

Maisons-Alfort, le 19 juillet 2019

Conclusions de l'évaluation

relatives à la demande d'autorisation de mise sur le marché de la société BASF France SAS pour le produit LIMUS CLEAR

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a notamment pour missions l'évaluation ainsi que la délivrance des décisions relatives aux autorisations de mise sur le marché (AMM) des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture.

Les « conclusions de l'évaluation » portent sur l'évaluation des effets que l'utilisation des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture peuvent présenter pour la santé humaine, la santé animale et pour l'environnement ainsi que sur l'évaluation de leur efficacité au regard des effets revendiqués dans les conditions d'emploi prescrites.

Le présent document ne constitue pas une décision.

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Anses a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le produit LIMUS CLEAR de la société BASF France SAS.

La production du produit LIMUS CLEAR est actuellement en phase de production pilote.

Le produit LIMUS CLEAR est un concentré soluble composé de deux inhibiteurs d'uréase, le N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT) et le N-propyl thiophosphorique triamide (NPPT), dans des solvants et un stabilisant.

Ce produit est proposé pour une utilisation en pulvérisation au sol en mélange extemporané avec un engrais azoté type UAN¹ en solution aqueuse.

Les effets revendiqués par le demandeur concernent l'amélioration de la nutrition des plantes, l'amélioration du prélèvement par la plante d'agents nutritionnels et la diminution de l'hydrolyse de l'urée.

Les caractéristiques garanties et les usages revendiqués par le demandeur pour le produit LIMUS CLEAR sont présentés en annexe 1.

A noter que le mélange NBPT/NPPT entrant dans la composition du produit LIMUS CLEAR est inscrit à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003². Toutefois, le produit LIMUS CLEAR étant vendu formulé et seul et non en mélange avec un engrais azoté (le mélange avec un engrais azoté liquide type UAN est réalisé directement par l'agriculteur), ce produit ne rentre pas dans le cadre de ce règlement et doit donc bénéficier d'une autorisation pour sa mise sur le marché.

¹ UAN : Urea-Ammonium Nitrate ; solution azotée constituée d'un mélange en solution d'urée et de nitrate d'ammonium.

² Règlement (CE) n° 2003/2003 du Parlement européen et du Conseil du 13 octobre 2003 relatif aux engrais.

L'évaluation de la présente demande est fondée sur l'examen par la Direction d'évaluation des produits réglementés (DEPR) du dossier déposé à l'Anses pour cette matière fertilisante, conformément aux dispositions du code rural et de la pêche maritime³ et sur la base des recommandations proposées dans la « Note d'information aux demandeurs concernant l'homologation des MFSC⁴ » (en cours de révision).

Les données prises en considération sont celles soumises par le demandeur et jugées valides par la DEPR, ainsi que l'ensemble des éléments dont la DEPR a eu connaissance. Les conclusions relatives à la conformité des éléments présentés se réfèrent aux critères définis dans le « Guide pour la constitution des dossiers de demande d'homologation Matières fertilisantes - Supports de culture » (formulaire cerfa n° 50644#01), sous réserve de l'utilisation des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture dans le respect des bonnes pratiques agricoles.

Lorsque des données complémentaires sont identifiées comme nécessaires, celles-ci sont détaillées à la fin des conclusions.

SYNTHESE DE L'EVALUATION

Après évaluation de la demande et avec l'accord du Comité d'experts spécialisé "Matières Fertilisantes et Supports de Culture", réuni le 27 juin 2019, la Direction d'évaluation des produits réglementés émet les conclusions suivantes.

CONCLUSIONS RELATIVES A LA CARACTERISATION DU PRODUIT ET A LA QUALITE DE LA PRODUCTION

Caractérisation et procédé de fabrication

Les spécifications du produit LIMUS CLEAR, telles que décrites sur le formulaire cerfa n° 11385 et la fiche d'information, permettent de le caractériser et sont conformes aux dispositions réglementaires.

Le procédé de production du produit LIMUS CLEAR à l'échelle pilote repose sur le mélange des matières premières. Le NBPT et le NPPT issus d'une synthèse chimique sont préalablement dissous chacun dans un solvant avant d'être mélangés pour former un ratio NBPT/NPPT dans le mélange final de 75/25 respectivement. Un lot de production de LIMUS CLEAR correspondra à 1000 kg.

Le système de management de la qualité de la fabrication et de la traçabilité des matières premières et des lots de production n'est pas décrit. Ces informations devront être communiquées lors du passage en production industrielle.

La procédure de déclassement des lots non conformes est décrite et jugée pertinente.

Les attestations croisées de fourniture et d'approvisionnement sont présentées de manière exhaustive pour ce qui concerne les sources des matières premières. Toute autre provenance correspondrait à un changement de composition et nécessiterait une évaluation complémentaire.

Les matières premières, ainsi que le procédé de fabrication, ne présentent pas de dangers physico-chimiques particuliers.

Constance de composition

Considérant la nature du produit (concentré soluble), l'étude de l'homogénéité n'est pas considérée nécessaire.

³ Les principes de la mise sur le marché des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de culture sont définis dans le chapitre V du titre V du livre II du code rural et de la pêche maritime.

⁴ Note d'information aux pétitionnaires concernant l'homologation des matières fertilisantes et supports de culture (MFSC) : Etat des exigences scientifiques - 1 août 2013.

Les résultats analytiques présentés par le demandeur montrent que l'invariance du produit est convenablement établie en ce qui concerne les paramètres de marquage obligatoire retenus suite à l'évaluation (point II des conclusions).

Par ailleurs, les données des études de stabilité montrent que le produit LIMUS CLEAR reste stable sur une période de 2 ans à température ambiante.

Il est à noter qu'il conviendra de vérifier la constance de composition (invariance et stabilité) du produit LIMUS CLEAR sur la production industrielle.

Méthodes d'échantillonnage et d'analyse

La méthode d'échantillonnage utilisée dans le cadre du dossier technique pour constituer les échantillons soumis à l'analyse n'est pas décrite. Toutefois, considérant la nature du produit (concentré soluble), cette méthode n'est pas considérée nécessaire.

Le laboratoire ayant effectué les analyses de caractérisation présentées dans le dossier est accrédité par le COFRAC⁵.

Les méthodes d'analyse mises en œuvre pour la caractérisation du produit LIMUS CLEAR sont considérées acceptables.

Il est rappelé que, aux écarts admissibles⁶ près, la conformité de chaque unité de commercialisation de la matière fertilisante aux teneurs garanties sur l'étiquette est requise, et que ces écarts admissibles ne peuvent pas être utilisés de manière systématique.

CONCLUSIONS RELATIVES AUX PROPRIETES TOXICOLOGIQUES ET A L'EXPOSITION DE L'OPERATEUR

Profil toxicologique des matières premières

Le NBPT, le NPPT, le polyéthylèneimine, le propane-1,2-diol et le dimethyl sulfoxyde entrant dans la composition du produit LIMUS CLEAR sont considérés comme des substances dangereuses au sens du règlement (CE) n° 1272/2008⁷ selon leur fiche de données de sécurité (FDS). Leurs classifications et teneurs dans le produit fini contribuent à la classification du produit LIMUS CLEAR.

Par ailleurs, l'évaluation de l'Anses s'appuie sur un rapport de février 2011⁸, dans lequel les Autorités australiennes proposent une évaluation de la toxicologie du NBPT ainsi qu'une classification : Toxique pour la reproduction, catégorie 2 – H361f susceptible de nuire à la fertilité. Cette proposition est basée sur des modifications de poids des organes reproducteurs, des lésions histo-pathologiques de l'épididyme et des anomalies spermatiques et du cycle oestral dans une étude 2-générations chez le rat. Cette classification est également proposée par les industriels dans le cadre des notifications faites pour cette substance auprès de l'ECHA⁹ dans le cadre de la réglementation REACH.

⁵ COFRAC = Comité Français d'Accréditation

⁶ Arrêté du 7 juillet 2005 relatif aux écarts admissibles en ce qui concerne les matières fertilisantes et les supports de culture.

⁷ Règlement (CE) n° 1272/2008 = Règlement du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

⁸ Existing Chemical Secondary Notification Assessment NA/467S, N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT), Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), february 2011. <https://www.nicnas.gov.au/>

⁹ ECHA : Agence européenne des produits chimiques.

Données disponibles sur le NBPT et NPPT

Sur la base du rapport des Autorités australiennes et d'une nouvelle analyse de l'Anses réalisée dans le cadre du dossier LIMUS CLEAR, les valeurs toxicologiques de référence suivantes sont proposées :

- La dose journalière admissible (DJA)¹⁰ a été fixée à **0,0056 mg/kg p.c./j.** Cette dose a été déterminée en considérant la LOAEL¹¹ de 17 mg/kg pc/j, issue d'une étude de toxicité par voie orale de 90 jours chez le rat (effets observés sur l'utérus), et un facteur de sécurité de 3000.
- Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL)¹² a été fixé à **0,042 mg/kg p.c./j.** Cette dose a été déterminée en considérant la LOAEL de 17 mg/kg pc/j, issue d'une étude de toxicité par voie orale de 90 jours chez le rat (effets observés sur l'utérus), ainsi qu'un facteur de sécurité de 300 et une correction par l'absorption orale de 75%.

Aucune donnée n'a été soumise sur le NPPT considéré seul dans le cadre de ce dossier. Toutefois, dans le dossier d'enregistrement REACH, des données ont été générées sur le NBPT seul et sur le mélange NBPT/NPPT (« reaction mass »). Cependant, ces données n'ont fait l'objet d'aucune évaluation par une Autorité compétente et les études brutes ne sont pas disponibles.

Toutefois, les données disponibles sur le NPPT seul et sur le mélange NBPT/NPPT ne conduisent pas à identifier de nouveaux dangers (similarité de structure, propriétés physico-chimiques proches). Sur la base de ces arguments, les valeurs toxicologiques de référence (DJA et AOEL) du NBPT ont été appliquées au NPPT.

Analyses réglementaires

Les teneurs en éléments traces métalliques (As, Cd, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb, Se, Zn) permettent de respecter les critères d'innocuité¹³ pour l'autorisation de mise sur le marché des matières fertilisantes dans les conditions d'emploi préconisées.

Les teneurs en composés traces organiques (fluoranthène, benzo(a)pyrène, benzo(b)fluoranthène et 7 PCB¹⁴) n'ont pas été mesurées. Cependant, compte tenu de la nature des matières premières et du procédé de fabrication, il n'est pas attendu de contamination de la préparation par des micropolluants organiques.

Les résultats des analyses microbiologiques effectuées montrent que les valeurs microbiologiques de référence¹⁵ pour les entérocoques, *Escherichia coli*, *Salmonella* et nématodes (œufs et larves) sont respectées.

Par ailleurs, considérant le profil microbiologique global, la nature du produit et le procédé de fabrication (matières premières strictement minérales et synthèse chimique), il n'est pas attendu de contamination microbiologique du produit LIMUS CLEAR.

La teneur en monomères résiduels d'éthylèneimine ou aziridine, provenant d'un des co-formulant utilisés pour la synthèse du produit LIMUS CLEAR, est inférieure au seuil de classification génotoxique et cancérogène de 1000 ppm soit 0,1% poids/poids.

¹⁰ 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).

¹¹ LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose Minimale avec Effet Nocif Observé)

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 Tels que définis à l'Annexe VII du formulaire cerfa n° 50644#01 'Guide pour la constitution des dossiers de demande d'homologation Matières fertilisantes - Supports de culture'

¹⁴ PCB = polychlorobiphényle.

Etudes toxicologiques, exposition

Des essais de toxicologie (toxicité aiguë par voie orale, toxicité aiguë par voie cutanée, irritation cutanée et irritation oculaire) réalisés avec le produit LIMUS CLEAR montrent que le produit est irritant oculaire.

Exposition de l'opérateur, des travailleurs et résidents (enfants et adultes)

Compte tenu du mode d'application du produit LIMUS CLEAR et des données toxicologiques disponibles sur le NBPT et le NPPT, une évaluation des risques liée à l'utilisation du produit LIMUS CLEAR a pu être menée pour les opérateurs, les travailleurs, et les résidents (enfants et adultes) à l'aide du modèle d'exposition de l'EFSA¹⁵. Cette évaluation a été réalisée pour le NBPT, le NPPT et le mélange NBPT/NPPT pour l'ensemble des usages revendiqués.

Les conditions d'application suivantes ont été considérées : pulvérisation au sol après mélange extemporané par l'agriculteur avec un engrais azoté type UAN [1 L de LIMUS CLEAR pour 1000 L de solution azotée (39 U.N /100 L)].

Les valeurs retenues pour l'absorption cutanée du NBPT et du NPPT sont de 70% pour le produit non dilué et de 25% pour le produit dilué, déterminée à partir du document guide EFSA sur l'absorption cutanée de 2017¹⁶.

Opérateur¹⁷

L'estimation combinée des expositions aux NBPT et NPPT liées à l'utilisation du produit LIMUS CLEAR, conduit à un IR¹⁸ inférieur à 1 pour les opérateurs, pour l'ensemble des cultures revendiquées uniquement avec port d'équipements de protection individuelle (EPI) (vêtements et gants de protection) pendant toutes les phases de manipulation, chargement et application.

Travailleur¹⁹

L'estimation combinée des expositions aux NBPT et NPPT liées à l'utilisation du produit LIMUS CLEAR, conduit à un IR inférieur à 1 pour les travailleurs, pour l'ensemble des cultures revendiquées, uniquement avec port d'EPI (vêtements de protection), sauf pour une utilisation sur colza qui conduit à un risque cumulé (IR > 1) pour les travailleurs.

Résidents²⁰ (adultes et enfants)

L'estimation combinée des expositions aux NBPT et NPPT liées à l'utilisation du produit LIMUS CLEAR, conduit à un IR inférieur à 1 pour les résidents, pour l'ensemble des cultures revendiquées, sauf pour une utilisation sur colza qui conduit à un risque cumulé (IR > 1) pour les résidents (enfants)²¹.

¹⁵ Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. EFSA Journal 2014;12(10):3874

¹⁶ Guidance on dermal absorption EFSA Journal 2017;15(6):4873.

¹⁷ Opérateurs : personnes qui participent à des activités en rapport avec l'application du produit LIMUS CLEAR, telles que le mélange, le chargement, l'application, ou avec le nettoyage et l'entretien d'un équipement contenant ce produit (Règlement (UE) N° 284/2013 de la Commission du 1er mars 2013).

¹⁸ Indice de Risque qui estime le risque cumulé de l'ensemble des substances actives présentes dans la préparation. Il est donc égal à la somme des Quotients de Risques QR (Σ QR) spécifiques à chaque substance active prise indépendamment

¹⁹ Travailleurs : personnes qui, dans le cadre de leur travail, pénètrent dans une zone ayant préalablement été traitée avec le produit LIMUS CLEAR ou manipulent une culture traitée avec ce produit (Règlement (UE) N° 284/2013 de la Commission du 1er mars 2013).

²⁰ Résidents : personnes qui habitent, travaillent ou fréquentent une institution à proximité des espaces où le produit LIMUS CLEAR a été appliqué, à une fin autre que celle de travailler dans l'espace traité où le produit a été appliqué (Règlement (UE) N° 284/2013 de la Commission du 1er mars 2013).

²¹ L'estimation de l'exposition intègre une distance de 5 mètres à partir de la rampe de pulvérisation, pour les autres cultures revendiquées cette distance est de 3 mètres.

Classement et conditions d'emploi

Considérant l'ensemble des informations disponibles, la classification toxicologique du produit LIMUS CLEAR, déterminée au regard des résultats expérimentaux soumis, des données bibliographiques disponibles et de la classification des matières premières ainsi que de leurs teneurs dans le produit fini, est, au sens du règlement (CE) n° 1272/2008 : **H361f** (Susceptible de nuire à la fertilité), **H317 1B** (Peut provoquer une allergie cutanée) et **H318** (Provoque des lésions oculaires graves).

Il convient :

- pour l'opérateur de porter des gants et un vêtement de protection appropriés, ainsi que des lunettes de protection ou un écran facial certifié norme EN 166 (CE, sigle 3) (en raison du caractère sévèrement irritant oculaire), pendant toutes les phases de manipulation, de chargement et d'application du produit LIMUS CLEAR.
- pour le travailleur, de porter un vêtement de protection.

CONCLUSIONS RELATIVES AUX RESIDUS ET A L'EXPOSITION DU CONSOMMATEUR

Une évaluation du risque pour le consommateur lié aux usages revendiqués pour le produit LIMUS CLEAR a été réalisée sur la base des données soumises. Ces données permettent uniquement de conduire une évaluation utilisant des hypothèses qui conduisent à surestimer l'exposition. Cette évaluation montre un dépassement des valeurs toxicologiques de référence pour l'ensemble des régimes alimentaires pris en compte dans le modèle PRIMO rev. 3.

Par ailleurs en absence d'éléments permettant d'estimer la contamination potentielle par le NBPT, le NPPT et leurs métabolites des eaux souterraines destinées à la consommation humaine (cf. « *Conclusions relatives au devenir et au comportement du produit dans l'environnement et à son écotoxicité* »), l'évaluation du risque pour le consommateur via l'eau de boisson ne peut être finalisée.

Par conséquent, en l'absence de données permettant d'affiner l'évaluation, un risque pour le consommateur lié aux usages revendiqués pour le produit LIMUS CLEAR ne peut être exclu.

CONCLUSIONS RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DU PRODUIT DANS L'ENVIRONNEMENT ET A SON ECOTOXICITE

Milieu aquatique

Des résultats d'essais de toxicité aiguë sur daphnies ($CE_{50-48h}^{22} = 60,2 \text{ mg/L}$) réalisés avec le produit LIMUS CLEAR ont été fournis. De plus des essais sur poissons ($CL_{50-96h}^{23} > 120 \text{ mg/L}$) et daphnies ($CE_{50-48h} = 19 \text{ mg/L}$) et un essai de toxicité chronique sur algues ($CE_{50-96} > 120 \text{ mg/L}$) réalisés avec le mélange NPBT/NPPT ont également été fournis.

Une évaluation a été conduite sur la base de la concentration attendue dans le milieu aquatique (PEC)²⁴ calculée en considérant un apport maximal de 0,696 kg/ha de LIMUS CLEAR et d'une valeur de référence (PNEC²⁵) de 0,190 mg/L²⁶ pour le produit LIMUS CLEAR²⁷. La comparaison de la valeur de PNEC aux valeurs de PEC permet de conclure qu'aucun effet néfaste à court terme de LIMUS CLEAR n'est attendu pour les organismes aquatiques dans les conditions d'emploi revendiquées.

²² CE_{50-48h} = concentration produisant 50% d'effet après 48h d'exposition

²³ CL_{50-96h} = concentration produisant 50% d'effet après 96h d'exposition

²⁴ PEC = Predicted Environmental Concentration (Concentration prévisible dans l'environnement), ici basé sur un transfert du produit par drainage vers un plan d'eau d'une surface d'un hectare et d'une profondeur de 30 cm.

²⁵ PNEC (Predicted No Effect Concentration) = concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

²⁶ La valeur de référence utilisée pour l'évaluation du risque aquatique de 0,190 mg.L⁻¹ (PNEC aquatique²⁶) est basée sur la valeur de CE_{50} à 48 heures de l'étude de toxicité sur daphnies (19 mg.L⁻¹) et un facteur de sécurité de 100.

²⁷ La valeur de référence utilisée pour l'évaluation du risque aquatique de 290 mg.L⁻¹ (PNEC aquatique²⁷) est basée sur la valeur de CE_{50} à 48 heures de l'étude de toxicité sur daphnies (290 mg.L⁻¹) et un facteur de sécurité de 100.

Un test de toxicité sur les micro-organismes des boues activées réalisé sur le mélange NBPT/NPPT indique une CE₅₀ de 440 mg/L. Il n'est pas attendu d'effet sur la respiration des boues activées suite à l'application de LIMUS CLEAR dans les conditions d'emploi revendiquées.

Milieu terrestre

Des tests de toxicité sur vers de terre (aigu, CL₅₀ > 1000 mg/L) et collemboles (chronique, NOEC²⁸ reproduction = 10 mg/kg) ont été réalisés avec le mélange NBPT/NPPT.

Une évaluation a été conduite sur la base de la concentration attendue dans le sol (PECsol)²⁹ calculée en considérant un apport maximal de 0,696 kg/ha de LIMUS CLEAR et des valeurs de référence (PNEC) de 2 mg/kg³⁰. La comparaison de la valeur de PNEC à la valeur de PEC permet de conclure qu'aucun effet néfaste à court terme de LIMUS CLEAR n'est attendu pour les organismes du sol dans les conditions d'emploi revendiquées.

Des tests de toxicité sur la respiration du sol et la minéralisation de l'azote (CE₅₀ > 3,5 mg/kg sol) ont été réalisés avec le mélange NBPT/NPPT. Il n'est pas observé d'effets néfastes jusqu'à la dose de 3,5 mg/kg de sol, correspondant à plus de 3 fois la concentration attendue dans le sol suite à l'application de LIMUS CLEAR dans les conditions d'emploi revendiquées.

Du fait de la classification du mélange NBPT/NPPT et des données de toxicité disponibles sur mammifères³¹, une évaluation du risque aigu et à long-terme a été réalisée pour les mammifères selon le document guide EFSA (2009)³². Aucun effet à court terme n'est attendu pour l'ensemble des usages revendiqués. Toutefois, en première approche, il n'est pas possible de conclure à l'absence d'effets à long-terme pour les mammifères herbivores pour certains stades d'applications sur céréales, colza et maïs. Une évaluation affinée prenant en compte l'utilisation de données alimentaires d'espèces pertinentes ainsi que l'interception foliaire de la culture permet de conclure qu'aucun effet néfaste à long-terme n'est attendu pour les mammifères pour les usages sur maïs (BBCH<10), céréales et colza suite à l'application de LIMUS CLEAR. En revanche, pour les usages sur maïs (BBCH >10, après le développement des feuilles), les éléments disponibles ne permettent pas de finaliser l'évaluation.

Compte tenu du profil toxicologique du mélange NBPT/NPPT et en l'absence de données toxicologiques pour les oiseaux, l'absence d'effets néfastes ne peut être exclue pour les oiseaux.

Contamination des eaux souterraines

Le NBPT, le NPPT et leurs produits de dégradation (en particulier les formes oxon ...) étant très mobiles dans les sols, le risque de contamination des eaux souterraines ne peut être exclu.

A noter que le NBPT et le NPPT n'entre pas dans le cadre des molécules définie dans l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine, aucune valeur limite de référence de qualité pour ce composé n'est donc définie dans ce cadre.

²⁸ No observed effect concentration (concentration sans effet).

²⁹ PECsol= Predicted Environmental Concentration (Concentration prévisible dans l'environnement) basé sur une profondeur de 5 cm de sol, 0 % d'interception.

³⁰ La valeur de référence utilisée pour l'évaluation du risque terrestre (organismes du sol) de 2 mg.kg⁻¹ (PNEC terrestre³⁰) est basée sur la valeur de NOEC de l'étude de toxicité sur collemboles (10 mg.kg⁻¹) et un facteur de sécurité de 5.

³¹ Des données de toxicité issues du rapport d'évaluation des autorités australiennes ont été utilisées : la DL50 est >à 2000 mg/kg pc (rat) et la NOAEL est de 21 mg/kg (rat).

³² EFSA 2009. Risk Assessment for Birds and Mammals

Pour l'ensemble des usages revendiqués, les concentrations estimées³³ en mélange NBPT et NPPT dans les eaux souterraines fournies par le demandeur n'ont pas été retenues pour finaliser l'évaluation des risques de contamination des eaux souterraines. Concernant le paramètre dégradation dans les sols, l'ensemble des données disponibles n'a pas été considéré. De plus, la détermination des valeurs de DT₅₀³⁴ pour le NBPT et le NBPTO (forme oxon du NBPT) ne sont pas conformes aux recommandations du document guide (FOCUS Kinetic, 2006³⁵). Ainsi, l'utilisation de ce paramètre conduit à une sous-estimation des concentrations estimées dans les eaux souterraines. Par ailleurs, les formes oxon du NBPT et du NPTT n'ont pas été inclus dans le schéma de dégradation et les données présentées dans le rapport d'évaluation des autorités australiennes (2011³⁶) et celles de deux études récentes d'Engel *et al.* (2013³⁷ et 2015³⁸) n'ont pas été considérées.

Classement proposé

La classification du produit LIMUS CLEAR vis-à-vis de l'environnement, déterminée au regard des résultats expérimentaux et de la classification des matières premières ainsi que leur teneur dans le produit fini est, au sens du règlement (CE) n° 1272/2008 : **H412 (Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long-terme)**.

CONCLUSIONS RELATIVES A L'EFFICACITE

Caractéristiques biologiques

Effets revendiqués

Les effets revendiqués par le demandeur pour le LIMUS CLEAR concernent l'amélioration de la nutrition des plantes, l'amélioration du prélèvement par la plante d'agents nutritionnels et la diminution de l'hydrolyse de l'urée (formulaire cerfa 11385 du 16 janvier 2018).

Eléments relatifs à l'efficacité intrinsèque et au mode d'action

Les revendications du produit LIMUS CLEAR sont basées sur la nature de sa composition : N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT) et N-propyl thiophosphorique triamide (NPPT).

Le mode d'action repose sur l'inhibition par le NBPT et le NPPT de l'enzyme uréase responsable de l'hydrolyse de l'urée dans le sol. Chacun de ces deux inhibiteurs cible une catégorie différente d'uréase.

Par ailleurs, deux publications scientifiques présentant des résultats d'essais menés avec le produit LIMUS, considéré équivalent au produit LIMUS CLEAR, ont été soumises. L'une présente des essais menés sur maïs dans 2 provinces de Chine entre 2011 et 2013, l'autre présente 3 essais conduits en France en 2015 sur blé tendre et blé dur (essais ARVALIS).

Il convient de noter que les conditions de réalisation des essais réalisés en Chine sont décrites partiellement (doses de LIMUS appliquées non précisées, dispositif, etc.). Ces essais permettent cependant de montrer un effet potentiel de LIMUS sur les émissions d'ammoniac (NH₃). Les essais conduits en France montrent que l'apport de LIMUS à la dose de 1 L pour 1000 L d'engrais UAN³⁹ ne permet pas d'augmenter le rendement ou le taux de protéines de manière significative.

³³ FOCUSgw

³⁴ DT₅₀: durée nécessaire à la dégradation de 50% de la quantité initiale d'un composé

³⁵ FOCUS (2006) "Guidance Document on Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration" Report of the FOCUS Work Group on Degradation Kinetics, EC Document Reference Sanco/10058/2005 version 2.0, 434 pp

³⁶ Existing Chemical Secondary Notification Assessment NA/467S, N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT), Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), february 2011. <https://www.nicnas.gov.au/>

³⁷ Engel, Williams, Wallander, and Hilmer (2013), Apparent Persistence of N-(n-butyl) Thiophosphoric Triamide Is Greater in Alkaline Soils. Soil Sci. Soc. Am. J. 77:1424-1429

³⁸ Engel, Towey, and Gravens (2015), Degradation of the Urease Inhibitor NBPT as Affected by Soil pH, Soil Science Society of America Journal, 79:1674-1683

³⁹ UAN : Urea-Ammonium Nitrate ; solution azotée constituée d'un mélange en solution d'urée et de nitrate d'ammonium.

Essais d'efficacité

La démonstration de l'efficacité du produit LIMUS CLEAR s'appuie sur 7 essais réalisés en conditions d'emploi préconisées sur blé tendre, entre 2015 et 2016. Cinq essais ont été mis en place en Allemagne et 2 en France. Ces essais ont été conduits avec le produit LIMUS, considéré équivalent au produit LIMUS CLEAR, à des doses de 0,5, 1 et 1,5 L pour 1000 L de solution azotée type UAN. Les paramètres mesurés dans le cadre de ces essais sont le rendement, la teneur en protéine et la volatilisation de l'ammoniac (NH_3).

Les résultats de ces essais montrent que l'apport de LIMUS à la dose de 1 L pour 1000 L de solution azotée (UAN) permet de diminuer significativement les émissions de NH_3 par rapport au témoin solution azotée (UAN) seule dans 2 essais sur 7 (en pourcentage de l'azote total apporté : de 2,9 à 1% dans un essai et de 1,7 à 0,8% dans l'autre essai). En revanche, dans les 7 essais soumis, aucun effet significatif n'a été observé sur le rendement et sur la teneur en protéines.

A noter que les essais mis en place conduisent à des émissions d'ammoniac faibles.

Conclusions sur le mode d'emploi

Le mode d'emploi indiqué est suffisant pour permettre une bonne utilisation du produit LIMUS CLEAR.

Conclusions sur les revendications et la dénomination de classe et de type

Considérant l'ensemble des données d'efficacité disponibles, seule la revendication relative à la diminution de l'hydrolyse de l'urée [diminution de la volatilisation de l'ammoniac (NH_3)] est considérée soutenue (montrée sur blé tendre).

Aucun essai ne permet de démontrer les effets revendiqués relatifs à l'amélioration de la nutrition des plantes et à l'amélioration du prélèvement par la plante d'agents nutritionnels.

La dénomination de classe et de type qui pourrait être proposés est : « Inhibiteur d'uréase » - « Concentré soluble de N-(n-butyl) thiophosphorique triamide (NBPT) et de triamide d'acide N-propylphosphorothioïque (NPPT) ».

SYNTHESE DES RESULTATS DE L'EVALUATION

En se fondant sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande conformément aux dispositions réglementaires nationales, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, la Direction d'évaluation des produits réglementés estime que :

A. La caractérisation et la constance de composition du produit LIMUS CLEAR sont établies pour les paramètres de marquage obligatoire retenus (point II des conclusions).

Les données des études de stabilité montrent que le produit LIMUS CLEAR reste stable sur une période de 2 ans à température ambiante.

Il conviendra, de confirmer la constance de composition du produit LIMUS CLEAR sur la production industrielle et de décrire le système de management de la qualité de la fabrication et de la traçabilité des matières premières et des lots de production lors du passage en production industrielle.

B. Dans le cadre des usages demandés, l'innocuité du produit LIMUS CLEAR est considérée comme conforme aux dispositions réglementaires pour les contaminants chimiques ou biologiques recherchés et pour lesquels il existe une valeur de référence.

L'estimation combinée des expositions aux substances actives NBPT et NPPT liées à l'utilisation du produit LIMUS CLEAR, conduit à un IR inférieur à 1 pour les opérateurs, les personnes présentes, les résidents et les travailleurs, pour toutes les cultures et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation (points I et IV des conclusions) sauf pour une utilisation sur colza qui conduit à un risque combiné pour les travailleurs et les résidents.

Les données disponibles ne permettent pas d'affiner l'évaluation des risques pour le consommateur lié aux usages revendiqués pour le produit LIMUS CLEAR.

Les données disponibles ne permettent pas de finaliser l'évaluation des risques de contamination des eaux souterraines, ni les risques pour les mammifères herbivores pour des applications sur maïs au-delà du stade BBCH10 (développement des feuilles).

Des données complémentaires sont par ailleurs considérées nécessaires pour finaliser l'évaluation des risques pour les oiseaux pour les utilisations en pulvérisation avec des engrains liquides.

C. Considérant l'ensemble des données d'efficacité disponibles, seule la revendication relative à la diminution de l'hydrolyse de l'urée [diminution de la volatilisation de l'ammoniac (NH₃)] est considérée soutenue (montrée sur blé tendre).

Aucun essai ne permet de démontrer les effets revendiqués relatifs à l'amélioration de la nutrition des plantes et à l'amélioration du prélèvement par la plante d'agents nutritionnels.

La dénomination de classe et de type qui pourrait être proposée est : « Inhibiteur d'uréase » - « Concentré soluble de N-(n-butyl) thiophosphorique triamide (NBPT) et de triamide d'acide N-propylphosphorothioïque (NPPT) ».

CONCLUSIONS

La conformité ou l'absence de conformité aux dispositions réglementaires nationales, **dans les conditions d'étiquetage et d'emploi décrites aux points II et IV et des compléments d'information et suivis de production listés au point V**, est précisée ci-après.

I. Usages : Résultats de l'évaluation pour une autorisation de mise sur le marché du produit LIMUS CLEAR

Cultures	Doses d'apport	Nombre d'apports par an	Epoque d'apport	Conclusion (commentaires)
Céréales Betterave Pomme de terre Maïs Tournesol Lin	1 L LIMUS CLEAR pour 1000 L de solution azotée type UAN	Identique au nombre d'apports de solution azotée type UAN par an ; généralement de 1 à 4	Identique aux époques d'apport en solution azotée pour chaque culture, généralement pendant la période de croissance végétative et avant floraison.	Non finalisé (risques consommateurs, contamination des eaux souterraines et oiseaux)
Colza	1 L LIMUS CLEAR pour 1000 L de solution azotée type UAN	Identique au nombre d'apports de solution azotée type UAN par an ; généralement de 1 à 4	Identique aux époques d'apport en solution azotée pour chaque culture, généralement pendant la période de croissance végétative et avant floraison.	Non conforme (Risques pour les travailleurs et les résidents) Non finalisé (Risques consommateurs, contamination des eaux souterraines et oiseaux)

II. Résultats de l'évaluation pour les éléments de marquage obligatoire pour une autorisation de mise sur le marché du produit LIMUS CLEAR

Paramètres déclarables retenus	Teneurs garanties retenues (sur produit brut)
N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT)	18,94%
N-propyl thiophosphorique triamide (NPPT)	6,31%

Ratio (NBPT/NPPT): 75/25 (masse/masse)

III. Classification du produit LIMUS CLEAR au sens du règlement (CE) n° 1272/2008

Catégorie	Code H
Sensibilisation cutanée, catégorie 1	H317 : Peut provoquer une allergie cutanée
Lésions oculaires graves, catégorie 1	H318 Provoque des lésions oculaires graves
Toxicité pour la reproduction, catégorie 2*	H361f : Susceptible de nuire à la fertilité
Dangereux pour le milieu aquatique – danger chronique catégorie 3	H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long-terme
Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

* Classement proposé par l'Anses sur la base d'un rapport d'évaluation du NBPT (2011), dans lequel les autorités australiennes proposent une classification : Toxique pour la reproduction, catégorie 2 – H361f susceptible de nuire à la fertilité, en accord avec « Approved Criteria in Classifying Hazardous Substances ». Cette proposition est basée sur des modifications de poids des organes reproducteurs, des lésions histo pathologiques l'épididyme et des anomalies spermatiques et du cycle oestral dans une étude 2-générations chez le rat.

IV. Conditions d'emploi

Les conditions d'emploi précisées ci-dessous sont issues de l'évaluation, pour chaque section du dossier pour laquelle l'usage revendiqué pourrait ainsi être considéré comme conforme. Il convient de les reprendre et/ou de les adapter au regard des usages qui seront effectivement accordés.

Opérateur : port de gants, vêtements de protection, lunettes de protection ou écran facial certifié norme EN 166 (CE, sigle 3) (en raison du caractère sévèrement irritant oculaire), pendant toutes les phases de manipulation, de chargement et d'application du produit.

Travailleur : port de vêtements de protection

Limiter pour le maïs les applications avant le stade BBCH 10 afin de protéger les mammifères herbivores.

Durée maximale de stockage avant utilisation : 2 ans à température ambiante.

V. Données identifiées comme manquantes

Description du système de management de la qualité de la fabrication et de la traçabilité des matières premières et des lots de production industrielle.

Constance de composition (invariance et stabilité) du produit LIMUS CLEAR sur la production industrielle.

Mots-clés : LIMUS CLEAR - inhibiteur uréase - NBPT – NPPT - grandes cultures - FSIM

ANNEXE 1

Caractéristiques revendiquées par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché du produit LIMUS CLEAR

Caractéristiques		Teneur garantie
Teneur en N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT)		18,94 %
Teneur en N-propyl thiophosphorique triamide (NPPT)		6,31 %

Ratio (NBPT/NPPT): 75/25

Usages revendiqués par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché du produit LIMUS CLEAR
 (Formulaire cerfa n° 11385 du 12/10/2018)

Cultures	Doses d'apport (en L / ha)		Nombre d'apports par an	Volume de dilution (en litres)	Epoques d'apport et stades de développement des cultures
Blé tendre	0,205 (80 U.N)	0,564 (220 U.N)	2 à 4 3	1L de BAS 025 08 D pour 1000 Litres de solution azotée (39 UN /100L)	BBCH 21 à 45 (printemps, après reprise de végétation)
Blé dur	0,154 (60 U.N)	0,462 (180 U.N)	2 à 3		BBCH 21 à 45 (printemps)
triticale	-	0,385 (150 U.N)	2 à 3		BBCH 21 à 45 (printemps, après reprise de végétation)
Orges d'hiver et de printemps	0,128 (50 U.N)	0,385 (180 U.N)	2 à 3		BBCH 21 à 45 (printemps, après reprise de végétation)
colza	0,333 (130 U.N)	0,538 (210 U.N)	3 à 4		BBCH 30 à 60 (automne et printemps)
Tournesol	0,359 (140 U.N)	0,410 (160 U.N)	1 à 3		BBCH 00 à 19 (printemps)
Maïs	-	0,641 (250 U.N)	2 à 3		BBCH 00 à 19 (printemps)
Betterave industrielle	-	0,564 (220 U.N)	1 à 2 2 à 3		BBCH 00 à 09 (printemps)
Pomme de terre	0,013 (5 U.N)	0,641 (250 U.N)	1 à 2		BBCH 00 à 09 (printemps)
Lin	-	0,282 (110 U.N)	1 à 2		Variétés d'hiver : BBCH 20 reprise de vegetation jusqu'à BBCH 29 Variétés de printemps : BBCH 00 (printemps)

U.N : Unité d'Azote