

Maisons-Alfort, 7 mai 2008

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation
EMBUTONE RL à base de 2,4-DB, produite par la société AH MARKS AND
COMPANY LIMITED**

LA DIRECTRICE GENERALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception le 21 mai 2007 d'un dossier d'une préparation herbicide, à base de 2,4-DB, produite par la société AH MARKS AND COMPANY LIMITED, concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de ces préparations est requis.

Le présent avis porte sur la préparation EMBUTONE RL à base de 2,4-DB, destinée au traitement du blé dur d'hiver et de printemps, du blé tendre d'hiver et de printemps, de l'orge d'hiver et de printemps, de l'avoine d'hiver et de printemps, des prairies permanentes, des cultures porte-graine mineures, du trèfle blanc, du trèfle violet et de la luzerne pour le désherbage.

Il convient de noter que cette préparation disposait d'une autorisation de mise sur le marché [AMM n° 8800140] pour les usages désherbage des cultures porte-graine mineures et de la luzerne.

Cet avis est fondé sur l'examen du dossier déposé pour la préparation EMBUTONE RL, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE¹, dans le respect des bonnes pratiques agricoles (BPA) et conformément à l'avis² à tous les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché pour les spécialités commerciales à base de 2,4-DB.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 18 et 19 mars 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DES PREPARATIONS

La préparation EMBUTONE RL est sous forme d'un concentré soluble (SL) contenant 300 g/L de 2,4-DB (pureté minimale de 970 g/kg) appliqué en pulvérisation après dilution. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

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

Les spécifications de la substance active entrant dans la composition de la préparation permettent de caractériser cette substance active et sont acceptables par rapport aux exigences réglementaires.

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation EMBUTONE RL ont été décrites. Le pH de la formulation est de 8,5-9,3. La préparation possède une tension de surface de 72 mN/m et n'est donc pas tensio-active. Elle ne possède pas de propriétés comburantes ou explosives et

¹ Directive 91/414/CEE 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.

² Avis du Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales paru au Journal Officiel du 8 octobre 2004

n'est pas auto-inflammable. La préparation ne forme pas de mousse. Elle s'est révélée stable lors des études de stabilité au stockage pendant deux ans à température ambiante.

Concernant les propriétés techniques de la préparation, les données disponibles permettent de s'assurer de la sécurité de l'utilisation de cette préparation dans les conditions d'emploi préconisées.

Aucune étude de compatibilité physique et chimique n'a été fournie. Des études seront requises lorsqu'un dossier d'autorisation pour le mélange de l'EMBUTONE RL avec d'autres préparations sera déposé.

Les méthodes analytiques pour la détermination des résidus ont été décrites et validées dans le cadre de l'évaluation européenne de la substance active .

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible³ (DJA) du 2,4-DB, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I, est de 0,02 mg/kg p.c.⁴/j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste obtenue dans une étude de toxicité sub-chronique d'un an par voie orale chez le chien.

La préparation de référence du 2,4-DB évaluée en vue de l'inscription du 2,4 DB était une préparation contenant 300 g/L de 2,4-DB, remplacée en 2002 par une préparation à 400 g/L.

La préparation EMBUTONE RL contient 300 g/L de 2,4-DB. Les études présentées ont été réalisées avec une formulation à base de 400 g/L de 2,4-DB (EMBUTONE RL 400) :

- DL₅₀ orale supérieure à 200 mg/kg ;
- DL₅₀ cutanée supérieure à 2000 mg/kg ;
- pas d'effet irritant cutané, basé sur les observations faites à 2000 mg/kg dans l'étude de toxicité aiguë cutanée ;
- effet sévèrement irritant pour l'œil chez le lapin ;
- effet sensibilisant⁵.

Aucune étude de toxicité aiguë par inhalation n'a été fournie mais la justification apportée est acceptable. Concernant l'absence d'étude d'irritation cutanée, l'argument visant à s'appuyer sur l'étude de toxicité aiguë cutanée n'est pas jugé recevable.

Au regard de ces résultats, la préparation EMBUTONE RL peut être considérée comme nocive par voie orale, irritante pour les yeux et sensibilisante. De plus, en l'absence d'une étude d'irritation cutanée chez le lapin, la préparation est considérée comme pouvant présenter des effets irritants cutanés.

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur⁶ (AOEL) pour le 2,4-DB, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I, est de 0,08 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste obtenue dans une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le chien.

³ 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).

⁴ p.c. : poids corporel

⁵ La détermination de cet effet sensibilisant est basé sur trois tests de sensibilisation cutanée : un test LLNA (Local Lymph Node Assay), dont les résultats sont négatifs, et deux études réalisées sur le cobaye (Magnusson & Kligman), dont les résultats sont positifs pour l'une et négatifs pour l'autre. De plus, dans un addendum à la monographie, la préparation de référence est présentée comme sensibilisante.

⁶ (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.

Aucune étude d'absorption cutanée n'a été fournie pour la préparation. Les données utilisées sont donc celles fixées dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du 2,4-DB. L'absorption cutanée a été estimée au travers d'une étude *in vivo* chez le rat et d'une étude *in vitro* sur le rat et l'homme. Les valeurs d'absorption déduites de ces études et retenues pour l'évaluation de l'exposition de l'opérateur sont de 1,1 % pour la préparation concentrée et 1,1 % pour la préparation diluée.

Exposition de l'opérateur

L'exposition systémique de l'applicateur a été estimée avec le modèle UK-POEM (UK Predictive Operator Exposure Model) et le modèle allemand BBA (German Operator Exposure Model).

Les estimations de l'exposition par les modèles POEM et BBA dans les conditions d'application précisées, exprimée en pourcentage de l'AOEL, sont les suivantes :

Cultures	Dose appliquée (kg sa/ha)	Volume de dilution (L/ha)	Durée d'exposition (h)	Mode d'application	POEM		BBA	
					Protection	% d'AOEL	Protection	% d'AOEL
Céréales	1,8	200	6	Pulvérisateur manuel 1 L (pire-cas)	Gants pendant mélange, chargement et application	25	Sans	32

Les résultats du modèle BBA montrent que l'exposition de l'opérateur reste inférieure à l'AOEL sans port de protections individuelles.

Au regard de ces résultats et en accord avec les principes uniformes d'acceptabilité du risque définis dans la directive 91/414/CEE, le risque sanitaire des applicateurs est considéré comme acceptable. Le port de gants, de vêtements de protection ainsi que d'un appareil de protection des yeux est justifié par les propriétés toxicologiques de la préparation.

Exposition des personnes présentes

En regard des données présentées dans la monographie du 2,4 DB, le risque pour les personnes présentes est considéré comme acceptable pour toutes les cultures.

Exposition des travailleurs

L'exposition d'un travailleur pénétrant dans une zone fraîchement traitée (pire cas) a été calculée grâce au modèle d'exposition allemand. Elle montre que le risque est acceptable pour les travailleurs.

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

Les données résidus fournies dans le dossier de la préparation EMBUTONE RL comprennent les données soumises pour l'inscription du 2,4-DB à l'annexe I de la directive 91/414/CEE ainsi que des études complémentaires :

- une nouvelle étude de stabilité au stockage du 2,4-DB dans les matrices végétales ;
- une nouvelle étude de résidus sur céréales, comprenant deux essais sur blé et deux essais sur orge menés sur quatre sites répartis au Nord de l'Europe ;
- une nouvelle étude de résidus sur luzerne, comprenant quatre essais menés sur quatre sites répartis au Nord de l'Europe.

Définition du résidu

Des études de métabolisme dans la luzerne et la cacahuète ainsi que chez l'animal (chèvre et poule) ont été réalisées pour l'inscription du 2,4-DB à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Les lignes directrices européennes⁷ "Metabolism and distribution in plants" rassemblent dans le même groupe (groupe "céréales") la luzerne et les céréales afin de permettre une extrapolation d'une culture à l'autre. Toutefois, l'étude de résidus sur la luzerne soumise ne porte que sur le métabolisme feuille et aucune donnée n'est présentée pour le grain. Bien que les métabolites principaux identifiés dans la feuille soient dosés dans le grain lors des essais résidus, une étude métabolisme dans le grain est souhaitable pour s'assurer qu'il n'y a pas d'autres métabolites susceptibles de s'accumuler dans le grain.

Dans les plantes et les produits d'origine animale, le résidu est défini comme la substance active 2,4-DB pour la surveillance, le contrôle et l'évaluation du risque pour le consommateur.

Essais résidus

1) *Céréales*

4 essais résidus sur céréales ont été évalués pour l'inscription du 2,4-DB à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Aucun délai d'emploi avant récolte (DAR) n'a été fixé pour l'usage sur orge sous couvert dans la monographie. Les niveaux de résidus dans le grain sont inférieurs à la limite de quantification dans tous les cas. Cet usage est acceptable au regard des bonnes pratiques agricoles (BPA) françaises (1 application, 1800 g/ha, délai avant récolte : 120 jours).

Les 4 nouveaux essais résidus sur céréales fournis dans le cadre du présent dossier ne permettent pas d'évaluer la préparation sur les céréales pour les raisons suivantes :

- la dose appliquée (1000 g/ha) ne respecte pas les bonnes pratiques agricoles : elle est inférieure à la dose maximale critique (1800 g/ha) ;
- l'usage est demandé pour l'ensemble de l'Europe alors que les essais sont menés uniquement au Nord de l'Europe (des essais au Nord et au Sud de l'Europe sont nécessaires selon les lignes directrices européennes 1607/VI/97 rev.2) ;
- le DAR dans les essais est de l'ordre de 110 jours alors que la demande porte sur un délai de 60 jours.

Il convient de noter que les essais soumis pour l'inscription de la substance à l'annexe I ont conduit à définir une limite maximale en résidus (LMR) de 0,05 mg/kg pour les céréales alors que l'usage revendiqué était "orge de printemps sous semis" uniquement, c'est à dire un mode de culture n'ayant pas pour vocation de produire du grain.

Dans les nouveaux essais dans les grains de blé et d'orge, les niveaux de résidus sont inférieurs à la limite de quantification de 0,05 mg/kg pour un DAR de l'ordre de 110 jours, mais aucun métabolisme grain n'est disponible.

Dans la paille, des niveaux de résidus plus élevés ont été observés et peuvent atteindre 0,362 mg/kg.

2) *Prairies*

3 essais résidus sur prairies ont été évalués pour l'inscription du 2,4-DB à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Aucun DAR n'avait été fixé pour l'application sur prairie dans la monographie. Les niveaux de résidus sont compris entre 1,72 et 4,65 mg/kg. Ils conduisent à une STMR⁸ de 2,89 mg/kg utilisée dans les études d'alimentation animale. Compte tenu des résultats dans ces études (voir ci-dessous), cet usage est acceptable.

3) *Luzerne et trèfles blanc et violet*

Les 4 nouveaux essais résidus sur luzerne fournis dans le cadre du présent dossier ont été menés en respectant les bonnes pratiques agricoles. Les niveaux de résidus sont compris entre 0,05 et 0,11 mg/kg pour des DAR allant de 26 à 57 jours. Ces DAR peuvent être considérés comme des pires cas étant donné les faibles niveaux en résidus mesurés dans la plante et la définition du résidu comme molécule parent seule.

⁷ Commission of the European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection, working document SANCO 7028/VI/95-rev.3

⁸ STMR : Supervised Trials Median Residues

Cependant, l'usage est demandé pour l'ensemble de la France alors que les essais sont menés uniquement dans le Nord de l'Europe. Des essais supplémentaires dans la zone Sud de la France sont requis en post-autorisation.

D'après l'appendice G du document de la Commission Européenne 7031/VI/95 rev4 du 22 juillet 1996 concernant les études d'alimentation animale, une extrapolation de la luzerne aux trèfles blanc et violet est possible. L'usage sur trèfles blanc et violet est donc acceptable dans les mêmes conditions que sur la luzerne.

Essais d'alimentation animale

Les essais fournis ne modifient pas les calculs de niveaux de résidus chez l'animal suite à l'ingestion de végétaux susceptibles de contenir des résidus. Les résultats sont basés sur les hypothèses suivantes : l'herbe représente 100 % du régime animal et la quantité de résidus présente dans la culture est égale à la valeur médiane en résidus dans l'herbe (STMR = 2,89 mg/kg). Le calcul conduit à une valeur potentielle du régime animal égale à 14,45 mg/kg de matière sèche. Compte tenu de cette estimation, de nouvelles études d'alimentation animale ne sont pas nécessaires.

Rotations culturales

Une étude de rotation culturale sur 30, 120 et 365 jours menée sur des carottes, de la laitue et de l'orge n'a pas mis en évidence de 2,4-DB, ni ses métabolites dans les cultures successives.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

Le taux de résidus dans l'orge n'atteignant pas la limite de quantification de 0,05 mg/kg dans tous les essais soumis, aucune étude des effets des transformations industrielles et des préparations industrielles n'est nécessaire.

Evaluation du risque⁹ pour le consommateur

En se fondant sur la DJA de 0,02 mg/kg p.c./j, une évaluation de l'exposition du consommateur liée à l'utilisation de la préparation EMBUTONE RL a été réalisée en utilisant les LMR fixées par le règlement (CE) 396/2005¹⁰. Cette évaluation montre que l'apport journalier maximum théorique (AJMT), estimé à partir du modèle de consommation français, correspond à 8 %, 42 % et 35 % de la DJA respectivement pour l'adulte, le bébé (7 à 12 mois) et l'enfant (13 à 18 mois). Le risque a été affiné en comparant le NEDI¹¹, calculé à partir de la médiane des essais résidus (STMR) et uniquement pour les usages pour lesquels l'EMBUTONE RL est déjà autorisé, avec la DJA ; Cette estimation montre que le NEDI représente 5 %, 13 % et 13 % de la DJA pour l'adulte, le bébé et l'enfant respectivement.

Au regard de ces résultats, le risque lié à l'utilisation de l'EMBUTONE RL pour l'ensemble des consommateurs est considéré comme acceptable.

Les études toxicologiques n'ayant pas conduit à la fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD) pour le 2,4-DB, l'évaluation du risque à court terme n'est pas nécessaire.

Limite maximale de résidus

Les LMR sont définies au niveau de l'Union Européenne pour les usages céréales (Règlement (CE) 396/2005).

Délais d'emploi avant récolte

Céréales : les essais fournis ne permettent de proposer qu'un délai avant récolte (DAR) de 120 jours. Le DAR demandé de 60 jours n'est pas acceptable.

⁹ Le risque pour le consommateur est évalué en comparant l'exposition estimée avec une valeur toxicologique de référence : la DJA pour le risque chronique ou l'ARfD pour le risque aigu. L'exposition est le résultat d'un calcul obtenu en croisant les données de consommation (résultats d'une enquête de consommation auprès d'une population donnée) avec un niveau de résidus (correspondant par exemple à la LMR ou à un niveau de résidus maximum mesuré ou la médiane des résidus mesurés dans chaque denrée).

¹⁰ Règlement (CE) N° 396/2005 du Parlement européenne 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 du Conseil 91/414/CEE.

¹¹ NETI : National Estimated Daily Intake et International Estimated Daily Intake, valeur permettant d'estimer le risque affiné.

Prairies : respecter un délai de 14 jours entre le traitement et la mise en pâture.

Luzerne et trèfles blanc et violet : les essais fournis pour la luzerne permettent de proposer un délai avant récolte de 60 jours.

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. En ce qui concerne le 2,4-DB, des données ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active et ont permis d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation du 2,4-DB.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

En conditions aérobies, le 2,4-DB se dégrade majoritairement en 2,4-D (26,1 % de la radioactivité appliquée (RA) après 48 jours), mais le 2,4-DCP est aussi un métabolite majeur du sol, atteignant 11,2 % après 24 heures. Ce métabolite n'a pas été évalué lors de l'évaluation européenne de la substance active car considéré comme transitoire. Le document guide SANCO 221/2000¹² impose cependant de l'évaluer vu son niveau.

Après 118 jours, la minéralisation microbienne en CO₂ atteint 42,1 % de la RA et la formation de résidus non-extractibles 33,2 % de la RA.

En conditions anaérobies, seul le 2,4-D est retrouvé à 10,1 % de la RA après 58 jours. Il peut être considéré que l'évaluation en conditions aérobies couvre les conditions anaérobies.

Le 2,4-DB se dégrade par photolyse avec une DT₅₀¹³ de 33,5 jours. Aucune information n'est disponible sur les métabolites générés mais en conditions hivernales/printemps, cette voie de dégradation pour un herbicide appliqué sur le sol n'est probablement pas dominante.

Vitesses de dissipation et concentrations attendues dans le sol (PEC_{sol})

Les PEC_{sol} sont calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹⁴ et en considérant une DT₅₀ de 22,6 jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique SFO.

La PEC_{sol} maximale calculée est de 1,8 mg/kg sol et correspond à l'usage sur céréales. Pour les métabolites 2,4-D et 2,4-DCP, les PEC_{sol} maximales sont respectivement de 0,417 et 0,132 mg/kg.

Persistance et accumulation

Le 2,4-DB et ses métabolites ne sont pas considérés comme persistants au sens de l'annexe VI de la Directive 91/414/CEE.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Sur la base des informations disponibles qui ont été évaluées au niveau européen, il n'est pas possible d'exclure une dépendance au pH de l'adsorption du 2,4-DB. Conséquemment, deux couples de valeurs sont considérés pour l'estimation des concentrations dans les eaux souterraines : un K_{FOC} de 1306 mL/g avec 1/n = 0,923 (1 sol de pH 5,5) et un K_{FOC} de 363 mL/g avec 1/n = 0,69 (moyenne de 3 sols de pH > 6,8).

Le 2,4-D est considéré comme intrinsèquement très mobile selon la classification de McCall¹⁵ avec un K_{FOC} = 78,5 L/kg (médiane pour des sols avec un pH > 6,3, n = 19) et 1/n = 0,8 (valeur

¹² Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under council directive 91/414/EEC, EC Document Reference Sanco/221/2000 rev 10 (final), 14 pp.

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

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

déterminée sur la base de 2 publications en cohérence avec une étude évaluée au niveau européen incluse dans le dossier 2,4-DB).

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PEC_{gw})

Le devenir du 2,4-DB et de ses métabolites 2,4-D (fraction de formation : 0,38) et 2,4-DCP (fraction de formation : 0,17) a été modélisé sur la base d'hypothèses conservatrices avec le modèle FOCUS PELMO 3.3.2. Tous les résultats montrent des concentrations attendues largement inférieures au seuil réglementaire de 0,1 µg/L. Le risque de contamination des eaux souterraines est considéré comme acceptable.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

Voies de dégradation dans l'eau et les systèmes eau-sédiments

Le 2,4-DB est stable par hydrolyse mais se dégrade relativement rapidement par photolyse (15 jours à pH 7), sans donner de produit de dégradation représentant plus de 10 % de la RA initiale.

Dans 2 systèmes eau-sédiments (fossé et rivière), le 2,4-DB se dégrade avec une DT_{50} dans le système total de 18,4 jours (cinétique SFO). La fraction maximale de parent retrouvée dans le sédiment représente 28,2 % de la RA appliquée après 14 jours. Le métabolite 2,4-D est le seul produit de dégradation identifié dans l'étude, il atteint 4,6 % de la RA dans le sédiment mais n'est pas retrouvé dans l'eau.

Pour ce métabolite, la DT_{50} dans le système considéré est de 25 jours (valeur établie dans le rapport d'évaluation du 2,4-D lors pour son inscription à l'annexe I de la Directive 91/414/CEE).

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

Les PEC_{sw} et PEC_{sed} ont été calculées pour la dérive de pulvérisation et le drainage en considérant les paramètres présentés ci-dessus et les documents guides en vigueur.

Les PEC_{sw} sont identiques pour tous les usages car pour les herbicides la dérive de pulvérisation est indépendante de la culture :

	Forte (10 m)	Moyenne (30 m)	Faible (100 m)
PEC_{sw} du 2,4-DB (µg/L)	1,740	0,600	0,180

La PEC_{sw} maximale calculée par drainage est de 5,4 µg/L, pour une application sur céréales d'hiver en période de drainage (fin d'automne).

Suivi de la qualité des eaux

Le notifiant indique que le 2,4-DB se dégrade rapidement en 2,4-D et que les études de suivi dans les eaux sont donc plus pertinentes sur le 2,4-D. Il mentionne des études réalisées au Danemark et au Royaume-Uni où le 2,4-D a pu être détecté jusqu'à 1 µg/L. Aucune donnée n'a été fournie permettant de déterminer si ces résultats sont pertinents par rapport aux usages demandés en France pour le 2,4-DB.

Les données centralisées par l'Institut Français de l'Environnement (IFEN) concernant le suivi de la qualité des eaux souterraines montrent une conformité des résultats d'analyse avec la réglementation dans plus 99 % des cas pour le 2,4-D et sur la période 1997-2004. 6 analyses sur 11055 ne sont pas conformes avec des concentrations comprises entre 0,16 et 1,6 µg/L.

En ce qui concerne les concentrations mesurées dans les eaux superficielles, les données de l'IFEN indiquent que 93,7 % des analyses réalisées entre 2000 et 2004 sont inférieures à la limite de quantification. 26 analyses ne sont pas conformes au seuil acceptable pour l'eau de boisson avec des concentrations inférieures comprises entre 0,1 et 26 µg/L.

¹⁵ 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.

Ces résultats indiquent un faible risque au regard des critères requis pour préserver la qualité des eaux brutes destinées à la potabilisation.

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

Comportement dans l'air

Le 2,4 DB et le 2,4-D ne présentent pas de risques significatifs de transferts vers l'atmosphère, il est donc peu probable que le 2,4-DCP présente un risque.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effet sur les oiseaux

Le risque pour les oiseaux a été évalué sur la base des données du dossier européen (DL_{50} aiguë = 1545 mg/kg p.c., DL_{50} alimentation > 537 mg/kg p.c./j et $NOEL^{16}$ pour la reproduction = 100 mg/kg p.c./j) et selon les recommandations du document SANCO/4145/2000.

Le risque aigu est acceptable pour tous les usages de la préparation EMBUTONE RL.

Les rapports entre les valeurs de toxicité et les expositions (TER^{17}) indiquent la présence de risques à court terme (TER_{CT} inférieur à la valeur seuil de 10) et à long terme (TER_{LT} inférieur à la valeur seuil de 5), nécessitant une évaluation affinée des risques.

Pour les usages sur prairies, l'utilisation de données écologiques sur le comportement de la bernache cravant et de dissipation des résidus indique un risque acceptable à court terme et à long terme pour les oiseaux herbivores ($TER_{CT} > 17,84$ et $TER_{LT} = 11,87$).

Pour les usages sur céréales d'hiver et de printemps, une évaluation affinée des risques a également été réalisée pour les oiseaux herbivores. L'utilisation de données écologiques sur le comportement de la bernache cravant conduit à un TER_{CT} supérieur à 14,63 et à un TER_{LT} de 5,14 permettant de considérer que le risque est acceptable pour les oiseaux herbivores fréquentant les champs de céréales.

Pour les usages cultures porte-graine, luzerne et trèfles (blanc et violet), l'utilisation de données écologiques sur le comportement dans les cultures du pigeon ramier conclut à un risque acceptable à court terme et à long terme ($TER_{CT} > 19,63$ et $TER_{LT} = 6,9$). Les risques à court et long terme ont également été affinés pour les oiseaux insectivores en utilisant des données sur le régime alimentaire de la bergeronnette printanière ($TER_{CT} > 30,52$ et $TER_{LT} = 5,68$).

Enfin, l'évaluation des risques aigus liés à la consommation de 2,4D via l'eau de boisson au travers des flaques se formant lors de l'application aboutit à un risque acceptable.

Effet sur les mammifères

Le risque pour les mammifères a été évalué sur la base des données du dossier européen (DL_{50} = 877 mg/kg p.c. et $NOEL$ sur le développement = 31,25 mg/kg p.c./j) et selon les recommandations du document SANCO/4145/2000.

¹⁶ $NOEL$: No observed effect level (dose sans effet)

¹⁷ 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/CE en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

Pour les céréales de printemps et d'hiver, dans le cas d'une application tardive, tous les risques sont acceptables. Pour les applications sur cultures porte-graine, luzerne et trèfles, le risque aigu est acceptable.

En cas d'application précoce sur céréales de printemps et d'hiver et pour les usages sur prairies, les rapports entre les valeurs de toxicité et les expositions indiquent un risque aigu et à long terme possible (TER_A : 2,47 et TER_{LT} : 0,31). Un risque à long terme est également possible pour les applications sur cultures porte-graine, luzerne et trèfles (blanc et violet) nécessitant une évaluation affinée des risques.

Une évaluation affinée des risques a donc été réalisée pour les mammifères herbivores. Pour tous les usages, l'utilisation du modèle alimentaire du mulot sylvestre, ainsi que des données de dissipation des résidus pour les usages sur prairies, indique un risque acceptable.

Enfin l'évaluation des risques aigus liés à la consommation de 2,4-D via l'eau de boisson au travers des flaques se formant lors de l'application aboutit à un risque acceptable.

Effet sur les organismes aquatiques

Le risque pour les organismes aquatiques a été évalué sur la base des données du dossier européen et selon les recommandations du document SANCO/3268/2001.

L'évaluation des risques est basée sur la concentration sans effet prévisible (PNEC) du 2,4-DB, qui est de 30 µg sa/L (CL_{50} *Oncorhynchus mykiss* = 3 mg sa/L, facteur de sécurité de 100).

Enfin, la dissipation de la substance dans le sol conduit à la formation de deux métabolites (2,4-D et 2,4-DCP) qui ont été pris en compte dans l'évaluation des risques par drainage pour les utilisations ayant lieu en automne et en hiver.

La PNEC du 2,4-D est de 58 µg/L et celle du 2,4-DCP, pour lequel aucune donnée n'est disponible, a été considérée par défaut comme 10 fois supérieure à celle de son parent ($PNEC = 3 \mu\text{g/L}$). Pour tous les usages, les risques consécutifs à une dérive de pulvérisation ont été évalués en comparant la PNEC aux PEC_{sw} calculées. Les résultats montrent que, pour protéger les organismes aquatiques, il convient de respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.

Les risques via une contamination par drainage en automne et hiver sont également acceptables.

Abeilles et autres arthropodes non cibles

Le risque pour les abeilles a été évalué sur la base des données du dossier européen. La substance active n'est pas toxique pour l'abeille adulte. Sur la base de ces informations, l'évaluation des risques indique un risque acceptable pour tous les usages.

Le risque pour les arthropodes autres que les abeilles a été évalué sur la base des données du dossier européen. La préparation testée (400 g/L de 2,4-DB) n'est pas toxique pour les arthropodes foliaires ou du sol à une dose d'application de 1,8 kg sa/ha. Sur la base de ces informations, l'évaluation des risques aboutit à un risque acceptable pour tous les usages.

Macro et microorganismes du sol

Le risque pour les macro- et micro-organismes du sol a été évalué sur la base des données du dossier européen. La dissipation de la substance dans le sol conduit à la formation de deux métabolites (2,4-D et 2,4-DCP). Les risques sont acceptables pour tous les usages.

Plantes non cibles

Le risque pour les plantes non cibles a été évalué sur la base des données du dossier européen. Aucun effet n'est observé aux doses revendiquées. Les risques sont acceptables pour tous les usages.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Le 2,4-DB (2,4-dichlorophenoxy butyric) appartient à la famille des phénoxyalcanoïdes, utilisée en post-levée des adventices. Ce sont des herbicides systémiques. Le 2,4-DB est absorbé par les feuilles et circule dans le phloème jusqu'aux méristèmes. Le 2,4-DB est beta-oxydé en 2,4-D. Sa vitesse d'action dépend de l'activité ou du stade de croissance de la plante au moment du traitement. Le 2,4-DB est plus sélectif que le 2,4-D.

Le 2,4-DB perturbe la croissance de la plante en stimulant ou inhibant l'activité des tissus en croissance. Le 2,4-DB est un herbicide sélectif des dicotylédones. Il est utilisé sur céréales, prairie et luzerne.

Il faut noter qu'un dossier biologique a été déposé en 2006, contenant des essais portant sur des préparations à base de 300 g/L de 2,4-DB ou 75% de 2,4-DB, ou sur des préparations à base de 2,4-D. Un dossier complémentaire a été déposé en 2007, avec des essais sur une préparation contenant 400 g/L de 2,4-DB.

Essais préliminaires

Les données fournies en 2007 montrent une efficacité accrue entre 1500 et 1800 g sa/ha et entre 1800 et 3600 g sa/ha mais le choix de la dose de 1800 g sa/ha n'a pas été justifié.

Essais d'efficacité

Les essais effectués avec une préparation à base de 2,4-DB présentés dans le dossier déposé en 2006 ne concernent que les usages céréales. Aucun de ces essais n'a été directement mené avec EMBUTONE RL mais avec une autre formulation de type concentré soluble contenant 300 g/L de 2,4-DB.

La dose principale revendiquée sur céréales - 1800 g/ha de 2,4-DB - n'est pas testée. De même, la différence de dose entre avoine de printemps et avoine d'hiver n'est pas justifiée. Malgré tout, ces essais montrent que deux adventices (moutarde des champs et chénopode blanc, chou gras) sont assez sensibles à une dose (1680 g de 2,4-DB) inférieure à celles revendiquées.

La majorité des autres essais présentés dans le dossier déposé en 2006 ont été effectués avec des préparations à base de 2,4-D. Bien que le 2,4-DB soit bêta-oxydé en 2,4-D, cette transformation n'a pas nécessairement lieu de la même manière et à la même vitesse selon les espèces visées, ce qui peut se traduire par des efficacités et une sélectivité différentes. L'argumentaire justifiant l'utilisation de ces essais dans la démonstration de l'efficacité d'une préparation à base de 2,4-DB n'est donc pas recevable.

Les essais présentés dans le dossier 2007 n'ont pas été effectués avec EMBUTONE RL (300 g/L de 2,4-DB) mais avec EMBUTONE RL 400 (400 g/L de 2,4-DB), nouvelle préparation déposée parallèlement, mais avec une dose identique en substance active de 1800 g/ha.

Des essais sont présentés sur les usages luzerne, prairie et orge de printemps. Au regard de ces essais :

- sur luzerne, seule l'adventice capselle bourse-à-pasteur peut être considérée comme modérément sensible au 2,4-DB ;
- sur prairie, seule l'adventice renouée des oiseaux peut être considérée comme moyennement sensible au 2,4-DB ;
- sur céréales (uniquement orge de printemps), seule l'adventice fumeterre officinale peut être considérée comme modérément sensible au 2,4-DB.

Essais de phytotoxicité

Céréales : des observations de phytotoxicité ont été faites sur les 6 essais d'efficacité sur céréales, présentés dans le dossier déposé en 2006. Des dégâts sur céréales ont été notés sur deux essais. Il s'agit de taches décolorées sur les feuilles supérieures. Ces dégâts ne sont significatifs que pour un seul essai et à la seule forte dose de 6720 g/ha de 2,4-DB (plus de 3 fois la dose revendiquée de 1800 g/ha) et la culture a totalement récupéré au bout de 14 jours après le traitement.

Comme précédemment, pour les essais d'efficacité, les essais présentés à base de 2,4-D ne sont pas recevables.

Luzerne : des observations de phytotoxicité ont été faites sur 3 des 4 essais d'efficacité sur luzerne présentés dans le dossier déposé en 2007. Des symptômes de phytotoxicité (retard de croissance) sont notés sur les 2 essais allemands, en particulier aux doses N = 1800 g/ha de 2,4-DB et 2N = 3600 g/ha de 2,4-DB. Cette phytotoxicité reste cependant inférieure à celle de la préparation de référence (à base de 500 g/L de MCPA). L'apparition de ces symptômes est sans doute à mettre en relation avec un stress hydrique (sécheresse constatée au moment de l'application en décembre 2006). Le notifiant propose une restriction d'utilisation : "ne pas utiliser en conditions de froid et de sécheresse". Il est à remarquer la grande variabilité des résultats présentés.

Prairie : aucune phytotoxicité n'a été observée sur les 4 essais d'efficacité présentés dans le dossier déposé en 2007, à la dose simple de 1800 g/ha de 2,4-DB. Aucune donnée n'est fournie à double dose.

Orge de printemps : aucune phytotoxicité n'a été observée sur les 4 essais d'efficacité présentés dans le dossier déposé en 2007, à la dose simple de 1800 g/ha de 2,4-DB. Aucune donnée n'est fournie à double dose.

Trèfles blanc et violet et cultures porte-graine : aucune donnée de phytotoxicité n'est fournie sur trèfles blanc et violet et cultures porte-graine mineures. Cependant, en raison de l'appartenance du trèfle à la même famille - les légumineuses - que la luzerne, les risques de phytotoxicité sont considérés comme comparables à ceux de la luzerne.

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

Aucun essai n'a été fourni, ce que le notifiant justifie par l'absence de résidus dans les grains.

Effets secondaires non recherchés

L'absence de données et les quelques arguments fournis peuvent être considérés comme globalement acceptables, au regard de notre connaissance pratique du 2,4-DB.

Résistance

Aucune donnée n'a été fournie. Une mise à jour des données concernant le risque d'apparition de résistance est nécessaire.

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

- A Les propriétés physico-chimiques de la préparation EMBUTONE RL ont été décrites et les méthodes d'analyse sont considérées comme acceptables.

Les risques pour l'opérateur liés à l'utilisation de la préparation pour les usages demandés sont considérés comme acceptables sans protections individuelles. Toutefois, la classification toxicologique de la préparation justifie le port de gants, de vêtements et de lunettes de protection pendant toutes les phases de manipulation du produit EMBUTONE RL.

L'évaluation des risques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation EMBUTONE RL sont acceptables.

Les usages sur orge de printemps sous couvert, cultures porte-graine mineures et prairies sont considérés comme acceptables. En revanche, les usages sur blé dur d'hiver et de printemps, blé tendre d'hiver et de printemps, orge d'hiver, avoine d'hiver et de printemps en raison de l'absence de données concernant le métabolisme du 2,4DB dans le grain et d'essais résidus sur céréales dans la zone sud de l'Europe ne sont pas acceptables.

Concernant la luzerne et les trèfles blanc et violet, aucun essai ne permet de soutenir la demande pour la zone sud de la France, il conviendra de fournir des essais réalisés dans cette zone en post-autorisation.

Les risques pour l'environnement sont acceptables et l'évaluation des concentrations prévisibles dans les eaux souterraines n'a pas montré de risque significatif de contamination au-delà du seuil réglementaire de 0,1 µg/L pour le parent et ses métabolites.

Les risques pour les organismes de l'environnement sont acceptables.

- B** Sur la base d'une utilisation pratique déjà ancienne de l'EMBUTONE RL et des quelques résultats fournis sur la luzerne dans le présent dossier, d'un point de vue de l'évaluation biologique, les usages sur luzerne et trèfles blanc et violet ainsi que sur cultures porte-graine mineures sont acceptables.

Les usages sur céréales et prairies, qui correspondent à des extensions d'usage, ne sont ni étayés par la pratique, ni par des données suffisantes pour permettre une évaluation biologique de ces usages.

Classification de la préparation EMBUTONE RL, phrases de risque et conseils de prudence :

Xn, R22 R38 R41 R43 S26 S36/37/39 S46

N, R51/53 S60 S61

Xn	:	Nocif
N	:	Dangereux pour l'environnement
R22	:	Nocif en cas d'ingestion
R38	:	Irritant pour la peau
R41	:	Risque de lésions oculaires graves
R43	:	Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau
R51/53	:	Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique
S26	:	En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste
S36/37/39	:	Porter un vêtement de protection approprié, des gants et un appareil de protection des yeux / du visage
S46	:	En cas d'ingestion consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette
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

Conditions d'emploi

- Porter des gants, des vêtements et des lunettes de protection pendant toutes les phases de manipulation de la préparation.
- Délai de rentrée dans la zone traitée : 48 h.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Éviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes.]
- SPe3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- Ne pas utiliser en conditions de froid et de sécheresse.
- Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne¹⁸.

¹⁸ Règlement (CE) N° 149/2008 de la Commission du 29 janvier 2008 modifiant le règlement (CE) N° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil pour y ajouter les annexes II, III et IV fixant les limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation EMBUTONE RL, pour l'usage sur la luzerne, les trèfles blanc et violet et les cultures porte-graine mineures. Concernant l'usage sur la luzerne, il conviendra de fournir des essais résidus réalisés dans la zone Sud de l'Europe dans le cadre d'un suivi post-autorisation dans les 18 mois suivant la décision d'autorisation. L'avis de l'Afssa pourra être revu au regard des résultats produits.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **défavorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation EMBUTONE RL, pour tous les autres usages (céréales et prairies).

Par ailleurs, en application de l'article R.253-17 du code rural, l'Afssa recommande que toute décision d'autorisation de mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques soit assortie de l'obligation, pour son détenteur, de fournir annuellement les données chiffrées précises sur les quantités de produit mises sur le marché en France et que ces données, qui fourniraient des éléments utiles à toute évaluation ultérieure de ce produit, soient transmises à l'Afssa.

Pascale BRIAND

Mots-clés : EMBUTONE RL, 2,4-DB, herbicide, culture porte-graine, luzerne, céréales, prairies, SL

Annexe 1

Liste des usages demandés pour la préparation EMBUTONE RL

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
2,4-DB	300 g/L	1800 g sa/ha/an

Usages	Dose d'emploi	Nombre d'application
15105932 Blé dur d'hiver * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15105952 Blé dur de printemps * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15105912 Blé tendre d'hiver * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15105922 Blé tendre de printemps * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15105913 Orge d'hiver * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15105933 Orge de printemps * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15105911 Avoine d'hiver * désherbage	5,7 L/ha (1710 g sa/ha)	1
15105931 Avoine de printemps * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15705901 Prairies permanentes * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
10995900 Cultures porte-graine mineures * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15455902 Trèfle blanc * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15455906 Trèfle violet * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1
15455911 Luzerne * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1

Annexe 2

Liste des usages proposés à l'autorisation pour la préparation EMBUTONE RL

Usages	Dose d'emploi	Nombre d'application	Délai avant récolte (jours)
<u>10995900</u> Cultures porte-graine mineures * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1	-
<u>15455902</u> Trèfle blanc * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1	60
<u>15455906</u> Trèfle violet * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1	60
<u>15455911</u> Luzerne * désherbage	6 L/ha (1800 g sa/ha)	1	60