

Maisons-Alfort, le 20 octobre 2010

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'extension d'usage majeur
pour la préparation REGALIS, à base de prohexadione-calcium,
de la société BASF Agro S.A.S.**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (qui prend, depuis le 1^{er} juillet 2010, les missions de l'Afssa et de l'Afsset) a accusé réception d'une demande d'extension d'usage majeur pour la préparation REGALIS de la société BASF AGRO S.A.S., pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis porte sur la préparation REGALIS à base de prohexadione-calcium, destinée à lutter contre le feu bactérien du pommier et poirier.

La préparation REGALIS est la préparation représentative du réexamen de la prohexadione-calcium dans le cadre du programme AIR¹.

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE².

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 29 et 30 juin 2010, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation REGALIS est un fongicide/régulateur de croissance/stimulateur des défenses naturelles des plantes se présentant sous la forme de granulés dispersables (WG) contenant 100 g/kg de prohexadione-calcium (pureté minimale de 92,8 %), appliqué en pulvérisation. L'usage autorisé pour la préparation REGALIS (AMM n° 2010632) figure à l'annexe 1.

Le prohexadione-calcium³ est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Cette substance active est en cours de réinscription (programme AIR).

CONSIDERANT L'OBJET DE LA DEMANDE

Cette demande porte sur une extension d'usage majeur pour lutter contre le feu bactérien des pommiers et des poiriers en traitement des parties aériennes. Le détail des usages revendiqués (cultures et doses d'emploi annuelles) figurent à l'annexe 2.

¹ AIR : Annex I renewal : programme de révision des substances actives inscrites à l'annexe I de la directive 91/414/CEE depuis 10 ans.

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

³ Directive 2000/50/CE de la Commission du 26 juillet 2000 inscrivant une substance active (le prohexadione-calcium) à l'annexe I de la directive 91/414/CEE du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

CONSIDERANT LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET LES METHODES D'ANALYSES

Cette extension d'usage majeur porte sur le traitement du pommier qui fait partie du groupe des matrices acides et du poirier qui fait partie du groupe des matrices riches en eau.

Les concentrations d'utilisation maximale et minimale recommandées pour cette extension d'usage sont couvertes par les concentrations recommandées pour la préparation REGALIS présentée dans le projet de rapport d'évaluation européen de la substance active prohexadione-calcium.

Les propriétés physico-chimiques de la préparation ont été présentées dans le cadre du projet de rapport d'évaluation européen et sont considérées comme acceptables par la France.

Des méthodes d'analyse pour la détermination des résidus de la substance active dans les denrées riches en eau et acides, les denrées d'origine animale et dans l'environnement ont été présentées dans le cadre du projet de rapport d'évaluation européen de la substance active et sont considérées comme acceptables par la France.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible⁴ (DJA) du prohexadione-calcium, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,2 mg/kg p.c.⁵/j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue sur la base d'une étude de toxicité d'un an par voie orale chez le chien.

La fixation d'une dose de référence aiguë⁶ (ARfD) pour le prohexadione-calcium n'a pas été jugée nécessaire lors de l'évaluation européenne.

Les données toxicologiques de la préparation REGALIS sont les suivantes :

- DL₅₀⁷ par voie orale chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- CL₅₀⁸ par inhalation chez le rat, supérieure à 5,2 mg/L d'air ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Non Irritant pour les yeux 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 leur teneur dans la préparation, figure à la fin de l'avis.

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur⁹ (AOEL) pour le prohexadione-calcium, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I, est de **0,35 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 sur le développement (multigénération) chez le rat.

⁴ La dose journalière admissible (DJA) est l'estimation de la dose présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée tous les jours pendant toute la vie sans risque appréciable pour la santé du consommateur.

⁵ p.c. : poids corporel.

⁶ 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).

⁷ 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.

⁸ CL₅₀ : la concentration létale en substance active pour 50 % d'un lot d'animaux de laboratoire soumis à l'essai après 4h d'exposition dans l'air inhalé.

⁹ AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveaux acceptables d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximum de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

Les valeurs retenues pour l'absorption cutanée du prohexadione-calcium dans la préparation REGALIS sont de 10 % pour la préparation non diluée et de 30 % pour la préparation diluée, déterminées à partir d'une étude comparative réalisée *in vitro* sur peau de rat et peau humaine.

Estimation de l'exposition des applicateurs

L'exposition systémique des applicateurs au prohexadione-calcium est estimée, pour les usages sur pomme et poire, à l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model) en considérant notamment les paramètres d'entrée suivants :

- dose d'emploi :
 - * pommier : 1,25 kg/ha (12,5 g/hL) soit 125 g sa¹⁰/ha,
 - * poirier : 1,5 kg/ha (15 g/hL) soit 150 g sa/ha,
- appareillage utilisé : tracteur avec cabine, pulvérisateur à jet projeté,
- surface traitée : 8 ha/jour.

Les expositions estimées par le modèle BBA et en tenant compte des taux d'absorption cutanée retenus, exprimées en pourcentage d'AOEL, représentent respectivement 15 % et 18 % de l'AOEL du prohexadione-calcium pour les usages sur pommier et poirier sans port d'équipement de protection individuelle.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, les risques sanitaires des applicateurs sont considérés comme acceptables sans port d'équipement de protection individuelle pour les usages revendiqués sur pommier et poirier.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'estimation de l'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation a été réalisée à partir du modèle EUROPOEM II¹¹. L'exposition des personnes présentes est estimée à 1,8 % de l'AOEL du prohexadione-calcium. Les risques sanitaires pour les personnes présentes lors de l'application liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont considérés comme acceptables.

Estimation de l'exposition des travailleurs

L'exposition des travailleurs sans port de protection individuelle est estimée respectivement à 1,8 % et 2,1 % de l'AOEL du prohexadione-calcium pour les usages sur pommier et poirier. En conséquence, les risques sanitaires pour les travailleurs liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont considérés comme acceptables.

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

Les données résidus fournies dans le cadre de ce dossier d'extension d'usage majeur pour la préparation REGALIS sont les mêmes que celles soumises dans le cadre du renouvellement d'inscription du prohexadione-calcium à l'annexe I de la directive 91/414/CEE (dossier AIR). En complément de ces données, le dossier contient deux nouvelles études de résidus réalisés sur poires.

Définition du résidu

Des études de métabolisme dans l'orge, le riz, la pomme et les cacahuètes ainsi que chez l'animal, et des études de résidus dans les cultures suivantes ont été réalisées pour l'inscription du prohexadione-calcium à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur comme le prohexadione (acide) et ses sels exprimés en prohexadione-calcium et pour la surveillance et le contrôle dans les plantes et dans les produits d'origine animale comme le prohexadione et ses sels exprimés en prohexadione-calcium.

Essais résidus

● Essais sur pommier

Les bonnes pratiques agricoles (BPA) revendiquées sont : 2 applications à la dose de 125 g/ha de prohexadione-calcium avec un délai avant récolte (DAR) de 55 jours.

¹⁰ sa : substance active.

¹¹ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

18 essais résidus sur pommes (9 essais Nord et 9 essais Sud de l'Europe), évalués lors du renouvellement d'inscription du prohexadione-calcium à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, ont été présentés. Le plus haut niveau de résidus observé dans les essais est de 0,052 mg/kg.

- **Essais sur poirier**

Les BPA revendiquées sont : 2 applications à la dose de 150 g/ha de prohexadione-calcium, avec un DAR de 55 jours.

2 essais résidus sur poires ont été soumis (1 essai Sud et 1 essai Nord de l'Europe), dont un seul a été effectué conformément à des BPA plus critiques que celles revendiquées (4 applications au lieu de 2 à la dose de 150 g sa/ha avec un DAR de 55 jours). Le plus haut niveau de résidus observé dans cet essai est de 0,05 mg/kg.

Par ailleurs, les lignes directrices européennes "*Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements*"¹² autorisent une extrapolation des résultats obtenus sur le pommier ou poirier (avec un minimum de 4 essais sur pomme) à l'ensemble du groupe des fruits à pépins. En conséquence, les usages revendiqués sur poirier, pour des BPA voisines (dans une gamme de ± 25 % pour la dose appliquée) sont considérés comme acceptables.

Les niveaux de résidus mesurés dans les fruits à pépins et la distribution des résultats dans les essais confirment que les BPA revendiquées permettront de respecter des limites maximales de résidus (LMR) en vigueur. Les usages sur pommier et poirier sont donc considérés comme acceptables.

Alimentation animale

Les usages revendiqués pour la préparation REGALIS n'engendrent pas de modification de l'apport journalier maximal théorique pour les animaux de rente. Par conséquent, aucune nouvelle étude d'alimentation animale n'est nécessaire.

Rotations culturales

En raison de la faible persistance du prohexadione-calcium dans le sol (DT_{90} ¹³ de 1 jour), les études de rotation culturale ne sont pas nécessaires. De plus, aucune étude n'est nécessaire car les vergers (pommier et poirier) sont des cultures pérennes.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

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 des résidus ne sont pas nécessaires.

Evaluation du risque pour le consommateur

La fixation d'une dose de référence aiguë n'a pas été jugée nécessaire pour le prohexadione-calcium. L'évaluation du risque aigu pour le consommateur n'est pas nécessaire.

Au regard des données relatives aux résidus évaluées dans le cadre de ce dossier, le risque chronique pour le consommateur français et européen est considéré comme acceptable.

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

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE relatives au dossier annexe III, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. Pour le prohexadione-calcium, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre du renouvellement de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées comme données d'entrée des modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux

¹² Commission of the European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection, working document Doc. 7525/VI/95-rev.8.

¹³ DT_{90} : durée nécessaire à la dégradation de 90 % de la quantité initiale de substance.

(sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation de cette substance active avec la préparation REGALIS pour les nouveaux usages revendiqués.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

En conditions aérobies, la dégradation du prohexadione-calcium est rapide (moins de 10 % de Radioactivité Appliquée (RA) sous forme de substance active présente dans les sols après 1 à 15 jours). La minéralisation est également importante et représente 35,3 à 66,5 % de la RA après 16 à 32 jours d'incubation.

Aucun métabolite majeur ou mineur non-transitoire n'a été observé. Le métabolite despropionyl-prohexadione (également référencé comme BAS 5736, K-5376, KI-5376) est formé jusqu'à 4,7 % de la RA.

La formation de résidus non-extractibles est importante avec un maximum de 78,6 % de la RA observé pendant l'étude. Néanmoins, dans de nombreux sols, la fraction non-extractible décline à des niveaux plus faibles en fin d'expérimentation (de 11,6 à 61,1 % de la RA après 16 à 32 jours).

En conditions anaérobies, la voie de dégradation du prohexadione-calcium est similaire à celle observée en conditions aérobies. Aucun nouveau métabolite n'est formé. Par ailleurs, cette voie de dégradation n'est pas considérée comme majeure compte tenu des usages revendiqués.

La vitesse de dégradation du prohexadione-calcium lors des expérimentations de photodégradation est plus faible dans le cas des échantillons exposés à la lumière que pour les témoins (obscurité). Dans ces deux cas, les voies de dégradation sont similaires. En comparaison avec les études de dégradation aérobie, aucun nouveau métabolite n'est apparu. Seul le métabolite despropionyl-prohexadione (mineur en conditions aérobies) est formé à un maximum de 15,21 % de la RA dans l'échantillon exposé à la lumière puis en conditions extrêmes (sol sec). Une évaluation conservatrice des risques a été conduite pour ce métabolite avec ce pourcentage maximum de formation

Le prohexadione-calcium forme un dérivé acide en solution. La forme acide (prohexadione) est suivie dans l'ensemble des études.

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

Les PECsol ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹⁴ et en considérant les paramètres suivants :

- pour le prohexadione-calcium et sa forme acide: $DT_{50}^{15} = 4,1$ jours, valeur maximale au laboratoire, 20°C, cinétique SFO¹⁶, n=8 ;
- pour le métabolite despropionyl-prohexadione: maximum de formation observé (15,21 % de la RA, en photolyse) ; $DT_{50} = 6$ jours, valeur maximale au laboratoire, 25°C, cinétique SFO, n=1.

La PECsol maximale est de 0,1 mg/kg_{SOL} pour le prohexadione-calcium et de 0,01 mg/kg_{SOL} pour le despropionyl-prohexadione.

Persistance et risque d'accumulation

Le prohexadione-calcium n'est pas considéré comme persistant au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

¹⁴ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

¹⁵ DT_{50} : durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de substance.

¹⁶ SFO : déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (Simple First Order).

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Selon la classification de McCall¹⁷, le prohexadione-calcium est considéré comme moyennement mobile.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

Les risques de transfert du prohexadione-calcium du sol vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide du modèle FOCUS-PELMO 3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)¹⁸, et à partir des paramètres d'entrée suivants pour le prohexadione-calcium : $DT_{50} = 0,66$ jour (moyenne géométrique normalisée à 20°C et pF2, études au laboratoire, cinétique SFO, $n=8$) ; $K_{foc}^{19} = 182$ mL/goc et $1/n^{20} = 1$ (valeurs du dossier communautaire, moyennes géométriques, pire cas comparé aux moyennes arithmétiques, $n=4$).

Dans le cas des usages revendiqués, les PECeso calculées pour le prohexadione-calcium sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens testés.

Les conditions (sol sec) dans lesquelles le métabolite despropionyl-prohexadione a été formé à plus de 10 % de la RA, n'ont pas été jugées représentatives des conditions d'utilisation de la préparation. De ce fait, aucune évaluation des risques de contamination des eaux souterraines n'a été réalisée pour ce métabolite.

Les risques de contamination des eaux souterraines, liés à l'utilisation de la préparation REGALIS, sont donc considérés comme acceptables pour les usages revendiqués.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

Le prohexadione-calcium est stable à l'hydrolyse à pH 9 (25°C). A pH 7, la substance active est moins stable et une DT_{50} de 66,4 jours a été déterminée (cinétique SFO). L'instabilité augmente à pH acide, et à pH 5 et 4 une DT_{50} respective de 3,2 et 2,5 jours a été calculée (cinétique SFO). Le métabolite despropionyl-prohexadione a été détecté et est apparu stable dans ces conditions.

Lors des expérimentations de photolyse, à pH 5, le métabolite despropionyl-prohexadione est formé par hydrolyse puis transformé par photolyse en métabolite BX-112-M-10 (maximum de 9,29 % de la RA, DT_{50} de 12 jours), en acide citrique (maximum de 19,49 % RA, DT_{50} de 1 jour) et en acide tricarballoylique (maximum de 48,64 % de la RA, DT_{50} de 9 jours). A pH 9, la photolyse est le processus majeur et conduit à une formation très faible de despropionyl-prohexadione qui est stable dans ces conditions. Les DT_{50} calculées pour le prohexadione-calcium après exposition en continu à la lumière sont de 34,7 (DFOP²¹, $DT_{90}=208$ jours) et 225,4 jours (FOMC²², $DT_{90} > 1000$ jours) à pH 5 et 9 respectivement. La DT_{50} (cinétique SFO) du témoin à pH 5 est de 134 jours.

Dans les études eau-sédiment, le prohexadione-calcium est présent dans la phase aqueuse des systèmes testés où il est rapidement dégradé (DT_{50} maximale de 4,75 jours). Les métabolites despropionyl-prohexadione et acide tricarballoylique ont été identifiés à des pourcentages inférieurs à 10 % de la RA. Les faibles pourcentages de résidus présents dans les sédiments (15 % de la RA) sont des résidus non-extractibles. Le prohexadione n'est pas détecté dans les sédiments. La minéralisation dans ce système est importante (69 % de la RA après 30 jours). La biodégradation est considérée comme la voie majeure de dégradation

¹⁷ 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.

¹⁸ FOCUS (2000) FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances, Report of the FOCUS groundwater scenarios workgroup, EC document reference Sanco/321/2000-rev2, 202pp.

¹⁹ K_{foc} : coefficient d'adsorption par unité de masse de carbone organique utilisé dans l'équation de Freundlich.

²⁰ $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich.

²¹ DFOP : Double First-Order in Parallel.

²² FOMC : cinétique de premier ordre biphasique, prenant en compte plusieurs compartiments de dégradation.

dans les systèmes eau-sédiment, avec une influence de l'hydrolyse aux faibles pH. La photolyse n'est pas considérée comme une voie majeure de dégradation.

Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu) et les sédiments(PECsed)

Les PECesu du prohexadione-calcium dans les systèmes aquatiques ont été calculées pour des distances de dérive de pulvérisation de 10, 30 et 100 mètres et le drainage :

Voie d'entrée		PECesu (µg/L)
Dérive	Forte (10 mètres)	6,2
	Moyenne (30 mètres)	0,5
	Faible (100 mètres)	0,03
Drainage	-	0,15

Les PECsed n'ont pas été calculées car la substance active n'est observée que dans la phase aqueuse.

Comportement dans l'air

Le prohexadione-calcium ne présente pas de potentiel significatif de volatilisation (faible potentiel de volatilisation : pression de vapeur de $1,335 \times 10^{-5}$ Pa à 20°C) et de transfert atmosphérique sur de longues distances ($DT_{50air} = 1,3$ jour) (FOCUS AIR, 2008²³).

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

Les risques pour les oiseaux ont été évalués conformément au document guide européen Sanco/4145/2000. Cette évaluation est basée sur les données de toxicité du prohexadione-calcium issues du dossier européen :

- pour une exposition aiguë, sur la $DL_{50} > 2000$ mg/kg p.c. (études de toxicité aiguë chez le canard colvert et le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à court-terme, sur la $DL_{50} > 1214$ mg/kg p.c. (étude de toxicité par voie alimentaire chez le canard colvert) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 48,8 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

Les rapports toxicité/exposition (TER^{24}) ont été calculés, conformément à la directive 91/414/CEE, et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et à court-terme et de 5 pour le risque à long-terme.

Les TER aigus, court-terme et long-terme calculés en première approche étant tous supérieurs aux valeurs seuils ($TERA > 240$, $TERCT > 270$ et $TERLT = 10,8$), les risques aigus, à court-terme et à long-terme sont considérés comme acceptables pour les oiseaux insectivores.

Les risques pour les oiseaux liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Le prohexadione-calcium ayant un faible potentiel de bioaccumulation ($\log Pow^{25} < 3$), les risques d'empoisonnement secondaires sont considérés comme négligeables.

²³ 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. 327pp.

²⁴ Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL_{50} , CL_{50} , dose sans effet, dose la plus faible présentant un effet) et l'exposition estimée, exprimées dans la même unité. Ce rapport est comparé à un seuil défini à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

²⁵ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

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

Les risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée par la préparation REGALIS ont été évalués et sont considérés comme acceptables.

Effets sur les mammifères

Les risques pour les mammifères ont été évalués conformément au document guide européen Sanco/4145/2000. Cette évaluation est basée sur les données de toxicité du prohexadione-calcium issues du dossier européen :

- pour une exposition aiguë, sur la $DL_{50} > 5000$ mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 35 mg/kg p.c./j (étude de toxicité chronique chez le rat).

Les TER ont été calculés, conformément à la directive 91/414/CEE et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme.

Les TER aigus et long-terme calculés en première approche étant supérieurs aux valeurs seuils ($TERA > 235$ et $TERLT = 5,6$), les risques aigus et à long-terme sont considérés comme acceptables pour les petits et grands mammifères herbivores.

Les risques pour les mammifères liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Le prohexadione-calcium ayant un faible potentiel de bioaccumulation ($\log Pow < 3$), les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme négligeables.

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

Les risques d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson contaminée par la préparation REGALIS ont été évalués et sont considérés comme acceptables.

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 plus, des données de toxicité aiguë de la préparation REGALIS sont disponibles pour une espèce de poisson (*Oncorhynchus mykiss*), une espèce de daphnie (*Daphnia magna*), une espèce d'algue (*Selenastrum capricornutum*) et une espèce de plante (*Lemna gibba*). Ces données indiquent une toxicité prévisible à partir des données sur la substance active pour tous les groupes d'organismes. L'évaluation des risques est donc fondée sur la PNEC²⁶ de la substance active et selon les recommandations du document guide européen Sanco/3268/2001.

La PNEC du prohexadione-calcium est basée sur la CE_{50} ²⁷ issue d'une étude des effets sur la plante aquatique *Lemna gibba*, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 10 (PNEC prohexadione-calcium égale à 120 µg/L).

Le rapport PECesu/PNEC étant inférieur à 1, les risques, en relation avec la dérive des brumes de pulvérisation, sont considérés comme acceptables pour les organismes aquatiques, sous réserve de respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.

Les rapports PECesu/PNEC étant inférieur à 1, les risques, en relation avec le transfert par drainage, sont considérés comme acceptables pour les organismes aquatiques. Cette évaluation couvre les risques pour les organismes vivant dans les sédiments.

²⁶ PNEC : concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

²⁷ CE_{50} : concentration entraînant 50 % d'effets.

Les risques pour les organismes aquatiques liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables dans le respect d'une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.

Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002. L'évaluation du risque pour les abeilles est basée sur les résultats des études de toxicité aiguë par voie orale et par contact de la préparation et de la substance active (DL_{50} contact > 100 µg sa/abeille et DL_{50} orale > 100 µg sa/abeille).

Les valeurs de HQ (Hazard Quotient) par contact et par voie orale étant inférieures à la valeur seuil de 50 de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE (HQcontact et oral < 1,5 pour la substance active), les risques pour les abeilles liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables.

Effets sur les autres arthropodes non-cibles

Des essais réalisés avec la préparation REGALIS sont disponibles pour les espèces indicatrices *Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri* ainsi que pour *Poecilus cupreus*, *Aleochara bilineata* et *Chrysoperla carnea*. La préparation n'est pas toxique pour *Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri*, ni pour les trois autres espèces, en conditions de laboratoire.

Les informations disponibles relatives aux effets de la préparation REGALIS sur les arthropodes non-cibles autres que les abeilles indiquent des risques acceptables pour les usages revendiqués.

Les risques pour les arthropodes non-cibles autres que les abeilles liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables.

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

Les risques pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles sur la préparation REGALIS, la substance active prohexadione-calcium et le métabolite despropionyl-prohexadione.

En première approche, les TER calculés pour la préparation, la substance active et le despropionyl-prohexadione calculés, étant supérieurs aux valeurs seuils de 10 pour le risque aigu ($TER_A > 950$), ces risques sont considérés comme acceptables pour les usages revendiqués.

Compte tenu de la rapide dégradation de la substance active ($DT_{90} = 14$ jours), l'évaluation des risques à long-terme pour ces organismes du sol n'est pas requise.

Les risques pour les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des essais de toxicité sur la respiration du sol et sur la minéralisation de l'azote réalisés avec la substance active et la préparation ont été soumis. Les résultats de ces essais indiquent des effets acceptables sur la transformation de l'azote et du carbone du sol.

Les risques pour les microorganismes non-cibles du sol liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables.

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

3 essais de toxicité réalisés avec la préparation REGALIS sur l'émergence des plantules et la vigueur végétative en conditions de laboratoire ont été soumis dans le cadre de l'examen de ce dossier.

La comparaison des CE_{50} avec les doses correspondant à la dérive de pulvérisation permet de conclure à des risques hors champ acceptables pour les plantes non-cibles dans le respect d'une zone non traitée de 5 mètres.

Les risques pour les organismes non-cibles liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sont donc considérés comme acceptables dans le respect d'une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux zones non cultivées adjacentes.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Mode d'action

Le prohexadione-calcium est une matière active de la famille des cyclohexane-triones. Il est absorbé essentiellement par les feuilles, et véhiculé dans toute la plante par systémie ascendante et descendante. Cette substance active inhibe le processus de multiplication et d'élongation cellulaire par blocage de la biosynthèse des acides gibbérelliques.

Son effet se traduit par une réduction rapide de la tige et des entre-nœuds. Par ailleurs, le prohexadione-calcium intervient dans le métabolisme des phénylpropanoïdes, entraînant ainsi des changements dans le spectre des flavonoïdes et autre phénols. Cette réaction se traduit par un blocage de la flavone 3-hydroxylase et la formation de lutéoforol aux propriétés proches des phytoalexines. Il est à noter également que la phytoalexine est une substance antibactérienne produite par certains végétaux en cas d'agressions bactériennes.

Intérêt de la préparation

L'agent responsable du feu bactérien, *Erwinia amylovora*, ayant été déclaré organisme de quarantaine en Europe, la lutte contre cette maladie est obligatoire. Actuellement, seules des préparations à base de fosétyl-Al ou de laminarine sont autorisées en France pour lutter contre cet agent avec cependant un niveau d'efficacité limité (50 %) et un positionnement délicat. La préparation REGALIS peut induire une certaine résistance de la plante vis-à-vis de certains pathogènes et notamment vis-à-vis du feu bactérien.

Essais préliminaires

15 essais préliminaires ont été soumis dans le cadre de ce dossier. 3 doses de substance active ont été testées sur pommier : 125 g sa/ha, 250 g sa/ha et 500 g sa/ha. Ils ont été réalisés entre 1996 et 1999 en Belgique, aux Etats-Unis et en Allemagne sur poirier (6 essais) et pommier (9 essais). Ces études ont permis de justifier le choix de la dose et de positionner la préparation REGALIS en conditions d'application optimales.

Une partie de ces essais montrent tout d'abord, que la préparation REGALIS est inefficace lorsqu'elle est appliquée au moment de la floraison des pommiers pour lutter contre le feu bactérien. Par ailleurs, le délai d'application avant inoculation du pathogène a montré une incidence sur le niveau d'efficacité de la préparation : l'efficacité maximale est obtenue à la dose de 250 g sa/ha (soit une dose de préparation de 0,25 kg/hL sur pommier) pour une application optimum entre 14 et 21 jours avant l'inoculation du pathogène. Les essais montrent qu'une application à la dose de 500 g sa/ha n'augmente pas l'efficacité de la préparation pour lutter contre le feu bactérien.

Sur poiriers, 2 applications de 0,15 kg/hL de préparation positionnées avant la seconde période visible de floraison sont considérées comme la meilleure pratique en contaminations naturelles.

Essais d'efficacité

5 essais d'efficacité et 1 essai de valeur pratique conduits selon des dispositifs expérimentaux variables (chambre climatique ou verger, contamination artificielle ou naturelle, application unique ou fractionnée), sur pommier (2 essais) et poirier (4 essais) ont été soumis dans le cadre de ce dossier. Ces essais ont été conduits aux doses de préparations revendiquées pour chaque culture.

Ces essais montrent que la meilleure efficacité pour lutter contre la bactérie *Erwinia amylovora* sur pommier et poirier (de l'ordre de 50 %) est obtenue en contaminations naturelles avec des doses appliquées de 2 x 0,125 kg/hL sur pommiers et 2 x 0,150 kg/hL sur poiriers.

Le pétitionnaire justifie cette différence de dose par le mode d'action du prohexadione-calcium. D'une part, la pénétration cuticulaire de cette substance active est extrêmement difficile sur le poirier. D'autre part, cette substance active intervient sur le métabolisme des flavonoïdes et des phénylpropanoïdes, ce qui nécessite une très bonne pénétration dans la plante. Compte tenu de ces barrières cuticulaires, la proportion de matière active dégradée avant la pénétration est plus importante sur le poirier que sur le pommier.

Essais de phytotoxicité

Aucun essai spécifique de phytotoxicité n'a été réalisé dans le cadre de ce dossier. Cependant, des essais de phytotoxicité ont été soumis lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché initiale (AMM) de cette préparation en 2002.

En ce qui concerne le pommier, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé dans les 12 essais réalisés sur pommiers à la dose double de 0,5 kg/hL.

En ce qui concerne le poirier, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été relevé dans les 6 essais disponibles. Cependant, pour les variétés Comice et Conférence, l'arbre réagit de façon variable d'une année à l'autre et des baisses de retour à fleur peuvent éventuellement être observées l'année suivant les applications. En revanche, sur la variété Williams, le taux de floraison et la mise à fruit ne semblent pas affectés par les applications de la préparation REGALIS.

En conséquence, la préparation REGALIS est considérée comme ne présentant pas de phytotoxicité pour le pommier. Sur poirier, en l'attente d'études complémentaires pour un plus grand nombre de variétés et dans les conditions de productions françaises, il conviendra de préciser que "sur poirier les applications de la préparation REGALIS peuvent avoir un impact sur le retour à fleur".

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

Aucun essai spécifique n'a été soumis dans le cadre de cette demande. Toutefois, aucune incidence sur le rendement (année N) ou la qualité des fruits n'a été observée dans les essais soumis lors de la demande d'AMM initiale.

Les effets sur le rendement (année N), la qualité des plantes et les produits transformés, liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sur pommiers et poiriers sont considérés comme acceptables.

Effets secondaires non recherchés

En ce qui concerne les cultures adjacentes, un essai réalisé en serre avait été présenté lors de la demande d'AMM initiale sur 6 espèces de plantes cultivées (pois, oignon, carotte, chou, maïs et avoine). Aucun effet majeur n'avait été observé dans ces essais. Toutefois le pétitionnaire recommande sur l'étiquette "d'éviter l'entraînement du brouillard de pulvérisation sur les cultures voisines (danger de raccourcissement)".

Le pommier et le poirier étant des cultures pérennes, sans rotation rapide, l'évaluation de l'impact de la préparation REGALIS sur les cultures suivantes n'est pas considéré comme pertinente.

Le greffage ou le bouturage constitue le mode exclusif de multiplication des vergers. Par conséquent, la préparation REGALIS n'aura aucune incidence négative sur les organes susceptibles d'être utilisés pour la multiplication.

Résistance

Aucune étude n'a été soumise dans le cadre de ce dossier. Toutefois, le prohexadione-calcium n'ayant pas d'action directe sur la bactérie *Erwinia amylovora*, les risques de développement d'une résistance sont considérés comme faibles.

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans la directive 91/414/CEE, 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 REGALIS ont été décrites dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché initiale. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les méthodes d'analyse sont validées.

Les risques pour les applicateurs les personnes présentes et les travailleurs, liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sur pommier et poirier, sont considérés comme acceptables sans port d'équipement de protection individuelle.

Les risques aigu et chronique pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation REGALIS sur pommier et poirier sont considérés comme acceptables.

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

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

- B** Les éléments fournis montrent que le niveau d'efficacité et de sélectivité de la préparation REGALIS pour lutter contre le feu bactérien du pommier est satisfaisant à la dose de préparation revendiquée. L'usage sur pommier est donc considéré comme acceptable.

Pour la lutte contre le feu bactérien du poirier le niveau d'efficacité est acceptable à la dose de préparation revendiquée. Toutefois, une incidence sur le retour à fleur l'année n+1 sur certaines variétés est observée. En l'attente d'études complémentaires sur un plus grand nombre de variétés et dans les conditions de productions françaises, il conviendra de préciser que *"sur poirier les applications de la préparation REGALIS peuvent avoir un impact sur le retour à fleur"*.

Le risque de développement de résistance est considéré comme faible.

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** (annexe 2) pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation REGALIS pour les usages sur pommier et poirier dans les conditions d'étiquetage et d'emploi indiquées ci-dessous.

Le prohexadione-calcium étant une substance active en cours de réévaluation au niveau européen, les préparations devront être réexaminées ultérieurement sur la base des critères qui seront précisés dans le rapport européen d'évaluation et dans les délais qui seront indiqués dans la directive d'inscription.

Classification du prohexadione-calcium : N, R51 (Rapport d'évaluation européen, 2009)

Classification²⁸, de la préparation REGALIS, phrases de risque et conseils de prudence : Sans classification

²⁸ 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.

Conditions d'emploi

- Délai de rentrée : 6 heures.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes.].
- SPe3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPe3 : Pour protéger les plantes non-cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux zones non cultivées adjacentes.
- Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²⁹.
- Délais d'emploi avant récolte : 55 jours pour le pommier et le poirier.

Commentaires sur les préconisations agronomiques figurant sur l'étiquette

Indiquer les précautions suivantes :

- "Eviter l'entraînement du brouillard de pulvérisation sur les cultures voisines (danger de raccourcissement)."
- "Sur poirier, les applications de la préparation REGALIS peuvent avoir un impact sur le retour à fleur".

Marc MORTUREUX

Mots-clés : REGALIS, fongicide/régulateur de croissance/stimulateur des défenses naturelles des plantes, prohexadione-calcium, pomme, poire, PMAJ

²⁹ 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.

Annexe 1

Usages actuellement autorisés pour la préparation REGALIS

Substances	Composition de la préparation	Dose de substance active
Prohexadione-calcium	100 g/kg	250 g/ha

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte
Pommier * substance de croissance * limitation de la croissance des organes aériens	0,250 kg/hL (250 g/ha)	1	55 jours

Annexe 2

Usages revendiqués et proposés pour une extension d'autorisation de mise sur le marché de la préparation REGALIS

Substances	Composition de la préparation	Dose de substance active
Prohexadione-calcium	100 g/kg	125 à 150 g sa/ha/appl.

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Stade d'application	Délai avant récolte
00216012 - pommier * traitement des parties aériennes * feu bactérien	1,25 kg/ha	2	BBCH 31-75	55 jours
12603302 - poirier-cognassier-nashi * traitement des parties aériennes * feu bactérien	1,5 kg/ha	2	BBCH 31-75	55 jours