substance active amisulbrom et les métabolites IT-4 et IT-15, ont été calculées à l'aide du modèle FOCUS Steps 1-2⁴⁸ (Step 1 et 2 ; pire cas) selon les recommandations du groupe FOCUS (2012)⁴⁹. Pour affiner les valeurs d'exposition à la substance active, des simulations ont également été réalisées avec le modèle FOCUS Swash⁵⁰ (Step 3).

Les paramètres d'entrée suivants ont été utilisés en Step 3-4 pour la substance active amisulbrom : DT₅₀sed = 100,1 jours (moyenne géométrique des valeurs dans le système total, cinétique SFO, n=2), DT₅₀ = 1000 jours (valeur conservatrice).

Les paramètres d'entrée suivants ont été utilisés en Step 1-2 :

- pour le métabolite IT-4: DT₅₀eau=1000 jours (valeur conservatrice), DT₅₀sed = 1000 jours (valeur conservatrice), maximum de formation en système eau-sédiment : 21,4 % de la RA ;
- pour le métabolite IT-15: DT₅₀eau=1000 jours (valeur conservatrice), DT₅₀sed = 1000 jours (valeur conservatrice), maximum de formation en système eau-sédiment : 38,9 % de la RA.

Conformément à l'évaluation européenne (EFSA, 2014), les valeurs de PEC_{sw} pour les photométabolites T-1, T-3, T-4, T-7, I-2, I-8 et I-9 ont été calculées à partir des valeurs maximales de PEC_{sw} obtenues en step 3 pour l'amisulbrom.

Sur la base des simulations (proposées par le pétitionnaire et validées par l'ANSES), les valeurs de PEC_{sw} qui permettent d'établir les mesures de gestion pour protéger les organismes aquatiques (voir section écotoxicologie) sont présentées dans la section écotoxicologie.

Comportement dans l'air

Compte tenu de sa pression de vapeur (1.8×10^{-8} Pa at 25 °C), l'amisulbrom présente un potentiel de volatilisation négligeable, selon les critères définis par le document guide européen FOCUS AIR (2008)⁵¹. Par ailleurs, la DT₅₀ de l'amisulbrom dans l'air calculée selon la méthode d'Atkinson est < 3 heures. Le potentiel de transport atmosphérique sur de longues distances est donc considéré comme négligeable (FOCUS AIR, 2008).

CONSIDÉRANT LES DONNÉES D'ÉCOTOXICITÉ

Effets sur les oiseaux

Risques aigus et à long-terme pour les oiseaux

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les oiseaux a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Risk Assessment for Birds and Mammals⁵² (EFSA, 2009⁵³), sur la base des données de toxicité de la substance active amisulbrom issues du dossier européen :

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c. (études de toxicité aiguë chez le canard colvert et le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 34,2 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

⁴⁸ Surface water tool for exposure predictions – Version 1.1.

⁴⁹ FOCUS (2012). "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 2012.

⁵⁰ Surface water scenarios help – Version 3.1

⁵¹ 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. 327 pp.

⁵² Une évaluation selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000 conclut à des risques aigus, à court-terme et à long-terme acceptables avec les scénarios standard (TER_A>145, TER_{ST}>144 et TER_{LT} = 8,6).

⁵³ Risk Assessment for Birds and Mammals. EFSA Journal 2009; 7(12):1438 [358 pp.]

Les rapports toxicité/exposition (TER⁵⁴) ont été calculés, pour la substance active, 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 sur pomme de terre.

	Oiseaux	TER	TER affinée	Seuil d'acceptabilité du risque
Amisulbrom (100 g/application/ha)				
Exposition aiguë	Omnivores	> 66	-	10
	Insectivores		-	10
Exposition à long-terme	Omnivores	23,7	-	5
	Insectivores	26,6	-	5

Les TER aigu et à long-terme calculés en première approche étant supérieurs à la valeur seuil, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour l'usage revendiqué.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

La substance active amisulbrom ayant un potentiel de bioaccumulation (log Pow⁵⁵ 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= 22,6 et 1094, pour les oiseaux vermivores⁵⁶ et piscivores, respectivement).

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

Compte tenu des propriétés de la substance active et conformément au document guide (EFSA, 2009), l'évaluation des risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée n'est pas nécessaire.

Effets sur les mammifères

Risques aigus et à long-terme pour les mammifères

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les mammifères a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Risk Assessment for Birds and Mammals (EFSA, 2009), sur la base des données de toxicité de la substance active amisulbrom issues du dossier européen :

- **Amisulbrom**
 - pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 5000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
 - pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet néfaste de 48,5 mg/kg p.c./j (tier 1) (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).
- **Métabolite IT-4**
 - pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 50 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat).
- **Préparation LEIMAY**
 - pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 5000 mg préparation/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat).

Les rapports toxicité/exposition (TER) ont été calculés, pour la substance active, 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 sur pomme de terre.

⁵⁴ 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.

⁵⁵ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

⁵⁶ Calculs effectués pour une concentration plateau de 1,19 mg/kg supérieure à la nouvelle concentration plateau de 1,00 mg/kg

	Mammifères	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
Amisulbrom (100 g/application/ha)				
Exposition aiguë	Omnivores	> 222	-	10
	Herbivores		-	
	Insectivores		-	
Exposition à long-terme	Omnivores	7,58	-	5
	Herbivores		-	
	Insectivores		-	

Les TER aigu et à long-terme calculés en première approche étant supérieurs à la valeur seuil, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour l'usage revendiqué.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

La substance active 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= 26 et 3023, pour les mammifères vermivores⁵⁷ et piscivores, respectivement).

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

Compte tenu des propriétés de la substance active et conformément au document guide (EFSA, 2009), l'évaluation des risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée n'est pas nécessaire.

Effets sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données du dossier européen de la substance active, de ses métabolites et de la préparation représentative LEIMAY.

Groupe	Toxicité (mg/L)	Amisulbrom	IT-4	IT-15	LEIMAY
Poisson	Aiguë (CL ₅₀ ⁵⁸)	0,0363 (n=6)*	0,232	11	11
Poisson	Chronique (NOEC ⁵⁹)	0,037	0,16	-	-
Daphnie	Aiguë (CE ₅₀ ⁶⁰)	0,0368	4,39	22	0,25
Daphnie	Chronique (NOEC)	0,0197	-	-	-
Chironome	Chronique (NOEC)	0,1114 mg/L	27 mg/kg sed	25 mg/kg sed	-
Algue	Chronique (CEB ₅₀ ⁶¹ /CER ₅₀ ⁶²)	0,0225 / 0,057	1,34 / 3,28	8,76 / 24,9	0,24 / 1,1

* En accord avec le document guide, la toxicité de la deuxième espèce la plus sensible est retenue pour l'évaluation des risques aigus.

Les données n'indiquent pas une toxicité de la préparation plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité de la substance active. Les données sur les métabolites IT-4 et IT-15 montrent qu'ils sont moins toxiques que la substance active. Toutefois, le métabolite IT-4 est considéré comme pertinent en raison de sa toxicité chez le poisson. Le métabolite IT-15 peut être considéré comme non pertinent. La toxicité des métabolites de photodégradation dans le sol a été estimée par QSAR et ces métabolites peuvent être considérés comme non pertinents.

L'évaluation des risques est donc basée sur les données de toxicité de la substance active et du métabolite IT-4 selon les recommandations du document guide européen Sanco/3268/2001.

⁵⁷ Calculs effectués pour une concentration plateau de 1,19 mg/kg supérieure à la nouvelle concentration plateau de 1,00 mg/kg.

⁵⁸ CL₅₀ : concentration entraînant 50 % de mortalité.

⁵⁹ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

⁶⁰ CE₅₀ : concentration entraînant 50 % d'effets.

⁶¹ CEB₅₀ : concentration d'une substance produisant 50% d'effet sur la biomasse algale.

⁶² CER₅₀ : concentration d'une substance produisant 50 % d'effet sur la croissance algale.

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, respectivement de 100 pour le risque aigu et de 10 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Seules les valeurs les plus critiques et conduisant aux mesures de gestion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Culture	Substance	Espèce	Toxicité [µg/L]	PECsw [µg/L]	TER _A	Seuil	Mesures de gestion nécessaires
Pomme de terre	amisulbrom	6 espèces de poissons	36,3	0,191 (R) ¹⁾ 0,331 (D) ²⁾	190 110	100	ZNT= 5 m Dispositif végétalisé = 5 m
	IT-4	<i>Cyprinus carpio</i>	232	1,687	137		

¹⁾ Scénarios R : scénarios incluant les voies de contamination par dérive et ruissellement

²⁾ Scénarios D : scénarios incluant les voies de contamination par dérive et drainage

En conclusion, les risques pour les organismes aquatiques peuvent donc être considérés comme acceptables en considérant une zone non traitée d'une largeur de 5 mètres comportant un dispositif végétalisé permanent de 5 mètres.

Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués en conformité avec les exigences du règlement (CE) n°1107/2009 et le 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 LEIMAY et de la substance active (amisulbrom : DL₅₀ contact et orale supérieure à 100 µg sa/abeille ; préparation LEIMAY : DL₅₀ contact et orale supérieure à 100 µg sa/abeille).

Conformément aux termes au règlement (UE) n°545/2011⁶³ relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques, les quotients de risque (HQ⁶⁴) ont été calculés pour la dose revendiquée.

Les valeurs de HQ par contact et par voie orale étant inférieures à la valeur seuil de 50 (<1) 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 LEIMAY sur les deux espèces standard *Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri* (LR₅₀⁶⁵/ER₅₀⁶⁶ > 1000 g sa/ha).

Les valeurs de HQ en champ sont inférieures à la valeur seuil de 2, issue du document guide européen Escort 2 (HQ < 0,32). Les risques en champ pour les arthropodes non-cibles sont donc acceptables pour l'usage revendiqué.

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 la substance active amisulbrom, le métabolite IT-4 et la préparation LEIMAY.

⁶³ 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.

⁶⁴ HQ ou QH : quotient de risque (Hazard Quotient).

⁶⁵ LR50 : Letal rate 50, exprimé en g/ha (dose appliquée entraînant 50 % de mortalité).

⁶⁶ ER50 : "Median emergence rate" : Taux d'émergence à 50 %

Espèce	Toxicité (mg/kg de sol sec)	Amisulbrom	IT-4	LEIMAY
<i>Eisenia foetida</i>	Aiguë (CL ₅₀)	>1000	>1000	>1000 (175 en sa)
<i>Eisenia foetida</i>	Chronique (NOEC)	93,7	16	-
<i>Folsomia candida</i>	Chronique (NOEC)	-	29,4	-

Les TER⁶⁷ 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 l'usage revendiqué.

Espèce	TER	Amisulbrom	IT-4	LEIMAY
<i>Eisenia foetida</i>	Aigu	>500	>4310	>87
<i>Eisenia foetida</i>	Long-terme	47	69	-
<i>Folsomia candida</i>	Long-terme	-	253	-

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des essais de toxicité sur la respiration du sol et sur la minéralisation de l'azote de la substance active amisulbrom et du métabolite IT-4 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 concentrations supérieures aux PEC maximales estimées. 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 LEIMAY pour l'usage revendiqué.

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

Aucune phytotoxicité n'ayant été observée, les risques pour les plantes non-cibles sont acceptables et aucune mesure de gestion n'est nécessaire.

Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

La respiration des boues activées n'est pas inhibée à la concentration de 100 mg/L (CE₁₀ > 100 mg/L).

Métabolites pertinents en écotoxicologie

Le métabolite IT-4 est considéré comme pertinent sur le plan écotoxicologique. Une évaluation des risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation est requise dans le règlement d'exécution (UE) N°193/2014.

Le métabolite IT-15 n'est pas considéré comme pertinent ainsi que les sept métabolites de photodégradation dans le sol.

CONSIDÉRANT LES DONNÉES BIOLOGIQUES

Mode d'action

L'amisulbrom est un fongicide appartenant aux Qil (Quinone inside Inhibition) et à la famille chimique des sulfamoyl-triazoles. Il agit en tant qu'inhibiteur de la respiration mitochondriale (complexe III), en se fixant sur la face interne du cytochrome b. Ainsi, il est spécifique des oomycètes et agit sur de nombreux paramètres du cycle du mildiou.

Essais préliminaires

Deux formulations (NC-224 20SC01 et NC-224 20SC02) autres que celle correspondant à la préparation LEIMAY (NC-224 20SC03) ont été utilisées dans les essais présentés dans ce dossier. Les résultats des tests de propriétés n'ont montré aucune différence de pH, viscosité et tension de surface entre les trois formulations. 5 essais de comparaison de formulation entre la 1^{ère} et la 2^{ème} formulation ont été mis en place sur mildiou de la vigne en 2003 afin de vérifier que le changement de formulation n'a pas d'impact sur l'efficacité. D'après les données fournies, ces deux formulations peuvent être considérées comme équivalentes en termes d'efficacité.

⁶⁷ TER = (Toxicité / 2) x (1/PEC)

De plus, des études complémentaires (étude de l'action préventive sur feuille et tige, de l'activité résiduaire, de la persistance d'action, de l'activité translaminare, de la résistance au lessivage et du mode d'action sur les oomycètes) réalisées en laboratoire et en serre ont permis de préciser la spécificité de l'amisulbrom envers les oomycètes.

Justification de la dose

12 essais spécifiques ont été mis en place en 2003 en Europe (3 essais en France, 5 essais au Royaume-Uni, 2 essais en Allemagne et 2 essais au Pays-Bas) afin de déterminer la dose minimale efficace contre le mildiou de la pomme de terre. Seules deux doses (75 et 100 g sa/ha) ont été testées. En termes d'intensité d'attaque sur feuilles et de rendement, aucune différence significative d'efficacité entre les deux doses de 75 g sa/ha et de 100 g sa/ha n'a été observée dans l'ensemble des essais.

Sur tubercules à la récolte, seules 3 essais jugés valides ont de nouveau montré un effet dose non significatif. Néanmoins, la dose forte de la préparation LEIMAY confère en tendance une meilleure protection et persistance d'action.

Les doses de 60 g sa/ha, 80 g sa/ha et 100 g sa/ha ont également été testées dans les essais d'efficacité. Dans ces essais, un léger effet dose qui s'accroît 15 jours après le traitement est observé entre 60 et 100 g sa/ha. En effet, la dose de 100 g sa/ha assure une meilleure persistance de la préparation LEIMAY en condition de forte pression parasitaire. Par contre, la dose de 80 g sa/ha a montré un niveau de protection équivalent à celui de 100 g sa/ha. Au vu de ce constat, il aurait été souhaitable de comparer les trois doses dans les mêmes essais, afin de justifier pleinement le choix de la dose de 100 g sa/ha comme dose minimale efficace, correspondant à la dose de préparation de 0,5 L/ha.

Essais d'efficacité

18 essais réalisés dans le Nord de la France et 5 essais réalisés au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, entre 2003 et 2007 ont permis d'évaluer l'efficacité de la préparation LEIMAY à la dose de 0,5 L/ha (100 g sa/ha) contre le mildiou de la pomme de terre. Lors des notations sur feuilles et en fin de saison, la préparation LEIMAY s'est montrée d'un niveau d'efficacité supérieur à celui de la préparation de référence à base de cymoxanil (100 g/ha) et de mancozèbe (1162 g/ha) et équivalent à celui des préparations de référence utilisées en pratique à base de fluazinam (200 g/ha) et de cyazofamide (80 g/ha), dans l'ensemble des essais. Elle procure également des rendements et une protection des tubercules comparables à ceux des préparations de référence à base de cymoxanil (100 g/ha), de mancozèbe (1162 g/ha), de fluazinam (200 g/ha) et de cyazofamide (80 g/ha).

L'intérêt de la préparation LEIMAY en situation pratique d'emploi a été évalué dans 6 de ces mêmes essais (3 essais en 2004 et 3 essais en 2005). Dans ces essais, la préparation LEIMAY intégrée à un programme de 10 traitements, à raison de 4 applications consécutives en 2004 et 3 applications consécutives en 2005 permet d'obtenir des efficacités sur feuilles et des rendements supérieurs à ceux de la préparation de référence à base de cymoxanil (100 g/ha) et de mancozèbe (1162 g/ha) intégré dans ce même programme de traitement. La préparation LEIMAY et la préparation à base de cymoxanil (100 g/ha) et de mancozèbe (1162 g/ha) fournissent en programme une protection des tubercules équivalente.

La résistance au lessivage de la préparation LEIMAY a été comparée à celle d'autres préparations à base de diverses substances actives (azoxystrobine, mancozèbe, cyazofamide et fluazinam) dans une série d'études réalisées en serre entre 2002 et 2005 sur des plants de pommes de terre mildiouées. Les résultats de ces études ont montré que la préparation LEIMAY se situe au niveau de la préparation à base de cyazofamide, connu pour ses propriétés de résistance au lessivage.

Phytotoxicité

Le niveau de phytotoxicité de la préparation LEIMAY sur la culture de la pomme de terre a été étudié dans l'ensemble des essais d'efficacité présentés et dans les études réalisées spécifiquement sur la qualité. La préparation LEIMAY a été testée sur un panel de variétés représentatif des variétés cultivées en France (Agatha, Anaïs, Bintje, Monalisa) et en Europe (Afra, Désirée, King Edward, Maris piper, Satina). Dans ces essais, aucun symptôme de

phytotoxicité n'a été observé. La préparation LEIMAY peut donc être considérée comme sélective de la culture de pomme de terre.

Impact sur la qualité

2 études réalisées en France et 6 études réalisées au Royaume-Uni entre 2003 et 2005 ont permis d'évaluer l'impact de la préparation LEIMAY sur la qualité gustative et les aptitudes culinaires des pommes de terre. Dans ces études, la préparation LEIMAY, incluse dans un programme de traitement à raison de 3 à 4 applications ou appliquée de façon consécutive 4 à 6 fois, n'a provoqué aucun effet négatif sur la qualité gustative et les aptitudes culinaires des pommes de terre consommées cuites à la vapeur ou sous forme de frites, comparé à un programme de référence ou à une préparation de référence.

La répartition des tubercules récoltés par classes de calibre a également été étudiée dans 9 essais d'efficacité. Dans 6 essais valides, la préparation LEIMAY permet d'améliorer les calibres par rapport au témoin non traité. Les calibres obtenus avec la préparation LEIMAY sont similaires aux calibres obtenus avec les préparations de référence à base de cymoxanil (100 g/ha) et de mancozèbe (1162 g/ha) ou de cyazofamide (80 g/ha). De plus, aucune malformation de tubercule et aucun défaut sur la peau n'a été observé suite à l'application de la préparation LEIMAY.

Impact sur le rendement

L'impact sur le rendement de la préparation LEIMAY a été étudié dans 14 essais d'efficacité et dans les 2 études réalisées spécifiquement sur la qualité. Aucun impact négatif de la préparation LEIMAY n'a été observé sur les rendements de pommes de terre par rapport au témoin non traité et aux préparations de référence à base de cymoxanil (100 g/ha) et de mancozèbe (1162 g/ha), à base de fluazinam (200 g/ha) et à base de cyazofamide (80 g/ha). D'après les résultats de ces essais, aucun impact négatif de la préparation LEIMAY sur le rendement n'est attendu.

Impact sur la production de plants

Une partie des tubercules issus de plantes traitées des essais de 2004 et 2005 (concernant l'impact sur la qualité), a été conservée puis replantée afin d'étudier l'influence de la préparation LEIMAY sur la germination des tubercules et la croissance des plantes de la récolte suivante. La culture de pomme de terre a levé de façon homogène et aucune différence significative n'a été observée sur le rendement et la répartition par classes de calibre entre les tubercules récoltés issus des parcelles témoins, traitées avec des préparations de référence à base de cymoxanil (100 g/ha) et de mancozèbe (1162 g/ha) et à base de cyazofamide (80 g/ha) ou traitées avec la préparation LEIMAY à la dose de 0,5 L/ha et 1 L/ha (100 et 200 g/ha d'amisulbrom). En conséquence, aucune incidence inacceptable n'est attendue sur les tubercules devant être utilisés à des fins de multiplication.

Impact sur les cultures adjacentes

2 essais spécifiques réalisés en 2003 et 2004 ont permis d'évaluer l'impact de la préparation LEIMAY appliquée 4 à 5 fois à la dose de 0,5 L/ha sur 9 cultures différentes : betterave sucrière, maïs, tournesol, haricot, pois, blé tendre d'hiver, blé tendre de printemps, orge de printemps et colza de printemps. Aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé sur l'ensemble de ces cultures. En conséquence, aucune incidence inacceptable suite à la dérive de la préparation LEIMAY n'est attendue sur les cultures voisines étudiées dans l'ensemble de ces essais.

Impact sur les cultures suivantes

Les deux essais de 2003 et 2004 concernant l'effet de la préparation LEIMAY sur les cultures voisines ont été poursuivis afin d'étudier l'impact de la préparation LEIMAY sur les cultures suivantes. Après le dernier contrôle de sélectivité, les cultures mises en place au printemps ont été détruites puis remplacées par du blé tendre d'hiver, de l'orge d'hiver et du colza ou des pois, de la betterave, des haricots et du maïs dans les mêmes parcelles que celles ayant reçu les applications de la préparation LEIMAY. Aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé sur l'ensemble de ces cultures suite à l'application de la préparation LEIMAY à raison de 4 à 6 applications consécutives à la dose pleine de 0,5 L/ha (100 g sa/ha). En conséquence, aucune incidence inacceptable n'est attendue sur les cultures suivantes étudiées dans l'ensemble de ces essais.

Résistance

Le dossier présente un résumé des informations disponibles sur les risques de résistance liés à l'utilisation de l'amisulbrom (groupe des Qil (Quinone inside Inhibition), famille chimique des sulfamoyl-triazoles). Bien que les analyses fournies sur la sensibilité de base soient très hétérogènes et ne puissent conduire à une vision claire du comportement des populations de *Phytophthora infestans* vis-à-vis de l'amisulbrom, le risque inhérent à cette substance active a été qualifié par le FRAC (Fungicide Resistance Action Committee), de moyen à élevé.

En France, les cas de résistance au mildiou de la pomme de terre se limitent actuellement aux phénylamines. De plus, aucune dérive d'efficacité au champ ou en parcelles d'essais n'a été constatée à ce jour avec la cyazofamide, seule substance active actuellement représentante du groupe des Qil, lorsque celle-ci est appliquée seule sur toute une saison. Enfin, contrairement à la culture de la vigne où des résistances au CAA et Qil ont été détectées, le mancozèbe, utilisé souvent dans la pratique comme la base de la protection fongicide en pomme de terre (multisite), devrait permettre de contenir ces problèmes de résistance.

Ainsi, compte tenu de la situation actuelle des résistances au niveau français et européen et des disponibilités actuelles en termes de substances actives permettant de limiter ce risque, il conviendra de limiter le nombre d'applications de la préparation LEIMAY et de tout autre préparation à base de substances actives appartenant à la famille des Qil à 6 applications maximum par campagne en ne dépassant pas 3 applications consécutives. De même, les études de suivi de résistance doivent être complétées et poursuivies. Les résultats de ce suivi devront être communiqués en post-autorisation, dans un délai de 2 ans.

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 de la substance active, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont il a eu connaissance, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- A** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation LEIMAY ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Il conviendra de fournir en post-autorisation une étude de persistance de la mousse réalisée à la concentration maximum d'utilisation. Les méthodes d'analyse nécessaires ont été fournies et sont conformes aux exigences réglementaires.

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

En ce qui concerne les résidus, l'usage revendiqué sur pomme de terre n'entraînera pas de dépassement des LMR en vigueur. Les risques aigu et chronique pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation LEIMAY sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement liés à l'utilisation de la préparation LEIMAY, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour les organismes terrestres et les organismes aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation LEIMAY, sont considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B.** Le niveau d'efficacité et de sélectivité de la préparation LEIMAY est satisfaisant pour l'usage revendiqué.
- Le risque de développement de résistance à l'amisulbrom dans les conditions d'emploi recommandées est considéré comme moyen à élevé. Afin de réduire le risque d'apparition de résistance à l'amisulbrom, il conviendra donc de limiter le nombre d'application de la préparation LEIMAY et de toute autre préparation à base de substance active appartenant à

la famille des Qil à 6 applications maximum par campagne en ne dépassant pas 3 applications consécutives. Il conviendra de fournir en post-autorisation le résultat des études de suivi de résistance.

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 LEIMAY, dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous et en annexe 2.

Classification de la substance active

Substance active	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Amisulbrom	EFSA Journal 2014;12(4):3237 Règlement (CE) n°1272/2008	Xn, Repr. Cat. 3 R62/63 R41 N, R50/53	Reprotoxicité, catégorie 2 Lésions oculaires graves, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique aigu, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 1	H361fd Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus. H318 provoque des lésions oculaires graves. 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 LEIMAY

Ancienne classification ⁶⁸ phrases de risque et conseils de prudence	Nouvelle classification ⁶⁹	
	Catégorie	Code H
Xn : Nocif N : Dangereux pour l'environnement R62/63 : Risque possible d'altération de la fertilité Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant. (toxique pour la reproduction de catégorie 3) R50/53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long-terme pour l'environnement aquatique.	Reprotoxicité, catégorie 2 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique aigu, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 2	H361fd Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus. H400 Très toxique pour les organismes aquatiques. H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme EUH210 — «Fiche de données de sécurité disponible sur demande». EUH401 — «Respectez les instructions d'utilisation afin d'éviter les risques pour la santé humaine et l'environnement.»
S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés. 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 sécurité.	Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

⁶⁸ 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.

⁶⁹ Nouvelle classification selon le règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 « classification, labelling and packaging ») applicable aux préparations à partir du 1^{er} juin 2015.

Délai de rentrée : 6 heures en cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006

Conditions d'emploi

- Pour l'opérateur, porter :
 - **pendant le mélange/chargement**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Vêtement imperméable (tablier ou blouse à manches longues certifiés cat. III type 3 (PB3)).
 - pendant l'application
 - Si application avec tracteur sans cabine :*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique ;
 - 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 avec cabine*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique n'est nécessaire que lors d'interventions sur le matériel de pulvérisation et les gants doivent être stockés à l'extérieur de la cabine ;
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Si application avec pulvérisateur à dos ou avec lance tenue à la main*
 - 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 ;
 - pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
 - Vêtement imperméable (tablier ou blouse à manches longues certifiés cat. III type 3 (PB3)).
- Pour le travailleur, porter :
 - Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant ;
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Éviter 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 comportant un dispositif végétalisé permanent de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- Limites maximales de résidus (LMR) : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne⁷⁰.
- Délai d'emploi avant récolte : pomme de terre : 7 jours.

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

⁷⁰ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

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 des emballages revendiqués

Bidon en PEHD de 5 litres.

Données post-autorisation

Fournir dans un délai de deux ans :

- une étude de persistance de la mousse réalisée à la concentration maximum d'utilisation ;
- conformément aux conclusions de l'Efsa, il conviendra de fournir en post-autorisation la démonstration que le métabolite IT-4 ne co-élue pas avec la substance active dans les conditions d'analyse des méthodes de détermination des résidus de la substance active dans les plantes et dans l'eau
- le résultat des études de suivi de résistance.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : LEIMAY, fongicide, amisulbrom, pomme de terre, PAMM.

Annexe 1

Usage revendiqué pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation LEIMAY

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Amisulbrom	200 g/L	100 g/ha

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximal d'applications	Délai avant récolte (DAR)
15653201 - Pomme de terre * Traitement des parties aériennes * Mildiou (<i>phytophthora infestans</i>)	0,5 L/ha (100 g sa/ha)	6 applications	7 jours

Annexe 2

Usage proposé pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation LEIMAY

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximal d'applications	Délai avant récolte (DAR)
15653201 - Pomme de terre * Traitement des parties aériennes * Mildiou (<i>phytophthora infestans</i>)	0,5 L/ha (100 g sa/ha)	6 applications (ne dépassant pas 3 applications consécutives)	7 jours