



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Maisons-Alfort, le 22 janvier 2008

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à la demande de changement de classification
des préparations phytopharmaceutiques FLEXITY (AMM n° 2060051) et VIVANDO
(AMM n° 2060050) ainsi que de la substance active métrafénone**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception le 4 décembre 2006 d'un dossier déposé par BASF AGRO S.A.S de demande de changement de classification pour les préparations FLEXITY et VIVANDO.

Conformément aux articles L.253 et R.253 du code rural, l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des demandes de changement de classification de produits phytopharmaceutiques est requis.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 19 et 20 novembre et les 18 et 19 décembre 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'OBJET DE LA DEMANDE

Cette demande concerne un changement de classification de la substance active métrafénone et de la préparation VIVANDO actuellement classées R40 [Effet cancérigène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérigènes de catégorie 3)] et la préparation FLEXITY actuellement classée R40 R43 (Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau).

CONSIDERANT L'IDENTITÉ DE LA PRÉPARATION

La préparation FLEXITY est un fongicide composé de 300 g/L de métrafénone (25,21 % métrafénone) se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC). Elle est utilisée sur céréales en traitement des parties aériennes de l'orge et du blé pour lutter contre l'oïdium et le piétin-verse et de l'avoine et du triticale pour lutter contre l'oïdium. La préparation est utilisée à 0,5 L/ha en deux applications. Cette préparation dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM n° 2060051).

La préparation VIVANDO est un fongicide composé de 500 g/L de métrafénone (42,37 % métrafénone) se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC). Elle est utilisée en traitement des parties aériennes de la vigne. La préparation est utilisée à 0,2 L/ha en trois applications. Cette préparation dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM n° 2060050).

La métrafénone est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE¹ (directive d'inscription 2007/6/EC du 14 février 2007).

CONSIDERANT LA DEMANDE VISANT AU RETRAIT DE LA PHRASE CARC. CAT. 3 R40

Contexte de la demande

L'instance précédemment en charge de l'évaluation de ce dossier avait examiné les propriétés toxicologiques de la métrafénone en 2005 et 2006 et estimé qu'en l'état des données disponibles, cette substance active devait être considérée comme présentant des effets cancérigènes

¹ Directive 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

conduisant à la classer Carc. Cat 3 R40. Afin de confirmer ou d'infirmer ce caractère cancérigène suspecté, les informations complémentaires suivantes avaient été demandées : un test UDS *in vivo* chez le rongeur et des valeurs relatives aux témoins historiques plus récentes pour les études de cancérogenèse.

Examen des données disponibles

Les résultats des tests de mutagenèse examinés précédemment : essai de mutation reverse sur bactéries (Ames), essai de mutation génique *in vitro* sur cellules de mammifère, essai d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules de mammifère et test des micronoyaux sur les érythrocytes de mammifère *in vivo* (souris CD-1) étaient tous négatifs.

Le nouvel essai de génotoxicité sur hépatocytes de rat [test *in vivo* UDS (synthèse non programmée d'ADN)] présentent des résultats négatifs, confirmant que la métrafénone n'est pas génotoxique.

Deux études de toxicité à long terme et de cancérogenèse (une étude de 2 ans chez le rat par voie orale et une étude de toxicité chronique de 18 mois sur la souris par voie orale) montraient une augmentation statistiquement significative d'adénomes hépatocellulaires mais il n'était pas observé de carcinomes. Ces résultats ont été confirmés à la lumière des nouvelles données historiques fournies.

Plusieurs études d'investigation ont été réalisées chez le rat visant à évaluer le potentiel d'induction des enzymes hépatiques, de la prolifération cellulaire des cellules hépatiques et d'initiation de tumeurs chez le rat partiellement hépatectomisé recevant de la phénobarbitone comme agent promoteur de tumeur. Les résultats montrent :

- une induction des enzymes hépatiques,
- une prolifération cellulaire hépatique à 20 000 ppm dans la zone péri-portale avec un effet seuil (aucun effet à 500 ppm),
- la réversibilité des effets,
- l'absence d'effet sur l'initiation/promotion tumorale.

L'ensemble de ces éléments met en évidence que l'hépatocarcinogénèse observée chez le rongeur correspond à un mécanisme très bien connu, spécifique de l'espèce.

En conclusion, considérant que les études de mutagenèse sont négatives, que le test UDS *in vivo* sur hépatocytes de rat montre que la métrafénone n'est pas génotoxique et que les études mécanistiques démontrent que l'effet hépatocarcinogène observée chez le rongeur est lié à un mécanisme spécifique de l'espèce, il peut être conclu que l'incidence des tumeurs hépatiques observées n'est pas pertinente pour en déduire un effet cancérigène potentiel chez l'homme.

La classification R40 (cancérigène de catégorie 3), appliquée à la métrafénone peut être retirée.

Concernant les préparations VIVANDO et FLEXITY classées R40 en raison de la classification de la métrafénone, ces préparations ne sont plus classées R40.

CONSIDERANT LA DEMANDE VISANT AU RETRAIT DE LA PHRASE R43

Contexte de la demande

Concernant le changement de classification R43 de la préparation FLEXITY, l'instance précédemment en charge de l'évaluation de ce dossier qui avait examiné cette demande en 2005 avait considéré que le test LLNA² modifié (méthode non radio-active de comptage des cellules pour la mesure de la prolifération cellulaire) n'était pas acceptable pour évaluer le potentiel sensibilisant de cette préparation. Un test de sensibilisation Magnusson et Kligmann ou un test LLNA validé avait été demandé.

² A O Gamer, E Leibold, 2005, l'étude Non-radioactive variant of the Murine Local Lymph Node Assay with BAS 560 F (métrafénone), Experimental toxicology and ecology- BASF Aktiengesellschaft. Germany. BASF Doc I 2005/1012853.

Examen des données disponibles

Un test LLNA modifié (méthode non radio-active de comptage des cellules pour la mesure de la prolifération cellulaire) et deux publications portant sur une validation inter-laboratoire de cette méthode ont été fournis.

Les résultats montrent qu'il y a augmentation du poids des ganglions lymphatiques, du nombre de cellules ainsi que du poids des oreilles avec une irritation de la peau et/ou une sensibilisation. Ces résultats ne permettent pas de conclure à l'absence d'effet sensibilisant de la préparation FLEXITY.

De plus, un test de Buehler de 9 applications (anciennement fourni) et la présence du co-formulant 1,2-benzisothiazolinne-3-one à 0,05 %, lui même classé Xi, R43 selon les limites spécifiques de concentration en conformité avec la directive 67/548/CEE³, confirme le maintien de la classification Xi, R43 de la préparation FLEXITY.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Au regard des résultats des études et des informations fournies, la substance active métrofénone et les préparations FLEXITY et VIVANDO ne sont plus classées R40. En revanche, la suppression de la phrase R43 pour la préparation FLEXITY n'est pas acceptable.

Classification de la préparation⁴ VIVANDO, phrases de risque et conseils de prudence : N, R51/53 S60 S61

- N : Dangereux pour l'environnement
- R51/53 : Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- S60 : Éliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux.
- S61 : Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.

Classification de la préparation⁴ FLEXITY, phrases de risque et conseils de prudence : Xi, R43 S36/37 R52/53 S61

- Xi : Irritant
- R43 : Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.
- R52/53 : Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.
- S61 : Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.

³ Directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

⁴ Après mise en conformité de la classification toxicologique avec la directive 1999/45/CE. Directive 99/45/CE du parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un **avis favorable** à la demande de changement de classification n° 2006-0862 de la substance active métrafénone, de la préparation VIVANDO (AMM n°2030116) et de la préparation FLEXITY (AMM n°2060051), **pour ce qui concerne la suppression de la phrase R40.**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un **avis défavorable** à la demande de changement de classification n° 2006-0862 de la préparation FLEXITY (AMM n°2060051), **pour ce qui concerne la suppression de la phrase R43.**

La substance active métrafénone ayant été inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, les préparations VIVANDO et FLEXITY devront être réexaminées ultérieurement sur la base des critères précisés dans les rapports européens d'évaluation et dans les délais indiqués dans les directives d'inscription.

Pascale BRIAND