DIRECTIVE 94/79/CE DE LA COMMISSION

du 21 décembre 1994

portant modification de la directive 91/414/CEE concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques [1], modifiée en dernier lieu par la directive 94/43/CE [2], et notamment son article 18 paragraphe 2,

considérant que les annexes II et III de la directive 91/414/CEE prévoient les conditions à remplir par le demandeur pour introduire respectivement le dossier d'insertion d'une substance active dans l'annexe I et le dossier d'autorisation d'un produit phytopharmaceutique;

considérant qu'il est nécessaire d'indiquer à l'intention des demandeurs, avec le plus de précision possible, dans les annexes II et III, les détails de l'information requise tels que les circonstances, conditions et protocoles techniques en application desquels certaines données doivent être produites; qu'il y a lieu d'introduire ces dispositions dès qu'elles sont disponibles afin de permettre aux demandeurs de les utiliser dans la préparation de leurs dossiers;

considérant qu'il est désormais possible d'être plus précis en ce qui concerne les données requises pour les études toxicologiques et les études de métabolisme relatives à la substance active, visées à l'annexe II partie A section 5;

considérant qu'il est désormais aussi possible d'être plus précis en ce qui concerne les données requises à l'annexe III partie A section 7 pour les études toxicologiques relatives au produit phytopharmaceutique;

considérant que les mesures prévues à la présente directive sont conformes à l'avis du comité phytosanitaire permanent,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

La directive 91/414/CEE est modifiée comme suit.

1) Dans la partie A de l'annexe II, la section intitulée «5. Études de toxicité et de métabolisme sur la substance active» est remplacée par l'annexe I de la présente directive.

2) Dans la partie A de l'annexe III, la section intitulée «7. Études toxicologiques» est remplacée par l'annexe II de la présente directive.

3) Le point 1.2 de l'introduction des annexes II et III est remplacé par le texte suivant: «1.2. le cas échéant, être recueillie conformément à la version la plus récente des lignes directrices, visées ou décrites dans la présente annexe; pour les études commencées avant la mise en vigueur de la modification de la présente annexe, l'information doit être recueillie conformément à des lignes directrices adéquates, validées à l'échelon national ou international, ou, en leur absence, à des lignes directrices acceptées par l'autorité compétente;»

4) Au point 1.3 de l'introduction des annexes II et III, le texte suivant est ajouté: «En particulier lorsqu'il est fait référence dans cette annexe à une méthode CEE qui est la transposition d'une méthode mise au point par une organisation internationale (par exemple, l'OCDE), les États membres peuvent accepter que l'information requise soit recueillie conformément à la version la plus récente de cette méthode si au début des études la méthode CEE n'a pas encore été mise à jour.»

Article 2

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 31 janvier 1996. Ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence à la date de leur publication officielle. La procédure relative à cette référence est adoptée par les États membres.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le 1er février 1995.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 21 décembre 1994.

Par la Commission
René STEICHEN
Membre de la Commission

---

[1] JO n° L 230 du 19. 8. 1991, p. 1.
[2] JO n° L 227 du 1. 9. 1994, p. 31.

ANNEXE I

«5. ÉTUDES TOXICOLOGIQUES ET DE MÉTABOLISME

Introduction

i) Les informations fournies jointes à celles concernant une ou plusieurs préparations contenant la substance active doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour l'homme, découlant de la manipulation et de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant la substance active, et du risque pour l'homme dû aux résidus contenus dans les aliments et dans l'eau. En outre, les informations doivent être suffisantes pour:

— permettre une décision quant à l'inclusion éventuelle de la substance active dans l'annexe I,

— fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute inclusion dans l'annexe I,

— classer la substance active quant au danger,

— fixer une dose journalière acceptable pertinente (DJA) pour l'homme,

— fixer des niveaux acceptables d'exposition de l'opérateur (NAEO),

— fixer les symboles des dangers, les indications relatives aux dangers et les phrases types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'homme, des animaux et de l'environnement à faire figurer sur l'emballage (conteneurs),

— définir les mesures adéquates en soins d'urgence ainsi que les mesures appropriées concernant le diagnostic correct et les traitements thérapeutiques en cas d'empoisonnement chez l'homme

et

— permettre une évaluation concernant la nature et l'ampleur des risques pour l'homme, les animaux (espèces normalement nourries et élevées ou consommées par l'homme) et des risques pour d'autres espèces de vertébrés non ciblés.

ii) Il est nécessaire d'examiner et de relater tous les effets néfastes possibles découverts au cours des études toxicologiques de routine (y compris les effets sur les organes et certains systèmes déterminés, tels que l'immunotoxicité et la neurotoxicité) et d'entreprendre et de relater les études supplémentaires qui peuvent être nécessaires pour analyser le mécanisme probable en cause, de fixer des NOAEL (niveaux sans effet néfaste observable), et d'estimer l'importance de ces effets. Toutes les données biologiques et informations disponibles pertinentes pour l'évaluation du profil toxicologique de la substance testée doivent être relatées.

iii) Compte tenu de l'influence que peuvent avoir les impuretés sur le comportement toxicologique, il est essentiel que pour toute étude proposée, soit fournie une description détaillée (spécification) du matériel utilisé, mentionné à la section 1 point 11. Les essais doivent être effectués avec la substance active de ladite spécification, qui sera utilisée pour la fabrication des préparations à autoriser, sauf si une substance marquée radioactivement est exigée ou autorisée.

iv) Si des études sont effectuées avec une substance active produite dans le laboratoire ou dans un système de production d'usine pilote, les études doivent être répétées avec la substance active telle qu'elle est fabriquée, sauf s'il peut être prouvé que la substance d'essai utilisée est fondamentalement la même, aux fins d'essai et d'évaluation de la toxicité. En cas d'incertitude, des études appropriées permettant de faire la liaison doivent être présentées pour permettre d'arrêter une décision quant à l'éventuelle nécessité de répéter les études.

v) Dans le cas d'études dans lesquelles le dosage s'étend sur une période, le dosage doit être fait de préférence avec un seul lot de substance active, si la stabilité le permet.

vi) Pour toutes les études la dose réelle employée, exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel, ainsi que dans d'autres unités appropriées, doit être relatée. Si la dose est intégrée dans l'alimentation, le composé à tester doit être distribué uniformément dans la ration.

vii) Si, par suite du métabolisme ou d'autres processus se produisant dans ou sur les végétaux traités, ou par suite de la transformation de produits traités, le résidu final (auquel les consommateurs ou des travailleurs visés à l'annexe III point 7.2.3 sont exposés) contient une substance qui n'est pas la substance active proprement dite et qui n'est pas identifiée comme un métabolite chez les mammifères, il est nécessaire d'effectuer des études de toxicité sur ces composants du résidu final sauf s'il peut être démontré que l'exposition du consommateur ou du travailleur à ces substances ne présente pas un risque important pour la santé. Des études de toxicocinétique et de métabolisme se rapportant aux métabolites et aux produits cataboliques ne doivent être effectuées que si la toxicité du métabolite ne peut pas être déduite des résultats disponibles se rapportant à la substance active.

viii) Le mode d'administration de la substance d'essai dépend des principaux types d'exposition. Si l'exposition est essentiellement une exposition à la phase gazeuse, il peut être préférable de réaliser des études par voie inhalatoire au lieu d'études par voie orale.

5.1. Études de l'absorption, de la distribution, de l'excrétion et du métabolisme chez les mammifères

Il est possible que les seules données requises à cet effet soient des données très limitées, décrites ci-dessous, et portant sur une seule espèce d'essai (normalement le rat). Ces données peuvent fournir des informations utiles pour la conception et l'interprétation des essais de toxicité ultérieurs. Cependant, il convient de se rappeler que les informations relatives aux différences entre les espèces peuvent être déterminantes pour l'extrapolation à l'homme des données relatives à l'animal, et les informations sur la pénétration cutanée, l'absorption, la distribution, l'excrétion et le métabolisme devraient être utiles pour l'évaluation du risque pour l'opérateur. Il est impossible de préciser les exigences détaillées concernant les informations dans tous les domaines étant donné que les exigences précises dépendent des résultats obtenus pour chaque substance d'essai particulière.

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre:

— une évaluation du taux et de l'importance de l'absorption,

— une évaluation de la distribution dans les tissus et du taux ainsi que de l'importance de l'excrétion de la substance à tester et des métabolites importants,

— l'identification des métabolites et du schéma métabolique.

Il convient aussi de rechércher l'effet de la dose sur ces paramètres et de déterminer si les résultats sont différents après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Une étude toxicocinétique à dose unique sur des rats (voie d'administration orale) pour au moins deux concentrations ainsi qu'une étude toxicocinétique à doses répétées, à une seule concentration, sur des rats (voie d'administration orale) doivent être réalisées et relatées. Il peut être nécessaire, dans certains cas, de procéder à des études complémentaires sur une autre espèce (par exemple la chèvre ou le poulet).

Ligne directrice pour l'essai

Directive 87/302/CEE de la Commission, du 18 novembre 1987, portant neuvième adaptation au progrès technique de la 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 [1], partie B, Toxicocinétique.

5.2. Toxicité aiguë

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets d'une exposition unique à la substance active et en particulier d'établir ou d'indiquer:

— la toxicité de la substance active,

— l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations macro-pathologiques à l'inspection *post mortem*,

— si possible, le mode d'action toxique

et

— le danger relatif lié à diverses voies d'exposition.

Si l'accent doit être mis sur l'estimation des degrés de toxicité en cause, les informations obtenues doivent aussi permettre de classifier la substance active conformément à la directive 67/548/CEE du Conseil. Les informations obtenues grâce à un essai de toxicité aiguë revêtent une importance particulière pour l'évaluation des dangers potentiels en cas d'accident.

5.2.1. *Toxicité orale*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

La toxicité orale aiguë de la substance active doit toujours être relatée.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à l'annexe de la directive 92/69/CEE de la Commission, du 31 juillet 1992, portant dix-septième adaptation au progrès technique de la 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 [2], méthode B1 ou B1 *bis*.

[1] JO n° L 133 du 30. 5. 1988, p. 1.
[2] JO n° L 383 A du 29. 12. 1992, p. 1.

5.2.2. *Toxicité dermale*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

La toxicité dermale aiguë de la substance active doit toujours être relatée.

Ligne directrice pour l'essai

Les effets locaux et systémiques doivent être analysés. L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B3.

5.2.3. *Toxicité inhalatoire*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

La toxicité par inhalation de la substance active doit être relatée si cette dernière:

— est un gaz, notamment liquéfié,

— doit être utilisée comme fumigant,

— doit être incorporée dans une préparation fumigène, un aérosol ou produisant de la vapeur,

— doit être utilisée à l'aide d'un équipement de nébulisation,

— a une pression de vapeur $> 1 \times 10^{-2}$ Pa et doit être incorporée dans des préparations à utiliser dans des ecpaces clos tels que des magasins ou des serres,

— doit être incorporée dans des préparations poudreuses contenant une proportion significative de particules d'un diamètre < 50 μm ($> 1\%$ sur la base du poids)

ou

— doit être incorporée dans des préparations à appliquer selon un procédé produisant une proportion significative de particules ou de gouttelettes d'un diamètre < 50 μm ($> 1\%$ sur la base du poids).

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B2.

5.2.4. *Irritation de la peau*

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour la peau de la substance active, y compris la réversibilité éventuelle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Le pouvoir irritant pour la peau de la substance active doit être déterminé sauf si, comme il est indiqué dans la ligne directrice pour l'essai, il est probable que des effets graves sur la peau peuvent se produire ou que ces effets peuvent être exclus.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai relatif à l'irritation aiguë de la peau doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B4.

5.2.5. *Irritation des yeux*

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour les yeux de la substance active, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

L'essai relatif à l'irritation pour les yeux doit être effectué sauf si, come il est indiqué dans la ligne directrice pour l'essai, il est probable que des effets graves sur les yeux peuvent se produire.

Ligne directrice pour l'essai

L'irritation aiguë des yeux doit être déterminée conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B5.

5.2.6. *Sensibilisation de la peau*

But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de la capacité de la substance active de provoquer des réactions de sensibilisation de la peau.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

L'essai doit être réalisé en toute circonstance sauf si la substance est un sensibilisant connu.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être réalisé conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B6.

5.3. **Toxicité à court terme**

Les études de toxicité à court terme doivent être conçues pour fournir des informations sur la quantité de substance active pouvant être tolérée sans provoquer d'effets toxiques dans les conditions de l'étude. De telles études fournissent des données utiles sur les risques encourus par des personnes manipulant et utilisant des préparations contenant la substance active. En particulier, les études à court terme donnent un aperçu déterminant des effets cumulés possibles de la substance active et des risques encourus par les travailleurs exposés de façon intensive. En outre, les études à court terme donnent des informations utiles pour la conception des études de toxicité chronique.

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets découlant d'une exposition répétée à la substance active, et en outre d'établir ou d'indiquer notamment:

— la relation entre la dose et les effets néfastes;

— la toxicité de la substance active, y compris, si possible, le NOAEL,

— les organes cibles, si pertinent,

— l'évolution au cours du temps et les caractéristiques de l'empoisonnement avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations macro-pathologiques à l'inspection *post mortem*,

— les effets toxiques particuliers et les changements pathologiques produits,

— le cas échéant, la persistance et la réversibilité de certains effets toxiques obvservés, à la suite d'une interruption d'administration,

— si possible, le mode d'action toxique

et

— le danger relatif lié à diverses voies d'exposition.

5.3.1. *Étude de 28 jours par voie orale*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Bien qu'il ne soit pas obligatoire d'effectuer des études à court terme de 28 jours, celles-ci peuvent être utiles à titre d'essais d'orientation. S'ils sont effectués, il convient de les relater, étant donné que leurs résultats pourraient avoir une valeur particulière pour l'identification des réactions d'adaptation qui peuvent être masquées dans des études de toxicité chronique.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B7.

5.3.2. *Étude de 90 jours par voie orale*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

La toxicité orale à court terme (90 jours) de la substance active pour le rat et le chien doit être relatée en toute circonstance. S'il s'avère que le chien est beaucoup plus sensible, et si les données obtenues peuvent présenter un intérêt en vue de l'extrapolation des résultats obtenus à l'homme, une étude de toxicité de 12 mois sur les chiens doit être effectuée et relatée.

Lignes directrices pour l'essai

Directive 87/302/CEE, partie B, essai de toxicité orale sub-chronique.

5.3.3. *Autres voies*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Des études supplémentaires sur la toxicité par voie cutanée peuvent être utiles pour l'évaluation de l'exposition de l'opérateur.

Pour les substances volatiles (pression de vapeur $> 10^{-2}$ pascal), un jugement d'expert sera requis afin de décider si les études à court terme doivent être réalisées par voie orale ou inhalatoire.

Lignes directrices pour l'essai

— Étude de toxicité dermique de 28 jours:

directive 92/69/CEE, méthode B9.

— Étude de toxicité dermique de 90 jours:

directive 87/302/CEE, partie B, étude de toxicité dermique subchronique.

— Étude de toxicité de 28 jours par inhalation:

directive 92/69/CEE, méthode B8.

— Étude de toxicité de 90 jours par inhalation:

directive 87/302/CEE, partie B, étude de toxicité subchronique par inhalation.

5.4. **Essais de génotoxicité**

But de l'essai

Ces études présentent un intérêt pour:

— la prédiction du pouvoir génotoxique,

— l'identification précoce des cancérogènes génotoxiques,

— l'explication du mécanisme d'action de certains cancérogènes.

Pour éviter toute réponse qui serait le résultat d'artefacts du système d'essai, il faut éviter d'utiliser des doses excessivement toxiques dans les essais de mutagénèse *in vitro* ou *in vivo*. Cette procédure doit être considérée comme une orientation générale. Il importe d'adopter une attitude souple, les autres tests à réaliser devant être fonction de l'interprétation des résultats à chaque étape.

5.4.1. *Études* in vitro

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Des essais de mutagénèse *in vitro* (essai bactérien relatif à la mutation génique, essai de clastogénicité dans des cellules de mammifères et essai de mutation génique dans des cellules de mammifères) doivent toujours être réalisés.

Lignes directrices pour les essais

Des exemples d'essais acceptables sont notamment les suivants:

— directive 92/69/CEE, méthode B14 — Essai de mutation reverse sur *Salmonella typhimurium,*

— directive 92/69/CEE, méthode B10 — Essai de cytogénétique *in vitro* sur mammifère,

— directive 87/302/CEE, partie B, cellules de mammifère *in vitro,* essai de mutation génique.

5.4.2. *Études* in vivo *sur cellules somatiques*

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Si tous les résultats des études *in vitro* sont négatifs, d'autres tests devront être réalisés en tenant compte d'autres informations pertinentes disponibles (y compris des données toxicocinétiques, toxicodynamiques, physicochimiques et données sur des substances analogues). Ces études pourraient être une étude *in vivo* ou une étude *in vitro* avec un système métabolique différent de celui ou ceux utilisés auparavant.

Si l'essai cytogénétique *in vitro* est positif, il faut effectuer un essai *in vivo* sur des cellules somatiques (analyse de métaphases des cellules de la moelle osseuse de rongeur ou essai du micronoyau chez les rongeurs).

Si l'un ou l'autre des essais de mutation génique *in vitro* est positif, il faut effectuer un essai *in vivo* afin d'analyser la synthèse non programmée d'ADN ou un «spot test» chez la souris.

Lignes directrices pour les essais

Des exemples de lignes directrices acceptables pour les essais sont les suivants:

— directive 92/69/CEE, méthode B12 — Test du micronoyau,

— directive 87/302/CEE, partie B, «spot test» chez la souris,

— directive 92/69/CEE, méthode B11 — Essai de cytogénétique *in vivo* sur la moelle osseuse de mammifère — Analyse chromosomique.

5.4.3. *Études* in vivo *sur cellules germinales*

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Si l'un quelconque des résultats des essais effectués *in vitro* sur cellules somatiques est positif, la réalisation d'un essai *in vivo* permettant de déterminer les effets sur les cellules germinales peut être justifiée. La nécessité d'effectuer ces essais doit être examinée au cas par cas compte tenu des informations concernant la toxicocinétique, l'utilisation et l'exposition probable. Des essais appropriés devront permettre d'examiner l'interaction avec l'ADN (tels que l'essai de létalité dominante) de déterminer la possibilité de développer d'effets héréditaires et si possible de les estimer quantitativement. Il est reconnu que, étant donné leur complexité, l'utilisation d'études quantitatives supposerait une justification solidement fondée.

5.5. **Toxicité à long terme et cancérogénèse**

Buts de l'essai

Les études à long terme effectuées et relatées, prises en compte avec d'autres données et informations importantes concernant la substance active, doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets, résultant d'expositions répétées à la substance active et être suffisantes notamment pour:

— identifier les effets néfastes résultant de l'exposition à la substance active,

— identifier les organes cibles, si pertinent,

— établir la relation dose-réponse,

— identifier les changements dans les signes et les manifestations de toxicité observés

et

— fixer le NOAEL.

De même, les études de cancérogénèse considérées avec d'autres données et informations pertinentes sur la substance active doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer les dangers pour l'homme ayant subi des epxositions répétées à la substance active, et en particulier doivent être suffisantes:

— pour identifier les effets cancérogènes résultant de l'exposition à la substance active,

— déterminer les espèces et la spécificité organique des tumeurs induites,

— établir la relation dose-réponse

et

— pour les cancérogènes non génotoxiques, identifier la dose maximale sans effet néfaste (dose seuil).

Situations dans lesquelles l'essai est requis

La toxicité à long terme et la cancérogénèse de toute substance active doivent être déterminées. Si, dans des situations exceptionnelles, il est déclaré que de tels essais ne sont pas nécessaires, ces déclarations doivent être pleinement justifiées, par exemple, lorsque des données toxicocinétiques prouvent que l'absorption de la substance active ne se fait pas dans le tractus digestif, par la peau ou le système respiratoire.

Conditions d'essai

Une étude de toxicité à long terme et une étude de cancérogénèse par voie orale (deux ans) relative à la substance active doivent être effectuées sur le rat; ces études peuvent être combinées.

Une étude de cancérogénèse de la substance active doit aussi être effectuée sur la souris.

Si un mécanisme de cancérogénèse non génotoxique est supposé, un dossier bien argumenté, étayé de données expérimentales pertinentes, y compris celles nécessaires pour expliquer les mécanismes éventuellement en cause, doit être fourni.

Si les points de référence types pour les réactions au traitement sont des données provenant de contrôles simultanés, des données de contrôles historiques peuvent être utiles dans l'interprétation de certaines études de cancérogénèse. Si elles sont présentées, les données de contrôle historiques devraient concerner la même espèce et la même souche d'animaux maintenus dans des conditions similaires, et provenir d'études faites à la même époque. Les informations sur les données de contrôle historiques fournies doivent comprendre:

— l'identification de l'espèce et de la souche, le nom du fournisseur et l'identification de la colonie spécifique si le fournisseur est implanté dans plusieurs sites géographiques,

— le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée,

— la description des conditions générales dans lesquelles les animaux ont été maintenus, y compris le type ou la marque de la ration alimentaire et, si possible, les quantités consommées,

— l'âge approximatif, exprimé en jours, des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort,

— la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (par exemple, maladies, infections),

— le nom du laboratoire et des experts scientifiques chargés de la réalisation de l'étude et de la collecte et de l'interprétation des données pathologiques relatives à l'étude

et

— une déclaration relative à la nature des tumeurs qui peuvent avoir été combinées pour produire une quelconque des données d'incidence.

Les doses expérimentées, y compris la dose la plus élevée, doivent être sélectionnées sur la base des résultats d'essais à court terme et, si elles sont disponibles, à la date de programmation des études considérées sur base des données de métabolisme et de la toxicocinétique. La dose la plus élevée appliquée dans l'étude de la cancérogénicité devrait produire des signes de toxicité minimale, telle qu'une légère atténuation du gain de poids corporel (moins de 10 %), sans provoquer de nécrose

tissulaire ou de saturation métabolique ni d'altération substantielle de la durée de vie normale due à des effets autres que des tumeurs. Si l'étude de toxicité à long terme est effectuée séparément, la dose la plus élevée devrait produire des signes évidents de toxicité sans provoquer une létalité excessive. Des doses plus élevées, produisant une toxicité excessive, ne sont pas considérées comme pertinentes pour les évaluations à effectuer.

Dans la collecte des données et la compilation des rapports, l'incidence des tumeurs bénignes et celle des tumeurs malignes ne doivent pas être combinées, sauf s'il existe une preuve évidente que les tumeurs bénignes se transforment en tumeurs malignes avec le temps. De même, des tumeurs dissemblables, non associées, bénignes ou malignes, apparaissant dans le même organe, ne doivent pas être combinées pour l'établissement des rapports. Pour prévenir toute confusion, une terminologie telle que celle mise au point par l'American Society of Toxicologic Pathologists [1] ou le Hannover Tumour Registry (RENI) devrait être utilisée dans la nomenclature et l'établissement des rapports concernant les tumeurs. Le système utilisé doit être identifié.

Il est d'une importance capitale que le matériel biologique retenu pour l'examen histopathologique comprenne du matériel sélectionné pour donner d'autres informations sur les lésions constatées au cours de l'examen macropathologique. Si elles conviennent pour élucider le mécanisme d'action et si elles sont disponibles, des techniques histologiques spécifiques (coloration), des techniques histochimiques et des examens au microscope électronique doivent être effectués et relatés.

Ligne directrice pour le test

Les études doivent être effectuées conformément à la directive 87/302/CEE partie B, étude de la toxicité chronique, étude de la cancérogénèse ou étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse.

5.6. **Test de reproduction**

Les effets néfastes pour la reproduction sont de deux types:

— troubles de la fertilité mâle ou femelle

et

— effets sur le développement normal de la descendance (toxicité du développement).

Les effets possibles sur les aspects physiologiques de la reproduction tant chez les mâles que chez les femelles, ainsi que les effets éventuels sur le développement prénatal et postnatal doivent être recherchés et relatés. Si, dans des situations exceptionnelles, ces essais sont déclarés superflus, cette affirmation doit être entièrement justifiée.

Si les points de référence types pour les réponses au traitement sont des données provenant de contrôles simultanés, des données de contrôles historiques peuvent être utiles dans l'interprétation de certaines études de reproduction particulières. Si elles sont présentées, les données de contrôle historiques devraient concerner la même espèce et la même souche d'animaux, maintenus dans des conditions similaires et devraient provenir d'études faites à la même époque. Les informations concernant les données de contrôle historiques doivent comporter:

— l'identification de l'espèce et de la souche, le nom du fournisseur et l'identification de la colonie spécifique si le fournisseur est implanté dans plusieurs sites géographiques,

— le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée,

— la description des conditions générales dans lesquelles les animaux ont été maintenus, y compris le type ou la marque de la ration alimentaire et, si possible, les quantités consommées,

— l'âge approximatif, exprimé en jours, des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort,

— la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (par exemple, maladies, infections)

et

— le nom du laboratoire et des experts scientifiques chargés de la réalisation de l'étude et de la collecte et de l'interprétation des données toxicologiques relatives à l'étude.

5.6.1. *Études sur plusieurs générations*

But de l'essai

Les études relatées, considérées avec d'autres données et informations importantes sur la substance active, doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets pour la reproduction découlant d'une exposition répétée à la substance active et doivent notamment être suffisantes pour:

[1] *Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology.*

— identifier les effets directs et indirects sur la reproduction d'une exposition à la substance active,

— identifier le taux d'accroissement des effets toxiques globaux (constatés lors des essais de toxicité chronique et à court terme),

— fixer la relation dose-réponse,

— identifier les changements dans les signes et manifestations de toxicité observés

et

— fixer le NOAEL.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Une étude de reproduction sur deux générations chez les rats doit toujours être relatée.

Ligne directrice pour l'essai

Les essais doivent être effectués conformément à la directive 87/302/CEE, partie B, test de reproduction sur deux générations. En outre les poids des organes de reproduction doit être relaté.

Études supplémentaires

Pour obtenir une meilleure interprétation des effets sur la reproduction et dans la mesure où cette information n'est pas encore disponible, il pourrait être utile de procéder à des études supplémentaires afin de relater les informations sur les points suivants:

— études séparées pour les mâles et les femelles,

— études en trois étapes («segment»),

— test de létalité dominante pour la fertilité mâle,

— accouplements croisés de mâles traités avec des femelles non traitées et vice-versa,

— effet sur la spermatogénèse,

— effets sur l'ovogenèse,

— motilité, mobilité et morphologie des spermatozoïdes

et

— étude de l'activité hormonale.

5.6.2. *Études de développement*

But des essais

Les études relatées considérées en même temps que d'autres données et informations pertinentes sur la substance active doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer les effets sur le développement de l'embryon et du fœtus, à la suite d'expositions répétées à la substance active et doivent notamment être suffisantes pour:

— identifier les effets directs et indirects sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition à la substance active,

— identifier toute toxicité chez la mère,

— établir la relation entre les réponses observées et la dose tant chez la femelle que dans sa descendance,

— identifier les changements de signes et de manifestations de toxicité observés

et

— fixer le NOAEL.

Par ailleurs, les essais donneront des informations supplémentaires sur toute aggravation des effets toxiques globaux chez les animaux gravides.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Les essais doivent toujours être effectués.

Conditions d'essai

La toxicité pour le développement doit être déterminée chez le rat et chez le lapin après une exposition par voie orale. Noter séparément les malformations et les altérations. Un glossaire terminologique et les principes de diagnostic doivent être donnés dans le rapport pour toutes les malformations et altérations.

Ligne directrice pour les essais

Les essais doivent être effectués conformément à la directive 87/302/CEE, partie B, étude de tératogénicité.

5.7. **Études de neurotoxicité retardée**

But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour examiner si la substance active pourrait provoquer une neurotoxicité différée après exposition aiguë.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Ces études doivent être effectuées pour les substances de structure analogue ou apparentée à la structure de celles susceptibles d'induire une neurotoxicité retardée comme les organophosphates.

Ligne directrice pour les essais

Les essais doivent être effectués conformément à la ligne directrice 418 de l'OCDE.

5.8. **Autres études toxicologiques**

5.8.1. *Études de toxicité des métabolites visés au point vii) de l'introduction*

Les études complémentaires concernant des substances autres que la substance active ne sont pas requises de façon routinière.

Les décisions relatives à la nécessité d'effectuer des études complémentaires doivent être prises cas par cas.

5.8.2. *Études complémentaires sur la substance active*

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer des études complémentaires pour clarifier certains effets observés. Ces études pourraient comprendre:

— des études sur l'absorption, la distribution, l'excrétion et le métabolisme,

— des études sur le potentiel neurotoxique,

— des études sur le potentiel immunotoxicologique,

— des études par d'autres voies d'administration.

Les décisions relatives à la nécessité d'effectuer des études complémentaires doivent être prises cas par cas, compte tenu des résultats des études toxicologiques et de métabolisme existants et des types d'exposition les plus importants.

Les études requises peuvent être conçues sur une base individuelle, compte tenu des paramètres spécifiques à examiner et des objectifs à atteindre.

5.9. **Données médicales**

Si elles sont disponibles, et sans préjudice des dispositions de l'article 5 de la directive 80/1107/CEE du Conseil, du 27 novembre 1980, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail [1], les données et informations pratiques importantes pour la reconnaissance des symptômes d'empoisonnement et sur l'efficacité des premiers soins et mesures thérapeutiques doivent être présentées. Des références plus spécifiques concernant l'étude sur animaux de la pharmacologie relative aux antidotes ou à la sécurité doivent être fournies. S'il y a lieu, l'efficacité d'antidotes potentiels à l'empoisonnement doit être étudiée et relatée.

Les données et informations importantes pour les effets de l'exposition de l'homme, si elles sont disponibles et ont la qualité nécessaire, ont une valeur particulière parce que confirmant le bien-fondé des extrapolations faites et des conclusions relatives aux organes cibles, aux relations doses-réponses et à la réversibilité des effets toxiques. De telles données peuvent être obtenues après une exposition accidentelle ou professionnelle.

5.9.1. *Surveillance médicale du personnel de l'usine de production*

Des rapports relatifs aux programmes de surveillance de la santé du personnel, étayés d'informations détaillées sur la conception du programme, l'exposition à la substance active et l'exposition à d'autres produits chimiques, doivent être présentés. De tels rapports doivent, si possible, comprendre des données pertinentes du point de vue mécanisme d'action de la substance active. Ces rapports doivent éventuellement comporter si elles sont disponibles des données relatives aux personnes exposées dans les usines de production ou après application de la substance active (par exemple dans des essais d'efficacité).

Les informations disponibles sur la sensibilisation, y compris la réponse allergique des travailleurs et autres personnes exposées à la substance active doivent être fournies et comporter, le cas échéant, des informations relatives à toute incidence d'hypersensibilité. Les informations fournies doivent comporter des détails sur la fréquence, le niveau et la durée de l'exposition, les symptômes observés et autres informations cliniques pertinentes.

[1] JO n° L 337 du 3. 12. 1980, p. 8.

5.9.2. *Observation directe, par exemple cas clinique et cas d'empoisonnement*

Les rapports disponibles provenant de sources bibliographiques publiques, concernant des cas cliniques et des cas d'empoisonnement doivent, s'ils sont empruntés à des revues autorisées ou à des rapports officiels, être présentés avec les rapports de toutes les études de suivi entreprises. Ces rapports doivent comporter des descriptions exhaustives de la nature, du degré et de la durée de l'exposition ainsi que les symptômes cliniques observés, les dispositions relatives aux premiers soins et mesures thérapeutiques appliqués ainsi que les données mesurées et les observations faites. Un résumé ou des informations succinctes sont sans intérêt.

Si elle est étayée de précisions suffisantes, une telle documentation peut présenter une valeur particulière pour confirmer la validité des extrapolations à l'homme à partir de données relatives à l'animal et pour identifier des effets néfastes imprévus particuliers à l'homme.

5.9.3. *Observations sur l'exposition de la population en général et, le cas échéant, études épidémiologiques*

Lorsqu'elles existent et qu'elles sont étayées par des données sur les degrés et la durée d'exposition, et réalisées conformément à des normes [1] reconnues, des études épidémiologiques présentent un intérêt particulier et doivent être soumises.

5.9.4. *Diagnostic de l'empoisonnement (détermination de la substance active, de métabolites), signes spécifiques d'empoisonnement, tests cliniques*

Une description détaillée des signes et symptômes cliniques d'empoisonnement, y compris les signes et symptômes précoces ainsi que les détails complets des tests cliniques utiles pour des fins diagnostiques doit, le cas échéant, être fournie et comporter des informations détaillées sur l'évolution au cours du temps concernant l'ingestion, l'exposition cutanée ou l'inhalation de diverses quantités de la substance active.

5.9.5. *Traitement proposé: premiers soins, antidotes, traitement médical*

Les premiers soins à appliquer en cas d'empoisonnement (réel ou supposé) et en cas de contamination des yeux doivent être prévus.

Les traitements thérapeutiques à appliquer en cas d'empoisonnement ou de contamination des yeux, y compris, éventuellement, l'utilisation d'antidote, doivent faire l'objet d'une description détaillée. Les informations fondées sur l'expérience pratique, éventuellement disponible, et, dans d'autres cas, sur des considérations théoriques, telles que l'efficacité de traitements thérapeutiques de remplacement, doivent être fournies le cas échéant. Les contre-indications liées à certains traitements, particulièrement ceux touchant les "problèmes médicaux généraux" et les conditions doivent être décrites.

5.9.6. *Effets prévisibles d'un empoisonnement*

S'ils sont connus, les effets prévisibles d'un empoisonnement et la durée de ceux-ci doivent être décrits et comprendre:

— l'impact du type, du niveau et de la durée de l'exposition ou de l'ingestion

et

— les laps de temps variables entre l'exposition ou l'ingestion et le commencement du traitement.

5.10. **Résumé de la toxicologie chez les mammifères et évaluation globale**

Un résumé de toutes les données et informations fournies en application des points 5.1 à 5.10, doit être présenté et doit comporter une évaluation détaillée et critique des dites données sur la base de critères et de lignes directrices pertinentes concernant l'évaluation et la prise de décision, compte tenu particulièrement des risques potentiels ou effectifs pour l'homme et les animaux ainsi que de l'ampleur, de la qualité et de la fiabilité de la base de données.

Le cas échéant, compte tenu du profil analytique des lots de la substance active (point 1.11) et de toutes études complémentaires effectuées [point 5 iv)], la pertinence des données proposées pour l'évaluation du profil toxicologique de la substance fabriquée doit être étayée.

À partir d'une évaluation de la base de données ainsi que des critères et lignes directrices pertinents pour la décision, des justifications doivent être données pour les NOAEL proposés pour chaque étude pertinente.

Sur la base de ces données des propositions fondées scientifiquement, relatives à la fixation d'une DJA, d'un NAEO (de NAEO) concernant la substance active, doivent être présentés.»

---

[1] *Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, as part of the Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC), Pilot Project, 1991.*

ANNEXE II

«7. ÉTUDES DE TOXICITÉ

Pour une bonne évaluation de la toxicité des préparations, des informations suffisantes sur la toxicité aiguë, l'irritation et la sensibilisation causées par la substance active doivent être disponibles. Si possible, des informations supplémentaires sur le mode d'action toxique, le profil toxicologique et tout autre aspect toxicologique connu de la substance active doivent être présentées.

Compte tenu de l'influence que les impuretés et d'autres composants peuvent exercer sur le comportement toxicologique, il est essentiel que pour toute étude proposée, une description détaillée (spécification) du matériel utilisé soit fournie. Des tests doivent être effectués avec le produit phytopharmaceutique à autoriser.

7.1. **Toxicité aiguë**

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets d'une exposition unique au produit phytopharmaceutique, et en particulier pour déterminer ou indiquer:

— la toxicité du produit phytopharmaceutique,

— la toxicité du produit phytopharmaceutique par rapport à la substance active,

— l'évolution au cours du temps et les caractéristiques de l'effet avec des détails complets sur les modifications comportementales et les résultats macropathologiques éventuels d'un examen *post mortem,*

— si possible, le mécanisme d'action toxique

et

— le danger relatif lié aux diverses voies d'exposition.

Si l'accent doit être placé sur l'estimation des niveaux de toxicité considérés, les informations obtenues doivent aussi permettre de classer le produit phytopharmaceutique selon la directive 78/631/CEE. Les informations obtenues grâce aux essais de toxicité aiguë ont une valeur particulière pour l'évaluation des dangers que risquent de présenter des cas accidentels.

7.1.1. *Orale*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Un essai de toxicité aiguë par voie orale doit toujours être effectué sauf si le demandeur peut justifier, à la satisfaction de l'autorité compétente, que l'article 3 paragraphe 2 de la directive 78/631/CEE peut être invoqué.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B1 ou B1 *bis*.

7.1.2. *Dermale*

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Un essai de toxicité aiguë par voie dermale doit toujours être effectué sauf si le demandeur peut justifier, à la satisfaction de l'autorité compétente, que l'article 3 paragraphe 2 de la directive 78/631/CEE peut être invoqué.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B3.

7.1.3. *Inhalatoire*

But de l'essai

L'essai doit déterminer la toxicité par inhalation, pour les rats, d'un produit phytopharmaceutique ou de la fumée qu'il dégage.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

L'essai doit être effectué lorsque le produit phytopharmaceutique:

— est un gaz, notamment liquéfié,

— est une préparation fumigène ou un fumigant,

— est utilisé à l'aide d'un équipement de nébulisation,

— est une préparation produisant de la vapeur,

— est un aérosol,

— est une poudre contenant une proportion significative de particules d'un diamètre $< 50\ \mu m$ ($> 1\ \%$ sur la base du poids),

— est appliqué par aéronef dans le cas où l'exposition par inhalation est pertinente,

— lorsque le produit phytopharmaceutique contient une substance active dont la pression de vapeur $> 1 \times 10^{-2}$ Pa et doit être utilisé dans des espaces clos tels que des magasins ou des serres,

— doit être appliqué selon un procédé produisant une proportion significative de particules ou gouttelettes d'un diamètre $< 50\ \mu m$ ($> 1\ \%$ sur la base du poids).

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B2.

7.1.4. *Irritation de la peau*

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour la peau du produit phytosanitaire, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Le pouvoir d'irritation pour la peau du produit phytopharmaceutique doit être déterminé sauf si, comme il est indiqué dans la ligne directrice pour l'essai, il est probable que des effets graves sur la peau peuvent se produire ou que ces effets peuvent être exclus.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B4.

7.1.5. *Irritation des yeux*

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour les yeux du produit phytopharmaceutique, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Les essais d'irritation des yeux doivent être effectués sauf s'il est probable, conformément à la ligne directrice pour l'essai, que les essais peuvent être gravement nocifs pour les yeux.

Ligne directrice pour l'essai

L'irritation des yeux doit être déterminée conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B5.

7.1.6. *Sensibilisation de la peau*

But de l'essai

L'essai fournira des informations suffisantes pour évaluer le pouvoir du produit phytopharmaceutique de provoquer des réactions de sensibilisation de la peau.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les essais doivent toujours être effectués sauf si la (les) substance(s) active(s) ou les coformulants sont reconnus pour avoir un pouvoir de sensibilisation.

Ligne directrice pour les tests

Les tests doivent être effectués conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B6.

7.1.7. *Études complémentaires pour des combinaisons de produits phytopharmaceutiques*

But de l'essai

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer les études visées aux points 7.1.1 à 7.1.6 pour une combinaison de produits phytopharmaceutiques, lorsque l'étiquette du produit comporte des indications d'utilisation du produit phytopharmaceutique avec d'autres produits phytopharmaceutiques et/ou avec des adjuvants mélangés dans le réservoir de l'appareil de pulvérisation. Les décisions relatives à la nécessité d'études complémentaires doivent être prises cas par cas compte tenu des résultats des études de toxicité aiguë relatives aux différents produits phytopharmaceutiques, de la possibilité d'exposition à la combinaison de produits en cause et des informations disponibles ou de l'expérience pratique concernant les produits en cause ou des produits similaires.

7.2. **Données relatives à l'exposition**

7.2.1. *Exposition de l'opérateur*

Les risques des produits phytopharmaceutiques pour les utilisateurs dépendent des propriétés physiques, chimiques et toxicologiques du produit phytopharmaceutique ainsi que du type de produit (non dilué/dilué) et de la voie, du degré et de la durée d'exposition. Des informations et des données suffisantes doivent être produites et relatées pour permettre une évaluation de l'intensité d'exposition à la (aux) substance(s) active(s) et/ou aux composés toxicologiquement importants du produit phytopharmaceutique susceptible de se produire dans les conditions d'utilisation proposées. Elles doivent aussi fournir une base de sélection des mesures de protection appropriées, y compris l'équipement de protection individuelle à utiliser par les opérateurs et à indiquer sur l'étiquette.

7.2.1.1. *Estimation de l'exposition de l'opérateur*

But de l'estimation

Une estimation doit être faite grâce à l'utilisation d'un modèle de calcul approprié, s'il existe, devant permettre une évaluation de l'exposition à laquelle l'opérateur sera probablement soumis dans les conditions d'utilisation proposées.

Situations dans lesquelles l'estimation est requise

Une estimation de l'exposition de l'opérateur doit toujours être effectuée.

Conditions d'estimation

Une estimation doit être faite pour toute méthode d'application et tout type d'équipement d'application proposés pour le produit phytopharmaceutique compte tenu des exigences résultant de l'application des dispositions prévues par la directive 78/631/CEE en matière de classement et d'étiquetage pour la manipulation du produit éventuellement dilué ainsi que des différents types et tailles de récipients à utiliser, des opérations de mélange et de chargement, de l'application du produit phytopharmaceutique, des conditions climatiques et du nettoyage et de l'entretien habituel de l'équipement d'application.

Tout d'abord, une estimation doit être faite dans l'hypothèse où l'opérateur n'utilise aucun équipement de protection individuelle.

Le cas échéant, une seconde estimation doit être faite dans l'hypothèse où l'opérateur utilise un équipement de protection efficace et disponible sur le marché. Si les mesures de protection sont spécifiées sur l'étiquette, l'estimation en tiendra compte.

7.2.1.2. *Mesure de l'exposition de l'opérateur*

But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'exposition que l'opérateur est susceptible de subir dans les conditions d'utilisation proposées.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Les données effectives d'exposition concernant la (les) principale(s) voie(s) d'exposition doivent être relatées si l'évaluation du risque indique qu'une valeur limite concernant la santé est dépassée. Cela est, par exemple, le cas si les résultats de l'estimation relative à l'exposition de l'opérateur fournis au point 7.2.1.1 indiquent que:

— le(s) niveau(x) acceptable(s) d'exposition de l'opérateur (NAEO) fixé(s) en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I peut (peuvent) être dépassé(s)

et/ou

— les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des produits phytopharmaceutiques conformément à la directive 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE du Conseil, du 28 juin 1990, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail [1]

— peuvent être dépassées.

Les données réelles d'exposition doivent aussi être relatées lorsqu'aucun modèle de calcul approprié ni aucune donnée appropriée ne sont disponibles pour effectuer l'estimation prévue au point 7.2.1.1.

Dans les cas où l'exposition cutanée est la voie d'exposition principale, un essai d'absorption par la peau ou une étude de toxicité dermale subaiguë, s'ils ne sont pas déjà disponibles, peuvent être des essais de remplacement utiles pour fournir les données nécessaires pour affiner l'estimation prévue au point 7.2.1.1.

[1] JO n° L 196 du 26. 7. 1990, p. 1.

Conditions d'essai

L'essai doit être effectué dans des conditions d'exposition réalistes tenant compte des conditions d'utilisation proposées.

7.2.2. *Exposition des personnes présentes*

Les personnes présentes peuvent être exposées pendant l'application des produits phytopharmaceutiques. Des informations et des données suffisantes doivent être relatées pour fournir une base de sélection des conditions d'utilisation appropriées, y compris l'interdiction des personnes présentes sur le lieu du traitement et les distances à respecter.

But de l'estimation

Une estimation doit être faite à l'aide d'un modèle de calcul approprié, s'il existe, pour permettre une évaluation de l'exposition probable des personnes présentes dans les conditions d'utilisation proposées.

Situations dans lesquelles l'estimation est requise

Une estimation de l'exposition des personnes présentes doit toujours être effectuée.

Conditions d'estimation

Une estimation de l'exposition des personnes présentes doit être faite pour chaque méthode d'application. L'estimation doit être faite dans l'hypothèse où les personnes présentes ne portent aucun équipement de protection individuelle.

Des mesures d'exposition de la personne présente types peuvent être exigées lorsque les estimations font état d'une situation préoccupante.

7.2.3. *Exposition des travailleurs*

Les travailleurs peuvent être exposés à la suite de l'application de produits phytopharmaceutiques, en pénétrant sur des terres ou dans des locaux traités ou en manipulant des végétaux ou des produits végétaux traités sur lesquels persistent des résidus. Des informations et des données suffisantes doivent être relatées pour fournir une base de sélection des dispositions de protection appropriées, y compris les périodes d'attente et d'exclusion des lieux.

7.2.3.1. *Estimation de l'exposition des travailleurs*

But de l'estimation

Une estimation doit être faite sur la base d'un modèle de calcul approprié, si ce modèle existe, afin de permettre une évaluation de l'exposition des travailleurs susceptible de se produire dans les conditions d'utilisation proposées.

Situations dans lesquelles l'estimation est requise

Une estimation de l'exposition des travailleurs doit toujours être effectuée.

Conditions d'estimation

Une estimation d'exposition des travailleurs doit être faite pour toute culture et pour toute tâche à effectuer.

Tout d'abord, l'estimation doit être faite sur la base des données disponibles concernant l'exposition escomptée dans l'hypothèse où le travailleur n'utilise pas d'équipement de protection individuelle.

Le cas échéant, une deuxième estimation doit être faite dans l'hypothèse où le travailleur utilise un équipement de protection efficace, disponible sur le marché.

Le cas échéant, une autre estimation doit être faite sur la base de données obtenues concernant la quantité de résidus désadsorbables dans les conditions d'utilisation proposées.

7.2.3.2. *Mesure de l'exposition des travailleurs*

But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'exposition probable des travailleurs dans les conditions d'utilisation proposées.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Les données relatives à l'exposition réelle par la (les) voie(s) d'exposition principale(s) doivent être relatées lorsque l'évaluation du risque indique qu'une valeur limite concernant la santé est

dépassée. Cela est, par exemple, le cas lorsque les résultats de l'estimation de l'exposition des travailleurs visée au point 7.2.3.1 indiquent que:

— le niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) fixé en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I peut être dépassé

et/ou

— les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des produits phytopharmaceutiques conformément à la directive 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail

peuvent être dépassées.

Les données réelles d'exposition doivent aussi être relatées lorsqu'aucun modèle de calcul approprié ni aucune donnée appropriée ne sont disponibles pour effectuer l'estimation prévue au point 7.2.3.1.

Dans les cas où l'exposition cutanée est la voie d'exposition principale, un essai d'absorption par la peau peut, s'il n'est pas déjà disponible, être un essai de remplacement utile pour fournir les données nécessaires pour affiner l'estimation prévue au point 7.2.3.1.

Conditions d'essai

L'essai doit être effectué dans des conditions d'exposition réalistes tenant compte des conditions d'utilisation proposées.

7.3. **Absorption cutanée**

But de l'essai

L'essai doit donner une mesure de l'absorption par la peau de la substance active et des composés toxicologiquement importants.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

L'étude doit être effectuée lorsque l'exposition cutanée est une voie d'exposition significative et que l'évaluation du risque indique qu'une valeur limite concernant la santé est dépassée. Cela est, par exemple, le cas lorsque les résultats de l'estimation ou de la mesure de l'exposition de l'opérateur visées aux points 7.2.1.1 ou 7.2.1.2 indiquent que:

— le(s) niveau(x) acceptable(s) d'exposition de l'opération (NAEO) fixé(s) en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I peut (peuvent) être dépassé(s)

et/ou

— les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des produits phytopharmaceutiques conformément à la directive 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail

peuvent être dépassées.

Conditions d'essai

En principe, les données d'une étude d'absorption cutanée *in vivo* sur le rat doivent être relatées. Si, lorsque les résultats de l'estimation utilisant les données relatives à l'absorption cutanée *in vivo* sont incorporés dans l'évaluation du risque, il subsiste une indication d'exposition excessive, il peut être nécessaire de réaliser une étude d'absorption comparative *in vitro* sur le rat et la peau humaine.

Ligne directrice pour l'essai

Utiliser des éléments appropriés de la directive 417 de l'OCDE. En ce qui concerne la conception des études, il peut être nécessaire de tenir compte des résultats des études d'absorption par la peau de la (des) substance(s) active(s).

7.4. **Données toxicologiques disponibles concernant des substances non actives**

Si elle est disponible, présenter une copie de la notification et de la fiche de données relatives à la sécurité dans le cadre de la directive 67/548/CEE et de la directive 91/155/CEE de la Commission, du 5 mars 1991, définissant et fixant, en application de l'article 10 de la directive 88/379/CEE du Conseil, les modalités du système d'information spécifique relatif aux préparations dangereuses [1] pour chacun des autres composants. Toute autre information disponible devrait être présentée.

---

[1] JO n° L 76 du 22. 3. 1991, p. 35.»