Ce texte constitue seulement un outil de documentation et n'a aucun effet juridique. Les institutions de l'Union déclinent toute responsabilité quant à son contenu. Les versions faisant foi des actes concernés, y compris leurs préambules, sont celles qui ont été publiées au Journal officiel de l'Union européenne et sont disponibles sur EUR-Lex. Ces textes officiels peuvent être consultés directement en cliquant sur les liens qui figurent dans ce document

►**B**

RÈGLEMENT (UE) Nº 283/2013 DE LA COMMISSION

du 1er mars 2013

établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives, conformément au règlement (CE) nº 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(JO L 93 du 3.4.2013, p. 1)

Modifié par:

		Journal officiel		
		nº	page	date
►**M1**	Règlement (UE) nº 1136/2014 de la Commission du 24 octobre 2014	L 307	26	28.10.2014

▼B

RÈGLEMENT (UE) N° 283/2013 DE LA COMMISSION

du 1er mars 2013

établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Article premier

Exigences en matière de données applicables aux substances actives

Les exigences en matière de données applicables aux substances actives visées à l'article 8, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 1107/2009 sont énoncées à l'annexe du présent règlement.

Article 2

Abrogation

Le règlement (UE) n° 544/2011 est abrogé.

Les références au règlement abrogé s'entendent comme faites au présent règlement.

Article 3

Mesures transitoires concernant les procédures relatives aux substances actives

En ce qui concerne les substances actives, le règlement (UE) n° 544/2011 continue de s'appliquer aux cas suivants:

a) aux procédures d'approbation ou de modification de l'approbation d'une substance active engagées conformément à l'article 13 du règlement (CE) n° 1107/2009, pour lesquelles les dossiers établis conformément à l'article 8, paragraphes 1 et 2, dudit règlement ont été soumis le 31 décembre 2013 au plus tard;

b) aux procédures de renouvellement de l'approbation d'une substance active engagées conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 1107/2009, pour lesquelles les dossiers complémentaires établis conformément à l'article 9 du règlement (UE) n° 1141/2010 de la Commission ([1]) ont été soumis le 31 décembre 2013 au plus tard.

Article 4

Mesures transitoires concernant les procédures relatives aux produits phytopharmaceutiques

▼M1

1. En cas de demandes d'autorisation, telle que prévue à l'article 28 du règlement (CE) n° 1107/2009, qui concernent des produits phytopharmaceutiques contenant une ou plusieurs substances actives pour

([1]) JO L 322 du 8.12.2010, p. 10.

▼M1

lesquelles les dossiers ont été soumis conformément à l'article 3, ou dont l'approbation n'a pas été renouvelée conformément à l'article 14 du règlement (CE) n° 1107/2009 et au règlement d'exécution (UE) n° 844/2012 de la Commission ([1]), le règlement (UE) n° 544/2011 continue de s'appliquer pour la fourniture de données sur la ou les substances actives en question.

▼B

2. Par dérogation au paragraphe 1, à partir du 1er janvier 2014, les demandeurs peuvent choisir d'appliquer les exigences en matière de données telles que fixées à l'annexe du présent règlement. Ce choix est communiqué par écrit au moment de l'introduction de la demande et est irrévocable.

Article 5

Entrée en vigueur et date d'application

1. Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

2. Pour les procédures de renouvellement des approbations de substances actives qui arrivent à échéance le 1er janvier 2016 ou plus tard, le présent règlement s'applique à partir de son entrée en vigueur.

Pour toutes les autres procédures, il s'applique à partir du 1er janvier 2014.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

([1]) Règlement d'exécution (UE) n° 844/2012 de la Commission du 18 septembre 2012 établissant les dispositions nécessaires à la mise en œuvre de la procédure de renouvellement des substances actives, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (JO L 252 du 19.9.2012, p. 26).

▼B

ANNEXE

INTRODUCTION

Quelles informations fournir? Comment les recueillir et comment les présenter?

1. Les informations à fournir doivent satisfaire aux conditions suivantes.

1.1. Les informations doivent être suffisantes pour permettre l'évaluation des risques prévisibles, immédiats ou à plus long terme, que la substance active peut comporter pour l'homme, y compris les groupes vulnérables, les animaux et l'environnement, et contenir au moins les informations et résultats des études visées dans la présente annexe.

1.2. Toute information sur les effets potentiellement nocifs de la substance active, de ses métabolites et de ses impuretés sur la santé humaine ou animale ou sur les eaux souterraines doit être incluse.

1.3. Toute information sur les effets potentiellement inacceptables de la substance active, de ses métabolites et de ses impuretés sur l'environnement, les végétaux et les produits végétaux doit être incluse.

1.4. Les informations doivent comprendre toutes les données pertinentes de la documentation scientifique accessible, validée par la communauté scientifique, relative à la substance active, à ses métabolites et produits de dégradation ou de réaction ainsi qu'aux produits phytopharmaceutiques contenant la substance active, et traitant des effets secondaires sur la santé, l'environnement et les espèces non ciblées. Il convient de fournir une synthèse de ces données.

1.5. Les informations doivent comprendre un rapport exhaustif et impartial des études menées ainsi que leur description complète. Il n'est pas nécessaire de fournir ces informations si l'une des conditions suivantes est remplie:

a) la fourniture des informations n'est pas nécessaire du fait de la nature du produit ou des utilisations qui en sont proposées, ou elle n'est pas nécessaire d'un point de vue scientifique;

b) la fourniture des informations est techniquement impossible.

Dans un cas comme dans l'autre, une justification doit être fournie.

1.6. L'utilisation simultanée de la substance active en tant que biocide ou médicament vétérinaire doit être mentionnée.

Si le demandeur dont le dossier concerne la substance active à incorporer dans le produit phytopharmaceutique est le même que celui chargé de la notification de la substance active en tant que biocide ou médicament vétérinaire, une synthèse de toutes les données pertinentes fournies pour l'approbation du biocide ou du médicament vétérinaire doit être fournie. Cette synthèse doit comprendre les valeurs toxicologiques de référence et les propositions de LMR, lesquelles sont fixées en tenant compte d'une éventuelle exposition cumulée résultant de différentes utilisations de la même substance et sur la base de méthodes scientifiques agréées par les autorités compétentes européennes, et elle doit être accompagnée d'un résumé des données sur les résidus et des données toxicologiques ainsi que des informations sur l'utilisation du produit.

Si le demandeur dont le dossier concerne la substance active à incorporer dans le produit phytopharmaceutique n'est pas le même que celui chargé de la notification de la substance active en tant que biocide ou médicament vétérinaire, une synthèse de toutes les données disponibles doit être fournie.

▼B

1.7. Le cas échéant, les informations doivent être obtenues par l'application des méthodes d'essai énumérées dans la liste visée au point 6. En l'absence de lignes directrices adéquates en matière d'essais, validées à l'échelon national ou international, il convient d'utiliser des lignes directrices acceptées par l'autorité compétente européenne. Tout écart doit être décrit et justifié.

1.8. Les informations doivent comprendre une description exhaustive des méthodes d'essai utilisées.

1.9. Les informations doivent inclure la liste des valeurs de référence de la substance active.

1.10. Le cas échéant, les informations doivent être obtenues dans le respect de la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil ([1]).

1.11. Les informations sur la substance active, jointes aux informations relatives à un ou plusieurs produits phytopharmaceutiques contenant la substance active et, le cas échéant, aux informations relatives aux phytoprotecteurs et synergistes ainsi qu'à d'autres composants du produit phytopharmaceutique, doivent être suffisantes pour:

a) permettre d'évaluer les risques pour l'homme découlant de la manutention et de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant la substance active;

b) permettre d'évaluer les risques pour la santé humaine et animale provenant des résidus de la substance active et de ses métabolites, impuretés, résidus et produits de dégradation et de réaction présents dans l'eau, l'air, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux;

c) prévoir la dispersion, le devenir et le comportement dans l'environnement de la substance active et de ses métabolites et produits de dégradation et de réaction, lorsque ceux-ci sont significatifs sur le plan toxicologique ou environnemental, ainsi que les cinétiques associées;

d) permettre une évaluation de l'incidence sur les espèces non ciblées (flore et faune), y compris sur le comportement de ces espèces susceptibles d'être exposées à la substance active ainsi qu'à ses métabolites et produits de dégradation et de réaction lorsque ceux-ci sont significatifs sur le plan toxicologique ou environnemental. Cette incidence peut résulter d'une exposition unique, prolongée ou répétée et peut être directe ou indirecte, réversible ou irréversible;

e) évaluer leur incidence sur la biodiversité et l'écosystème;

f) identifier les espèces et populations non ciblées menacées en raison d'une exposition éventuelle;

g) permettre d'évaluer les risques à court et long terme pour les espèces, populations, communautés et processus non ciblés;

([1]) JO L 276 du 20.10.2010, p. 33.

▼B

h) classer la substance active en fonction du danger, conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil ([1]);

i) fixer les pictogrammes, les mentions d'avertissements et les mentions de danger et conseils de prudence appropriés pour la protection de l'homme, des espèces non ciblées et de l'environnement, à faire figurer sur l'étiquette;

j) fixer, le cas échéant, une dose journalière admissible (DJA) pour l'homme;

k) fixer des niveaux acceptables d'exposition de l'opérateur (NAEO);

l) fixer, le cas échéant, une dose aiguë de référence (DARf) pour l'homme;

m) définir les mesures de premiers soins adéquates ainsi que les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées à prendre en cas d'empoisonnement chez l'homme;

n) fixer la composition isomérique et l'éventuelle conversion métabolique des isomères, le cas échéant;

o) fixer des définitions de résidus adaptées à l'évaluation des risques;

p) fixer des définitions de résidus adaptées à la surveillance et au contrôle;

q) permettre une évaluation des risques de l'exposition du consommateur, y compris, le cas échéant, une évaluation du risque cumulé découlant de l'exposition à plus d'une substance active;

r) permettre une estimation de l'exposition des opérateurs, des travailleurs, des résidents et de toute autre personne présente sur les lieux, y compris, le cas échéant, l'exposition cumulée à plus d'une substance active;

s) fixer les limites maximales de résidus et les facteurs de concentration/dilution conformément au règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil ([2]);

t) permettre une évaluation de la nature et de l'étendue des risques pour l'homme, les animaux (espèces normalement nourries et élevées par l'homme ou animaux producteurs de denrées alimentaires) et des risques pour d'autres espèces de vertébrés non ciblées;

u) déterminer les mesures nécessaires pour réduire au maximum la contamination de l'environnement et l'incidence sur les espèces non ciblées;

([1]) JO L 353 du 31.12.2008, p. 1.
([2]) JO L 70 du 16.3.2005, p. 1.

▼B

v) décider si la substance active doit ou non être considérée comme un polluant organique persistant (POP), une substance persistante, bioaccumulable et toxique (PBT) ou une substance très persistante et très bioaccumulable (vPvB) conformément aux critères établis à l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009;

w) décider si la substance active doit ou non être considérée comme une substance dont on envisage la substitution conformément aux critères établis à l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009;

x) décider si la substance active doit ou non être considérée comme une substance active à faible risque conformément aux critères établis à l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009;

y) décider s'il convient, ou non, d'approuver la substance active;

z) fixer les conditions ou restrictions liées à toute approbation.

1.12. S'il y a lieu, des essais doivent être mis au point et les données obtenues analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées.

1.13. Les calculs d'exposition doivent se référer aux méthodes scientifiques agréées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (ci-après l'«Autorité»), le cas échéant. L'utilisation éventuelle de méthodes supplémentaires doit être justifiée.

1.14. Pour chaque section des données requises, il convient de fournir une synthèse de toutes les données, informations et évaluation effectuées, laquelle doit également comporter une évaluation détaillée et critique conformément aux dispositions de l'article 4 du règlement (CE) n° 1107/2009.

2. Les exigences fixées dans le présent règlement correspondent aux données minimales à fournir. Il se peut que des exigences supplémentaires doivent être fixées à l'échelon national dans des circonstances spécifiques, à savoir dans des scénarios spécifiques et pour des utilisations autres que celles prises en compte pour l'approbation. Lorsqu'elles instaurent et agréent des essais, les autorités compétentes accordent une attention particulière aux conditions environnementales, climatiques et agronomiques.

3. **Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)**

3.1. Les essais et analyses doivent être effectués conformément aux principes fixés dans la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil ([1]) lorsqu'ils ont pour but de recueillir des données sur les propriétés intéressant la santé humaine et animale ou l'environnement, et sur la sécurité dans ces domaines.

3.2. Par dérogation au point 3.1:

3.2.1. Pour les substances actives constituées de micro-organismes ou de virus, les essais et analyses effectués afin de recueillir des données sur les propriétés et la sécurité en ce qui concerne des aspects autres

([1]) JO L 50 du 20.2.2004, p. 44.

▼B

que la santé humaine peuvent être réalisés par des services ou organismes d'essai officiels ou officiellement reconnus remplissant au minimum les conditions fixées aux points 3.2 et 3.3 de l'introduction de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013 de la Commission [1].

3.2.2. Pour les essais et analyses effectués pour recueillir des données sur les cultures d'importance mineure, exigés au titre des points 6.3 et 6.5.2 de la partie A:

— la phase au champ peut être réalisée par des services ou organismes d'essai officiels ou officiellement reconnus remplissant au minimum les conditions fixées aux points 3.2 et 3.3 de l'introduction de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013,

— la phase d'analyses, si elle n'est pas réalisée conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire, doit être réalisée par des laboratoires accrédités pour la méthode en question conformément à la norme européenne EN ISO/IEC 17025 «Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais».

3.2.3. Les études menées avant l'application du présent règlement, même si elles ne sont pas totalement conformes aux principes de bonnes pratiques de laboratoire, peuvent être intégrées à l'évaluation si elles ont été jugées scientifiquement valables par les autorités compétentes, ce qui évite de refaire des essais sur les animaux, notamment aux fins d'études de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction. Cette dérogation s'applique aux études réalisées sur toutes les espèces de vertébrés.

4. **Matériel d'essai**

4.1. Il convient de fournir une description détaillée (spécifications) du matériel utilisé. Lorsque les essais sont effectués avec la substance active, le matériel utilisé doit être conforme aux spécifications définies pour la fabrication des produits phytopharmaceutiques à autoriser, sauf en cas d'utilisation d'un produit radiomarqué ou d'une substance active purifiée.

4.2. Si des études sont effectuées avec une substance active produite en laboratoire ou dans une installation pilote, elles doivent être répétées avec la substance active fabriquée, sauf si le demandeur prouve que la matière d'essai utilisée est fondamentalement la même aux fins des essais toxicologiques, écotoxicologiques, environnementaux et sur les résidus, et de l'évaluation de ces aspects. En cas de doute, il y a lieu de présenter des études de recoupement permettant de trancher quant à l'éventuelle nécessité de répéter les études.

4.3. Si des études sont effectuées avec une substance active de pureté différente, contenant différentes impuretés ou affichant des teneurs en impuretés différentes par rapport aux spécifications techniques, ou si la substance active est un mélange de composants, l'importance des différences doit être explicitée à l'aide de données ou d'une argumentation scientifique. En cas de doute, des études appropriées effectuées avec la substance active fabriquée à des fins de production commerciale doivent être présentées afin de pouvoir trancher.

4.4. Dans le cas d'études dans lesquelles le dosage s'étend sur une période (études à doses répétées, par exemple), le dosage doit être fait avec un seul lot de substance active, si la stabilité le permet. Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre la dose et l'effet nocif doit être décrite.

[1] Voir page 85 du présent Journal officiel.

▼B

4.5. Si les essais doivent être réalisés avec une substance active purifiée (≥ 980 g/kg) répondant à des spécifications données, il convient d'indiquer le degré de pureté de cette matière d'essai, qui doit être aussi élevé que le permet la meilleure technologie disponible. Une justification doit être produite dans les cas où le degré de pureté atteint est inférieur à 980 g/kg. Cette justification doit démontrer que toutes les possibilités techniquement réalisables et acceptables de production de la substance active purifiée ont été envisagées.

4.6. Si les essais sont effectués à l'aide d'une substance radiomarquée, le marquage doit être situé sur un site (ou plusieurs si nécessaire) permettant l'analyse des voies du métabolisme et de la transformation ainsi que les études sur la dispersion de la substance active et de ses métabolites et produits de réaction et de dégradation.

5. **Essais sur des animaux vertébrés**

5.1. Les essais sur des animaux vertébrés ne peuvent être effectués qu'en cas d'absence d'autres méthodes validées. Parmi les méthodes de remplacement entrant en ligne de compte figurent les méthodes in vitro et in silico. Il convient également d'encourager les méthodes de réduction et de raffinement pour les essais in vivo afin de réduire au maximum le nombre d'animaux utilisés dans les essais.

5.2. Les principes de remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux doivent être pris en compte lors de l'élaboration des méthodes d'essais, notamment lorsque des méthodes appropriées et validées permettant de remplacer, réduire ou raffiner les essais sur les animaux deviennent disponibles.

5.3. La réalisation, aux fins du présent règlement, d'essais impliquant l'administration délibérée de la substance active ou du produit phytopharmaceutique à des humains et des primates non humains est exclue.

5.4. Pour des raisons éthiques, la conception des études doit être mûrement réfléchie et tenir compte de l'objectif de réduction, de raffinement et de remplacement des essais sur les animaux. En intégrant par exemple à une étude un ou plusieurs groupes de dosage ou une ou plusieurs heures de prélèvement de sang supplémentaires, il peut être possible d'éviter la réalisation d'une autre étude.

6. À des fins d'information et d'harmonisation, la liste des méthodes d'essai et les lignes directrices pertinentes pour l'application du présent règlement sont publiées au *Journal officiel de l'Union européenne*. La liste est mise à jour régulièrement.

PARTIE A

SUBSTANCES CHIMIQUES ACTIVES

TABLE DES MATIÈRES

SECTION 1. ***Identité de la substance active***

1.1. Demandeur

1.2. Producteur

1.3. Nom commun proposé ou accepté par l'ISO (Organisation internationale de normalisation) et synonymes

1.4. Dénomination chimique [nomenclature de l'UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée) et des CA (Chemical Abstracts)]

1.5. Numéros de code de développement du producteur

▼B

1.6.	Numéro CAS, numéro CE et numéro CIMAP
1.7.	Formule moléculaire et structurelle, masse molaire
1.8.	Méthode de fabrication de la substance active (procédé de synthèse)
1.9.	Spécification de la pureté de la substance active exprimée en grammes par kilogramme (g/kg)
1.10.	Identité et teneur en additifs (tels que stabilisants) et en impuretés
1.10.1.	Additifs
1.10.2.	Impuretés significatives
1.10.3.	Impuretés pertinentes
1.11.	Profil analytique des lots
SECTION 2.	***Propriétés physiques et chimiques de la substance active***
2.1.	Point de fusion et point d'ébullition
2.2.	Pression de vapeur, volatilité
2.3.	Aspect (état physique, couleur)
2.4.	Spectres (UV/VIS, IR, RMN, SM), extinction molaire aux longueurs d'onde adéquates, pureté optique
2.5.	Solubilité dans l'eau
2.6.	Solubilité dans les solvants organiques
2.7.	Coefficient de partage n-octanol/eau
2.8.	Dissociation dans l'eau
2.9.	Inflammabilité et autoéchauffement
2.10.	Point d'éclair
2.11.	Propriétés explosives
2.12.	Tension superficielle
2.13.	Propriétés oxydantes
2.14.	Autres études
SECTION 3.	***Autres informations sur la substance active***
3.1.	Utilisation de la substance active
3.2.	Fonction
3.3.	Effets sur les organismes nuisibles
3.4.	Domaine d'utilisation envisagé

▼B

3.5.	Organismes nuisibles combattus et cultures et produits protégés ou traités
3.6.	Mode d'action
3.7.	Informations concernant l'apparition, ou la possible apparition, d'une résistance et stratégies de gestion appropriées
3.8.	Méthodes et précautions en matière de manutention, d'entreposage et de transport ou en cas d'incendie
3.9.	Procédures de destruction ou de décontamination
3.10.	Mesures d'urgence en cas d'accident
SECTION 4.	***Méthodes d'analyse***
Introduction	
4.1.	Méthodes utilisées pour la production des données préalables à l'approbation
4.1.1.	Méthodes d'analyse de la substance active fabriquée
4.1.2.	Méthodes d'évaluation des risques
4.2.	Méthodes de contrôle et de surveillance postérieurs à l'approbation
SECTION 5.	***Études toxicologiques et du métabolisme***
Introduction	
5.1.	Études de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion chez les mammifères
5.1.1.	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion après exposition orale
5.1.2.	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion après exposition par d'autres voies
5.2.	Toxicité aiguë
5.2.1.	Toxicité par voie orale
5.2.2.	Toxicité par voie cutanée
5.2.3.	Toxicité par inhalation
5.2.4.	Irritation cutanée
5.2.5.	Irritation oculaire
5.2.6.	Sensibilisation cutanée
5.2.7.	Phototoxicité
5.3.	Toxicité à court terme

▼B

5.3.1.	Étude de toxicité par voie orale sur 28 jours
5.3.2.	Étude de toxicité par voie orale sur 90 jours
5.3.3.	Autres voies d'exposition
5.4.	Essais de génotoxicité
5.4.1.	Études in vitro
5.4.2.	Études in vivo sur cellules somatiques
5.4.3.	Études in vivo sur cellules germinales
5.5.	Toxicité à long terme et cancérogénicité
5.6.	Toxicité pour la reproduction
5.6.1.	Études multigénérationnelles
5.6.2.	Études de la toxicité pour le développement
5.7.	Études de neurotoxicité
5.7.1.	Études de neurotoxicité chez les rongeurs
5.7.2.	Études sur la polyneuropathie retardée
5.8.	Autres études toxicologiques
5.8.1.	Études de la toxicité des métabolites
5.8.2.	Études complémentaires sur la substance active
5.8.3.	Effets perturbateurs endocriniens
5.9.	Données médicales
5.9.1.	Surveillance médicale du personnel de l'établissement de fabrication et études de surveillance
5.9.2.	Données recueillies chez l'homme
5.9.3.	Observations directes
5.9.4.	Études épidémiologiques
5.9.5.	Diagnostic de l'empoisonnement (détermination de la substance active, de métabolites), signes spécifiques d'empoisonnement, essais cliniques
5.9.6.	Traitement proposé: premiers soins, antidotes, traitement médical
5.9.7.	Effets prévisibles d'un empoisonnement
SECTION 6.	***Résidus dans ou sur les produits, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux traités***
6.1.	Stabilité au stockage des résidus
6.2.	Métabolisme, distribution et expression des résidus
6.2.1.	Végétaux
6.2.2.	Volaille

▼B

6.2.3.	Ruminants en lactation
6.2.4.	Porcs
6.2.5.	Poissons
6.3.	Étude quantitative des résidus dans les végétaux
6.4.	Études sur les aliments pour animaux
6.4.1.	Volaille
6.4.2.	Ruminants
6.4.3.	Porcs
6.4.4.	Poissons
6.5.	Effets de la transformation
6.5.1.	Nature du résidu
6.5.2.	Distribution du résidu entre la peau non comestible et la pulpe
6.5.3.	Étude quantitative des résidus dans les produits transformés
6.6.	Résidus contenus dans les rotations culturales
6.6.1.	Métabolisme dans les rotations culturales
6.6.2.	Étude quantitative des résidus dans les rotations culturales
6.7.	Définitions des résidus et limites maximales de résidus proposées
6.7.1.	Définitions de résidus proposées
6.7.2.	Limites maximales de résidus (LMR) proposées et justification de l'acceptabilité des limites proposées
6.7.3.	Limites maximales de résidus (LMR) proposées et justification de l'acceptabilité des limites proposées pour les produits importés (tolérances à l'importation)
6.8.	Intervalles de sécurité proposés
6.9.	Estimation de l'exposition potentielle ou réelle imputable au régime alimentaire ou à d'autres sources
6.10.	Autres études
6.10.1.	Concentration de résidus dans le pollen et les produits de l'apiculture
SECTION 7.	***Devenir et comportement dans l'environnement***
7.1.	Devenir et comportement dans le sol
7.1.1.	Voie de dégradation dans le sol
7.1.1.1.	Dégradation aérobie
7.1.1.2.	Dégradation anaérobie
7.1.1.3.	Photodégradation dans le sol

▼B

7.1.2.	Taux de dégradation dans le sol
7.1.2.1.	Études de laboratoire
7.1.2.1.1.	Dégradation aérobie de la substance active
7.1.2.1.2.	Dégradation aérobie des métabolites et des produits de dégradation et de réaction
7.1.2.1.3.	Dégradation anaérobie de la substance active
7.1.2.1.4.	Dégradation anaérobie des métabolites et des produits de dégradation et de réaction
7.1.2.2.	Études au champ
7.1.2.2.1.	Études sur la dissipation dans le sol
7.1.2.2.2.	Études sur l'accumulation dans le sol
7.1.3.	Adsorption et désorption dans le sol
7.1.3.1.	Adsorption et désorption
7.1.3.1.1.	Adsorption et désorption de la substance active
7.1.3.1.2.	Adsorption et désorption des métabolites et des produits de dégradation et de réaction
7.1.3.2.	Sorption diachronique
7.1.4.	Mobilité dans le sol
7.1.4.1.	Études de lixiviation sur colonne
7.1.4.1.1.	Lixiviation sur colonne de la substance active
7.1.4.1.2.	Lixiviation sur colonne des métabolites et des produits de dégradation et de réaction
7.1.4.2.	Études lysimétriques
7.1.4.3.	Études de lixiviation au champ
7.2.	Devenir et comportement dans l'eau et les sédiments
7.2.1.	Voie et taux de dégradation dans les systèmes aquatiques (dégradation chimique et photochimique)
7.2.1.1.	Hydrolyse
7.2.1.2.	Dégradation photochimique directe
7.2.1.3.	Dégradation photochimique indirecte
7.2.2.	Voie et taux de dégradation biologique dans les systèmes aquatiques
7.2.2.1.	«Biodégradabilité facile»
7.2.2.2.	Minéralisation aérobie dans les eaux de surface
7.2.2.3.	Étude en système eau-sédiment

▼B

7.2.2.4.	Étude en système eau-sédiment irradié
7.2.3.	Dégradation dans la zone saturée
7.3.	Devenir et comportement dans l'air
7.3.1.	Voie et taux de dégradation dans l'air
7.3.2.	Transport atmosphérique
7.3.3.	Effets locaux et planétaires
7.4.	Définition du résidu
7.4.1.	Définition du résidu pour l'évaluation des risques
7.4.2.	Définition du résidu pour la surveillance
7.5.	Données de surveillance
SECTION 8.	***Études écotoxicologiques***
Introduction	
8.1.	Effets sur les oiseaux et les autres vertébrés terrestres
8.1.1.	Effets sur les oiseaux
8.1.1.1.	Toxicité orale aiguë chez les oiseaux
8.1.1.2.	Toxicité alimentaire à court terme chez les oiseaux
8.1.1.3.	Toxicité subchronique et toxicité pour la reproduction chez les oiseaux
8.1.2.	Effets sur les vertébrés terrestres autres que les oiseaux
8.1.2.1.	Toxicité orale aiguë chez les mammifères
8.1.2.2.	Toxicité à long terme et toxicité pour la reproduction chez les mammifères
8.1.3.	Bioconcentration de la substance active chez les proies d'oiseaux et de mammifères
8.1.4.	Effets sur les vertébrés terrestres sauvages (oiseaux, mammifères, reptiles et amphibiens)
8.1.5.	Effets perturbateurs endocriniens
8.2.	Effets sur les organismes aquatiques
8.2.1.	Toxicité aiguë chez les poissons
8.2.2.	Toxicité à long terme et toxicité chronique chez les poissons
8.2.2.1.	Essai de toxicité chez les poissons dans les premières phases de la vie
8.2.2.2.	Essai sur le cycle biologique complet des poissons
8.2.2.3.	Bioconcentration chez les poissons
8.2.3.	Effets perturbateurs endocriniens

▼B

8.2.4.	Toxicité aiguë chez les invertébrés aquatiques
8.2.4.1.	Toxicité aiguë chez *Daphnia magna*
8.2.4.2.	Toxicité aiguë chez une espèce invertébrée aquatique supplémentaire
8.2.5.	Toxicité à long terme et toxicité chronique chez les invertébrés aquatiques
8.2.5.1.	Toxicité pour la reproduction et le développement chez *Daphnia magna*
8.2.5.2.	Toxicité pour la reproduction et le développement chez une espèce invertébrée aquatique supplémentaire
8.2.5.3.	Développement et émergence chez *Chironomus riparius*
8.2.5.4.	Organismes vivant dans les sédiments
8.2.6.	Effets sur la croissance des algues
8.2.6.1.	Effets sur la croissance des algues vertes
8.2.6.2.	Effets sur la croissance d'une espèce d'algue supplémentaire
8.2.7.	Effets sur les macrophytes aquatiques
8.2.8.	Autres essais sur les organismes aquatiques
8.3.	Effets sur les arthropodes
8.3.1.	Effets sur les abeilles
8.3.1.1.	Toxicité aiguë chez les abeilles
8.3.1.1.1.	Toxicité orale aiguë
8.3.1.1.2.	Toxicité aiguë par contact
8.3.1.2.	Toxicité chronique chez les abeilles
8.3.1.3.	Effets sur le développement des abeilles mellifères et sur les autres phases de la vie des abeilles mellifères
8.3.1.4.	Effets sublétaux
8.3.2.	Effets sur les arthropodes non ciblés autres que les abeilles
8.3.2.1.	Effets sur *Aphidius rhopalosiphi*
8.3.2.2.	Effets sur *Typhlodromus pyri*
8.4.	Effets sur la mésofaune et la macrofaune non ciblées du sol
8.4.1.	Ver de terre – effets sublétaux
8.4.2.	Effets sur la mésofaune et la macrofaune non ciblées du sol (autre que vers de terre)
8.4.2.1.	Essais au niveau de l'espèce

▼B

8.5. Effets sur la transformation de l'azote dans le sol

8.6. Effets sur les végétaux supérieurs terrestres non ciblés

8.6.1. Résumé des données du dépistage

8.6.2. Essais sur des végétaux non ciblés

8.7. Effets sur d'autres organismes terrestres (flore et faune)

8.8. Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

8.9. Données de surveillance

SECTION 9. ***Données bibliographiques***

SECTION 10. ***Classification et étiquetage***

SECTION 1

Identité de la substance active

Les informations fournies doivent être suffisantes pour identifier précisément chaque substance active et en définir les spécifications et la nature.

1.1. **Demandeur**

Indiquer le nom et l'adresse du demandeur, ainsi que le nom, la qualité, le numéro de téléphone, l'adresse électronique et le numéro de télécopieur d'une personne de contact.

1.2. **Producteur**

Indiquer le nom et l'adresse du producteur de la substance active, ainsi que le nom et l'adresse de chaque établissement dans lequel la substance active est fabriquée. Indiquer également une personne de contact (nom, numéro de téléphone, adresse électronique et numéro de télécopieur). Si le lieu de production ou le nombre de producteurs est modifié après l'approbation de la substance active, les informations requises doivent être à nouveau notifiées à la Commission, à l'Autorité et aux États membres.

1.3. **Nom commun proposé ou accepté par l'ISO et synonymes**

Indiquer le nom commun de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) ou proposé par l'ISO et, le cas échéant, les autres noms communs proposés ou acceptés (synonymes), y compris le nom (titre) de l'autorité responsable de la nomenclature concernée.

1.4. **Dénomination chimique (nomenclature de l'UICPA et des CA)**

Indiquer, le cas échéant, la dénomination chimique précisée à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) n° 1272/2008 ou, si elle ne figure pas dans ce règlement, la dénomination utilisée dans la nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) et des *Chemical Abstracts* (CA).

1.5. **Numéros de code de développement du producteur**

Indiquer les numéros de code utilisés pendant la phase de mise au point pour identifier la substance active et les formulations contenant la substance active éventuellement disponibles. Préciser, pour chaque numéro de code indiqué, le matériel auquel il se réfère, la période pendant laquelle il a été utilisé et les États membres ou autres pays dans lesquels il a été ou est encore utilisé.

▼B

1.6. **Numéro CAS, numéro CE et numéro CIMAP**

Indiquer le numéro du *Chemical Abstracts Service* (CAS), le numéro de la Commission européenne (CE) et celui de la Commission internationale des méthodes d'analyse des pesticides (CIMAP), lorsqu'ils existent.

1.7. **Formule moléculaire et structurelle, masse molaire**

Indiquer la formule moléculaire, la masse molaire et la structurelle de la substance active et, le cas échéant, la structurelle de chaque isomère présent dans la substance active.

Pour les extraits végétaux, une approche différente peut être adoptée à condition qu'elle soit justifiée de manière adéquate.

1.8. **Méthode de fabrication de la substance active (procédé de synthèse)**

Indiquer, pour chaque installation, la méthode de fabrication, à savoir notamment l'identité (nom, numéro CAS et structurelle) et la pureté des matériels de départ, et, s'ils sont disponibles sur le marché, les procédés chimiques utilisés et l'identité des impuretés présentes dans le produit final. Fournir des informations détaillées sur l'origine de ces impuretés. Les impuretés doivent être classées en fonction de leur origine: réactions secondaires, impuretés dans le matériel de départ, subsistance d'intermédiaires de réaction ou de matériels de départ. Leur pertinence toxicologique, écotoxicologique et environnementale doit être précisée. Les informations doivent également mentionner les impuretés qui ne sont pas détectées mais qui pourraient théoriquement être présentes. Il n'est généralement pas nécessaire de fournir des informations sur l'ingénierie des procédés.

Si les informations requises concernent une installation pilote, elles doivent être fournies une nouvelle fois lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées. Fournir, si elles sont disponibles, des données sur la production à l'échelle industrielle en vue de l'approbation au titre du règlement (CE) n° 1107/2009. Si ces données ne sont pas disponibles, une justification doit être fournie.

1.9. **Spécification de la pureté de la substance active exprimée en grammes par kilogramme (g/kg)**

Indiquer la teneur minimale (exprimée en g/kg) en substance active pure du matériel fabriqué entrant dans la production des produits phytopharmaceutiques. Une justification doit être fournie pour la teneur minimale proposée dans les spécifications; elle comprendra une analyse statistique des données d'au moins cinq lots représentatifs, telle que visée au point 1.11. Des données complémentaires peuvent être fournies pour justifier plus en détail les spécifications techniques.

Si les informations requises concernent une installation pilote, elles doivent être fournies une nouvelle fois lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées. Fournir, si elles sont disponibles, des données sur la production à l'échelle industrielle en vue de l'approbation au titre du règlement (CE) n° 1107/2009. Si ces données ne sont pas disponibles, une justification doit être fournie.

Si la substance active est fabriquée en tant que concentré technique, indiquer la teneur minimale et maximale en substance active pure ainsi que la teneur en celle-ci du poids sec théorique.

Si la substance active est un mélange d'isomères, il convient d'indiquer le ratio ou la plage de ratios des teneurs en isomères. L'activité biologique relative de chaque isomère, tant du point de vue de l'efficacité que de la toxicité, doit être mentionnée.

Pour les extraits végétaux, une approche différente peut être adoptée à condition qu'elle soit justifiée de manière adéquate.

▼B

1.10. **Identité des additifs (tels que les stabilisants) et des impuretés et teneur**

Indiquer, pour chaque additif, la teneur minimale et maximale en g/kg.

Pour tous les composants autres que les additifs, indiquer également la teneur maximale en g/kg.

Si la substance active est fabriquée en tant que concentré technique, il convient d'indiquer la teneur maximale en chacune des impuretés présentes ainsi que cette teneur rapportée à un extrait sec théorique.

Les isomères qui ne relèvent pas du nom commun ISO sont considérés comme des impuretés.

Lorsque les informations fournies ne permettent pas d'identifier pleinement un composant, par exemple des condensats, il y a lieu de fournir des informations détaillées sur la composition de chacun de ces composants.

Si les informations requises concernent une installation pilote, elles doivent être fournies une nouvelle fois lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées. Fournir, si elles sont disponibles, des données sur la production à l'échelle industrielle en vue de l'approbation au titre du règlement (CE) n° 1107/2009. Si ces données ne sont pas disponibles, une justification doit être fournie.

Pour les extraits végétaux, une approche différente peut être adoptée à condition qu'elle soit justifiée de manière adéquate.

1.10.1. *Additifs*

Lorsque des composants sont ajoutés à la substance active, avant la fabrication du produit phytopharmaceutique, pour protéger sa stabilité et faciliter sa manutention (ci-après dénommés «additifs»), indiquer également leur dénomination commerciale. Il convient de fournir les informations suivantes sur ces additifs, le cas échéant:

a) dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA;

b) nom commun ISO ou nom commun proposé, s'il est disponible;

c) numéro CAS, numéro CE;

d) formule moléculaire et structurelle;

e) masse molaire;

f) teneur minimale et maximale en g/kg; et

g) fonction (stabilisant, par exemple).

1.10.2. *Impuretés significatives*

Les impuretés présentes à raison de 1 g/kg ou plus doivent être considérées comme significatives. Pour les impuretés significatives, il convient de fournir les informations suivantes, le cas échéant:

a) dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA;

b) nom commun ISO ou nom commun proposé, s'il est disponible;

c) numéro CAS, numéro CE;

▼B

d) formule moléculaire et structurelle;

e) masse molaire; et

f) teneur maximale en g/kg.

Il y a lieu de fournir des informations sur la méthode de détermination de l'identité structurelle des impuretés.

1.10.3. *Impuretés pertinentes*

Doivent être considérées comme pertinentes les impuretés particulièrement indésirables du fait de leurs propriétés toxicologiques, écotoxicologiques ou environnementales. Pour les impuretés pertinentes, il convient de fournir les informations suivantes, le cas échéant:

a) dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA;

b) nom commun ISO ou nom commun proposé, s'il est disponible;

c) numéro CAS, numéro CE;

d) formule moléculaire et structurelle;

e) masse molaire; et

f) teneur maximale en g/kg.

Il y a lieu de fournir des informations sur la méthode de détermination de l'identité structurelle des impuretés.

1.11. **Profil analytique des lots**

Analyser au moins cinq lots représentatifs de la production à l'échelle industrielle récente et actuelle de la substance active pour déterminer leur teneur en substance active pure, en impuretés, en additifs et en tout autre composant autre qu'un additif, selon le cas. Tous les lots représentatifs doivent être issus de la production des cinq dernières années. Si les données relatives à la production des cinq dernières années ne sont pas disponibles, une justification doit être fournie. Les résultats d'analyse communiqués doivent comprendre des données quantitatives, exprimés en teneur en g/kg, pour tous les composants présents à raison d'au moins 1 g/kg; normalement, ils doivent porter sur au moins 980 g/kg du matériel analysé. Pour les extraits végétaux et les substances sémiochimiques (telles que les phéromones), des dérogations dûment justifiées peuvent être accordées. Expliquer la base statistique utilisée pour déterminer la teneur proposée dans les spécifications techniques (par exemple: limites maximales trouvées dans la pratique, moyenne plus trois écarts types des limites trouvées dans la pratique, etc.). D'autres données peuvent être fournies pour justifier plus en détail les spécifications techniques. Déterminer et communiquer la teneur réelle en composants particulièrement indésirables du fait de leurs propriétés toxicologiques, écotoxicologiques ou environnementales, même s'ils sont présents à raison de moins de 1 g/kg. Les informations communiquées doivent comprendre les résultats d'analyse d'échantillons individuels ainsi qu'un résumé de ces données, qui doivent faire ressortir, pour chaque composant pertinent, la teneur minimale, maximale et moyenne.

Lorsqu'une substance active est produite dans plusieurs installations, fournir séparément les informations mentionnées dans le premier paragraphe pour chacune des installations.

Par ailleurs, il convient, le cas échéant, d'analyser des échantillons de la substance active produite en laboratoire ou dans des installations pilotes lorsque ces matériels ont servi à établir des données toxicologiques ou écotoxicologiques. Si ces données ne sont pas disponibles, une justification doit être fournie.

▼B

Si les informations fournies concernent une installation pilote, elles doivent être fournies une nouvelle fois lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées. Fournir, si elles sont disponibles, des données sur la production à l'échelle industrielle en vue de l'approbation au titre du règlement (CE) n° 1107/2009. Si ces données ne sont pas disponibles, une justification doit être fournie.

SECTION 2

Propriétés physiques et chimiques de la substance active

2.1. **Point de fusion et point d'ébullition**

Déterminer et indiquer le point de fusion ou, le cas échéant, le point de congélation ou de solidification de la substance active purifiée. Les mesures doivent être effectuées jusqu'à 360 °C.

Déterminer et communiquer le point d'ébullition de la substance active purifiée. Les mesures doivent être effectuées jusqu'à 360 °C.

Lorsque le point de fusion ou le point d'ébullition ne peuvent pas être déterminés pour des raisons de décomposition ou de sublimation, indiquer la température à laquelle se produit la décomposition ou la sublimation.

2.2. **Pression de vapeur, volatilité**

Indiquer la pression de vapeur de la substance active purifiée à 20 ou à 25 °C. Lorsque cette pression est inférieure à 10^{-5} Pa à 20 °C, la pression de vapeur à 20 ou à 25 °C doit être estimée par une courbe de pression de vapeur à l'aide des mesures réalisées à des températures plus élevées.

Pour les substances actives solides ou liquides, déterminer la volatilité (constante de la loi de Henry) de la substance active purifiée ou la calculer à partir de sa solubilité dans l'eau et de la pression de vapeur et l'indiquer (en $Pa \times m^3 \times mol^{-1}$).

2.3. **Aspect (état physique, couleur)**

Donner une description de la couleur, le cas échéant, et de l'état physique de la substance active fabriquée et de la substance active purifiée.

2.4. **Spectres (UV/VIS, IR, RMN, SM), extinction molaire aux longueurs d'onde adéquates, pureté optique**

Déterminer et indiquer les spectres suivants, avec un tableau des caractéristiques du signal nécessaires à l'interprétation: ultraviolet/visible (UV/VIS), infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire (RMN) et spectrométrie de masse (SM) de la substance active purifiée.

Déterminer et indiquer le coefficient d'extinction molaire aux longueurs d'onde adéquates (ε exprimé en $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$). Les longueurs d'ondes adéquates comprennent tous les maxima dans le spectre d'absorption UV/visible ainsi que les longueurs d'ondes comprises entre 290 et 700 nm.

Pour les substances actives qui sont le produit d'un dédoublement en isomères optiques, mesurer et indiquer leur pureté optique.

Déterminer et indiquer les spectres d'absorption UV/visible, IR, RMN et SM s'ils sont nécessaires pour l'identification des impuretés considérées comme significatives sur le plan toxicologique, écotoxicologique ou environnemental.

▼B

2.5. **Solubilité dans l'eau**

Déterminer la solubilité dans l'eau à pression atmosphérique des substances actives purifiées et indiquer une valeur pour la température de 20 °C. Effectuer ces déterminations dans la plage neutre (c'est-à-dire dans de l'eau distillée en équilibre avec le dioxyde de carbone atmosphérique). Si la pKa se situe entre 2 et 12, la solubilité dans l'eau doit également être déterminée dans la plage acide (pH 4 à 5) et dans la plage alcaline (pH 9 à 10). Lorsque la stabilité de la substance active en milieux aqueux ne permet pas de déterminer la solubilité dans l'eau, il convient de fournir une justification reposant sur les données d'essai.

2.6. **Solubilité dans les solvants organiques**

Déterminer la solubilité des substances actives fabriquées ou des substances actives purifiées dans les solvants organiques suivants, à une température allant de 15 à 25 °C, et la mentionner si elle est inférieure à 250 g/l; préciser la température appliquée. Exprimer les résultats en g/l.

a) hydrocarbure aliphatique: de préférence heptane;

b) hydrocarbure aromatique: de préférence toluène;

c) hydrocarbure halogéné: de préférence dichlorométhane;

d) alcool: de préférence méthanol ou alcool isopropylique;

e) cétone: de préférence acétone;

f) ester: de préférence acétate d'éthyle.

Si un ou plusieurs de ces solvants ne conviennent pas à une substance active donnée (par exemple s'il réagit avec la substance soumise aux essais), ils peuvent être remplacés par d'autres solvants. Dans ce cas, il y a lieu de justifier le choix des solvants sous l'angle de leur structure et de leur polarité.

2.7. **Coefficient de partage n-octanol/eau**

Déterminer et indiquer, pour la température de 20 ou 25 °C, le coefficient de partage n-octanol/eau (log Koe ou log Poe) de la substance active purifiée et de tous les composants de la définition du résidu pour l'évaluation des risques. Analyser l'effet du pH (4 à 10) lorsque la valeur pKa de la substance active se situe entre 2 et 12.

2.8 **Dissociation dans l'eau**

Lorsqu'une dissociation dans l'eau se produit, déterminer et indiquer les constantes de dissociation (valeurs pKa) des substances actives purifiées pour la température de 20 °C. Indiquer l'identité des produits de dissociation à partir de considérations théoriques. Si la substance active est un sel, indiquer la valeur pKa de la forme non dissociée de la substance active.

2.9. **Inflammabilité et autoéchauffement**

Déterminer et indiquer l'inflammabilité et l'autoéchauffement des substances actives fabriquées. Une estimation théorique fondée sur la structure est acceptée si elle satisfait aux critères établis à l'appendice 6 des *Recommandations relatives au transport des marchandises dangereuses — Manuel d'épreuves et de critères* ([1]) des Nations unies. Dans des cas justifiés, il est permis d'utiliser les données relatives à la substance active purifiée.

([1]) Nations unies, New York et Genève, 2009, publication ISBN 978-92-1-239123-6.

▼B

2.10. **Point d'éclair**

Déterminer et indiquer le point d'éclair des substances actives .fabriquées ayant un point de fusion inférieur à 40 °C. Dans des cas justifiés, il est permis d'utiliser les données relatives à la substance active purifiée.

2.11. **Propriétés explosives**

Déterminer et indiquer les propriétés explosives des substances actives fabriquées. Une estimation théorique fondée sur la structure est acceptée si elle satisfait aux critères établis à l'appendice 6 des *Recommandations relatives au transport des marchandises dangereuses — Manuel d'épreuves et de critères* des Nations unies. Dans des cas justifiés, il est permis d'utiliser les données relatives à la substance active purifiée.

2.12. **Tension superficielle**

Déterminer et indiquer la tension superficielle de la substance active purifiée.

2.13. **Propriétés oxydantes**

Déterminer et indiquer les propriétés oxydantes des substances actives fabriquées. Une estimation théorique fondée sur la structure est acceptée si elle satisfait aux critères établis à l'appendice 6 des *Recommandations relatives au transport des marchandises dangereuses — Manuel d'épreuves et de critères* des Nations unies. Dans des cas justifiés, il est permis d'utiliser les données relatives à la substance active purifiée.

2.14. **Autres études**

Réaliser les études complémentaires nécessaires pour classifier la substance active en fonction du danger conformément au règlement (CE) n° 1272/2008.

SECTION 3

Autres informations sur la substance active

3.1. **Utilisation de la substance active**

Les informations fournies doivent décrire la destination des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active et préciser la dose à laquelle ils doivent être utilisés ainsi que le mode d'utilisation pour les usages qu'il en est fait et les usages proposés.

3.2. **Fonction**

La fonction doit être précisée parmi les fonctions suivantes:

a) acaricide;

b) bactéricide;

c) fongicide;

d) herbicide;

e) insecticide;

f) molluscicide;

g) nématicide;

h) régulateur de croissance végétale;

i) répulsif;

▼B

j) rodenticide;

k) sémiochimique;

l) taupicide;

m) virucide;

n) autre (à spécifier par le demandeur).

3.3. **Effets sur les organismes nuisibles**

Il y a lieu d'indiquer la nature des effets sur les organismes nuisibles:

a) action par contact;

b) action par ingestion;

c) action par inhalation;

d) action fongitoxique;

e) action fongistatique;

f) déshydratant;

g) inhibiteur de la reproduction;

h) autre (à spécifier par le demandeur).

Indiquer si la substance active subit une translocation dans les végétaux et, le cas échéant, si cette translocation est apoplastique, symplastique ou les deux.

3.4. **Domaine d'utilisation envisagé**

Préciser les domaines d'utilisation actuels et proposés des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active parmi ceux qui figurent dans la liste ci-après:

a) utilisation au champ (agriculture, horticulture, sylviculture, viticulture, etc.);

b) cultures protégées;

c) jardins publics;

d) désherbage des terres non cultivées;

e) jardinage;

f) plantes d'intérieur;

g) stockage de produits végétaux;

h) autre (à spécifier par le demandeur).

3.5. **Organismes nuisibles combattus et cultures ou produits protégés ou traités**

Préciser l'utilisation actuelle et prévue en ce qui concerne les cultures, les groupes de cultures, les végétaux ou les produits végétaux traités et, le cas échéant, protégés.

Le cas échéant, spécifier les organismes nuisibles contre lesquels une protection est assurée.

Le cas échéant, indiquer les effets obtenus, tels que l'inhibition de la germination, le retardement de la maturation, l'inhibition de la croissance de la tige, l'amélioration de la fertilité, etc.

▼B

3.6. **Mode d'action**

Dans la mesure où il a été mis en évidence, indiquer le mode d'action de la substance active en ce qui concerne, le cas échéant, les mécanismes biochimiques et physiologiques ainsi que les voies biochimiques. S'ils sont disponibles, indiquer les résultats des études expérimentales en la matière.

Lorsqu'il est acquis que, pour exercer l'effet recherché, la substance active doit être transformée en métabolite ou en produit de dégradation après application ou utilisation des produits phytopharmaceutiques qui la contiennent, les informations suivantes doivent être fournies au sujet du métabolite ou des produits de dégradation actifs:

a) dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA;

b) nom commun ISO ou nom commun proposé;

c) numéro CAS, numéro CE;

d) formule moléculaire et structurelle; et

e) masse molaire.

Les informations à fournir au titre des points a) à e) doivent se fonder, le cas échéant, sur les informations fournies au titre des sections 5 à 8, auxquelles elles renverront.

Fournir les informations disponibles sur la formation des métabolites et produits de dégradation actifs. Ces informations incluront:

— les procédés, mécanismes et réactions en cause,

— les données cinétiques et autres données concernant la vitesse de conversion et, si elle est connue, l'étape cinétiquement déterminante,

— les facteurs environnementaux et ceux ayant une incidence sur la vitesse et l'importance de la conversion.

3.7. **Informations concernant l'apparition, ou la possible apparition, d'une résistance et stratégies de gestion appropriées**

Lorsqu'il en existe, des informations sur l'apparition, ou la possible apparition, d'une résistance ou d'une résistance croisée doivent être fournies.

Des stratégies de gestion des risques appropriées doivent être établies pour des zones nationales/régionales.

3.8. **Procédures et précautions en matière de manutention, d'entreposage et de transport ou en cas d'incendie**

Fournir la fiche de données de sécurité visée à l'article 31 du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil [1] pour toutes les substances actives.

Les études, données et informations présentées ainsi que d'autres études, données et informations pertinentes doivent préciser et justifier les procédures et précautions à suivre en cas d'incendie. Estimer quels produits de combustion sont susceptibles de se former en cas d'incendie en fonction de la structure chimique et des propriétés physiques et chimiques de la substance active.

[1] JO L 396 du 30.12.2006, p. 1.

▼B

3.9. **Procédures de destruction ou de décontamination**

Dans de nombreux cas, le meilleur ou l'unique moyen d'éliminer en toute sécurité des substances actives, des matières ou des emballages contaminés est de les soumettre à une incinération contrôlée dans un incinérateur agréé. L'incinération doit être réalisée conformément aux critères établis dans la directive 94/67/CE du Conseil ([1]).

Décrire en détail les autres méthodes d'élimination de la substance active ainsi que des matières et emballages contaminés, s'il en est proposé. Fournir des données sur ces méthodes afin d'établir leur efficacité et leur sécurité.

3.10. **Mesures d'urgence en cas d'accident**

Indiquer les procédures de décontamination de l'eau et des sols à suivre en cas d'accident.

Les études, données et informations présentées ainsi que d'autres études, données et informations pertinentes doivent démontrer que les mesures proposées conviennent dans des situations d'urgence.

SECTION 4

Méthodes d'analyse

Introduction

Les dispositions de la présente section portent sur les méthodes d'analyse utilisées pour la production des données préalables à l'approbation et sur les méthodes exigées pour le contrôle et la surveillance postérieurs à l'approbation.

Une description des méthodes d'analyse contenant toutes les données utiles relatives à l'équipement, au matériel ainsi qu'aux conditions d'application doit être fournie.

Les éléments suivants doivent être fournis sur demande:

a) des étalons pour l'analyse de la substance active purifiée;

b) des échantillons de la substance active fabriquée;

c) des étalons pour les métabolites pertinents et tous les autres composants figurant dans la définition du résidu à des fins de surveillance;

d) des échantillons des substances de référence pour les impuretés pertinentes.

Il convient, si possible, de commercialiser les étalons mentionnés aux points a) et c) et d'indiquer, sur demande, le nom de la société distributrice.

4.1. **Méthodes utilisées pour la production des données préalables à l'approbation**

4.1.1. *Méthodes d'analyse de la substance active fabriquée*

Il y a lieu de présenter, et de décrire de manière exhaustive, les méthodes qui permettent de doser:

a) la substance active pure présente dans la substance active fabriquée conformément au dossier présenté aux fins de l'approbation au titre du règlement (CE) n° 1107/2009;

([1]) JO L 365 du 31.12.1994, p. 34.

▼B

b) les impuretés significatives et pertinentes et les additifs (tels que les stabilisants) présents dans la substance active fabriquée.

L'applicabilité des méthodes actuelles de la CIMAP doit être évaluée et consignée. Dans le cas de l'utilisation d'une méthode CIMAP, il n'est pas nécessaire de fournir d'autres données de validation, mais il convient, le cas échéant, de soumettre un échantillon de chromatogrammes.

La spécificité des méthodes doit être établie et consignée. Il y a lieu, en outre, de déterminer l'ampleur de l'interférence des autres substances (impuretés ou additifs, par exemple) présentes dans la substance active fabriquée.

La linéarité des méthodes doit être établie et consignée. La plage d'étalonnage doit dépasser (d'au moins 20 %) la teneur nominale la plus élevée et la plus basse de la substance recherchée dans les solutions à analyser en cause. Il y a lieu d'effectuer soit une double mesure d'au moins trois concentrations différentes, soit une mesure simple d'au moins cinq concentrations. Il convient d'indiquer l'équation de la courbe d'étalonnage ainsi que le coefficient de corrélation, et de fournir une courbe étalon type. L'utilisation d'une réponse non linéaire doit être justifiée par le demandeur.

La précision (répétabilité) des méthodes doit être établie et consignée. Il y a lieu d'effectuer au moins cinq déterminations d'échantillon identiques et de consigner la moyenne, l'écart type relatif et le nombre de déterminations.

Pour la détermination de la teneur en substance active, il y a lieu d'évaluer l'exactitude de la méthode en évaluant l'interférence et la précision.

En ce qui concerne les additifs et les impuretés significatives et pertinentes:

— il y a lieu de déterminer l'exactitude des méthodes sur au moins deux échantillons représentatifs à des niveaux adaptés aux données sur le lot et aux spécifications du matériel; il y a lieu d'indiquer la moyenne et l'écart type relatif des récupérations,

— la détermination expérimentale de la limite de quantification n'est pas exigée. Toutefois, il y a lieu de démontrer que les méthodes sont suffisamment précises pour analyser les impuretés significatives à des niveaux adaptés aux spécifications du matériel et les impuretés pertinentes à une concentration équivalant à au moins 20 % de moins que la limite des spécifications.

4.1.2. *Méthodes d'évaluation des risques*

Il convient de présenter et d'accompagner d'une description complète les méthodes de détermination des résidus non marqués isotopiquement dans toutes les parties du dossier, ainsi qu'il est précisé aux points suivants:

a) dans les sols, l'eau, les sédiments, l'air et toute autre matrice utilisés à l'appui des études sur le devenir dans l'environnement;

b) dans les sols, l'eau et toute autre matrice utilisés à l'appui des études d'efficacité;

c) dans les aliments pour animaux, les liquides et tissus organiques, l'air et toute autre matrice utilisés à l'appui des études toxicologiques;

▼B

d) dans les liquides organiques, l'air et toute autre matrice utilisés à l'appui des études sur l'exposition des opérateurs, des travailleurs, des résidents et de toute autre personne présente;

e) dans ou sur les végétaux, produits végétaux, denrées alimentaires transformées, denrées alimentaires d'origine végétale et animale, aliments pour animaux et toute autre matrice utilisés à l'appui des études sur les résidus;

f) dans les sols, l'eau, les sédiments, les aliments pour animaux et toute autre matrice utilisés à l'appui des études toxicologiques;

g) dans l'eau, les solutions tampons, les solvants organiques et toute autre matrice utilisés dans le cadre des essais relatifs aux propriétés physiques et chimiques.

Il convient de déterminer et d'indiquer la spécificité des méthodes et, le cas échéant, d'indiquer les méthodes de confirmation validées.

La linéarité, la possibilité de récupération et la précision (répétabilité) des méthodes doivent être déterminées et indiquées.

Les données doivent être obtenues à la limite de quantification et soit pour les niveaux de résidus probables, soit à dix fois la limite de quantification. Le cas échéant, il convient de déterminer et d'indiquer la limite de quantification pour chaque substance recherchée.

4.2. **Méthodes de contrôle et de surveillance postérieurs à l'approbation**

Il convient de donner une description exhaustive des méthodes utilisées:

a) pour doser tous les composants compris dans la définition du résidu à des fins de surveillance proposée conformément au point 6.7.1 en vue de permettre aux États membres de déterminer la conformité avec les limites maximales de résidus existantes; elles doivent porter sur les résidus présents dans ou sur les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux d'origine végétale et animale;

b) pour doser tous les composants compris, à des fins de surveillance, dans les définitions de résidus pour les sols et l'eau proposées conformément au point 7.4.2;

c) pour analyser la substance active et les produits de dégradation présents dans l'air pendant ou après l'application, sauf si le demandeur démontre que l'exposition des opérateurs, des travailleurs, des résidents ou des autres personnes présentes sur les lieux est négligeable;

d) pour analyser les substances actives et les métabolites pertinents présents dans les tissus et liquides organiques.

Ces méthodes doivent, autant que possible, suivre l'approche la plus simple, être peu onéreuses et faire appel à des équipements courants.

La spécificité des méthodes doit être déterminée et indiquée. Elles doivent permettre le dosage de tous les composants compris dans la définition du résidu à des fins de surveillance. Il convient, le cas échéant, d'indiquer les méthodes de confirmation validées.

La linéarité, la possibilité de récupération et la précision (répétabilité) des méthodes doivent être déterminées et indiquées.

▼B

Les données doivent être obtenues à la limite de quantification et soit pour les niveaux de résidus probables, soit à dix fois la limite de quantification. Il convient de déterminer et d'indiquer la limite de quantification pour chaque composant compris dans la définition du résidu à des fins de surveillance.

Pour les résidus dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale ainsi que les résidus dans l'eau potable, il convient de déterminer la reproductibilité de la méthode au moyen d'une validation de laboratoire indépendante et de l'indiquer.

SECTION 5

Études toxicologiques et du métabolisme

Introduction

1. Il y a lieu d'examiner la pertinence de produire des données sur la toxicité pour des modèles animaux possédant des profils métaboliques différents de ceux trouvés chez les humains, si ces informations métaboliques sont disponibles, et d'en tenir compte lors de la conception des études et de l'évaluation des risques.

2. Il y a lieu de mentionner tous les effets potentiellement nocifs constatés au cours des analyses toxicologiques (y compris les effets sur les organes/systèmes tels le système immunitaire, le système nerveux ou le système endocrinien). Il peut s'avérer nécessaire de réaliser des études complémentaires pour étudier les mécanismes responsables des effets qui pourraient être déterminants pour l'identification du danger ou l'évaluation des risques.

   Toutes les données biologiques et informations disponibles pertinentes pour l'évaluation du profil toxicologique de la substance active testée, y compris la modélisation, doivent être relatées.

3. Le cas échéant, les données de contrôle historiques doivent être systématiquement fournies. Les données fournies doivent permettre de définir les valeurs de référence pouvant correspondre à des effets nocifs critiques, être spécifiques à une souche et provenir du laboratoire ayant réalisé l'étude. Elles doivent couvrir une période de cinq années et être axées le plus possible sur la date de l'étude.

4. Lors de l'élaboration du plan de l'étude, il convient de tenir compte des données disponibles sur la substance d'essai, telles ses propriétés physico-chimiques (volatilité, par exemple), sa pureté, sa réactivité (taux d'hydrolyse, électrophilie, par exemple) et les relations structure-activité des analogues chimiques.

5. Pour toutes les études, la dose réelle employée, exprimée en milligrammes par kilogramme (mg/kg) de masse corporelle ainsi que dans d'autres unités appropriées (telles que mg/l pour l'inhalation, mg/cm^2 pour la voie cutanée), doit être indiquée.

6. Les méthodes d'analyse à utiliser dans les études toxicologiques doivent être spécifiques à l'entité à mesurer et doivent être validées de manière adéquate. La limite de quantification doit être adaptée à la mesure de la plage de concentration censée résulter de la génération de données toxicocinétiques.

7. Si, par suite du métabolisme ou d'autres processus se produisant dans ou sur les végétaux traités, chez les animaux d'élevage, dans les sols, dans les eaux souterraines, à l'air libre, ou par suite de la transformation de produits traités, le résidu final auquel les êtres humains sont exposés contient une substance qui n'est pas la substance active proprement dite et qui n'est pas considérée comme un métabolite significatif chez les mammifères, il convient d'effectuer, lorsque cela est techniquement possible, des études de toxicité sur cette substance sauf s'il peut être démontré que l'exposition humaine à cette substance ne présente pas un risque important pour la santé.

▼B

Des études de toxicocinétique et du métabolisme se rapportant aux métabolites et aux produits de dégradation ne doivent être exigées que si la toxicité du métabolite ne peut pas être déduite des résultats disponibles se rapportant à la substance active.

8. Il convient de toujours utiliser la voie orale si elle est pratique. Si l'exposition de l'homme est essentiellement due à une substance en phase gazeuse, il peut être préférable de réaliser certaines des études sur l'exposition par inhalation.

9. Pour le choix de la dose, il convient de tenir compte des données toxicocinétiques telles que la saturation de l'absorption mesurée par la disponibilité systémique de la substance et/ou de ses métabolites.

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

Il convient de recueillir, dans le cadre d'études à court et long terme portant sur des espèces pertinentes, la concentration de la substance active et des métabolites pertinents dans le sang et les tissus, par exemple au moment d'atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}), pour améliorer la valeur des données toxicologiques produites sous l'angle de la compréhension des études de toxicité.

Les données toxicocinétiques ont pour principal objectif de décrire l'exposition systémique obtenue chez les animaux et sa relation avec les doses et la durée des études de toxicité.

Elles ont également pour objectifs:

a) d'établir un lien entre l'exposition obtenue dans les études de toxicité et les observations toxicologiques et de contribuer à l'évaluation de la pertinence de ces observations pour la santé humaine, notamment en ce qui concerne les groupes vulnérables;

b) de contribuer à la conception d'une étude de toxicité (choix des espèces, modalité de traitement, sélection des doses) en fonction des données cinétiques et du métabolisme;

c) de fournir des informations qui, en relation avec les observations des études toxicologiques, contribuent à la conception d'études de toxicité supplémentaires telles que décrites au point 5.8.2;

d) de comparer le métabolisme des rats à celui des animaux d'élevage, comme mentionné au point 6.2.4.

5.1.1. *Absorption, distribution, métabolisme et excrétion après exposition orale*

Il est possible que les seules données requises en matière d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion après exposition orale soient des données limitées portant sur une seule espèce étudiée dans le cadre d'un essai in vivo (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 garder à l'esprit que les informations relatives aux différences entre les espèces sont déterminantes pour l'extrapolation à l'homme des données relatives à l'animal et que les informations sur le métabolisme obtenues à la suite d'une administration par d'autres voies peuvent être utiles pour l'évaluation des risques pour l'homme.

Il est impossible de préciser davantage les exigences en matière de données dans tous les domaines, car les exigences précises dépendent des résultats obtenus pour chaque substance d'essai particulière.

Les études doivent fournir suffisamment de données cinétiques sur la substance active et ses métabolites chez des espèces pertinentes ayant été exposées aux doses suivantes:

▼B

a) une dose orale unique (doses basse et élevée);

b) une dose intraveineuse de préférence ou, si disponible, une dose orale unique avec évaluation de l'excrétion biliaire (dose basse); et

c) une dose répétée.

La biodisponibilité systémique, obtenue par comparaison de l'aire sous la courbe (ASC) à la suite de l'administration d'une dose orale et intraveineuse, constitue un paramètre-clé.

Si l'administration d'une dose intraveineuse n'est pas réalisable, une justification doit être fournie.

La conception des études cinétiques requises doit comprendre:

a) une évaluation du taux et de l'importance de l'absorption orale, y compris la concentration plasmatique maximale (C_{max}), l'ASC, la T_{max} et d'autres paramètres appropriés telle la biodisponibilité;

b) le potentiel de bioaccumulation;

c) les demi-vies plasmatiques;

d) la distribution dans les principaux organes et tissus;

e) des informations sur la distribution dans les cellules sanguines;

f) la structure chimique et la quantification des métabolites dans les liquides et les tissus biologiques;

g) les différentes voies métaboliques;

h) la voie et durée d'excrétion de la substance active et de ses métabolites;

i) des recherches visant à déterminer si et dans quelle mesure il y a circulation entérohépatique.

Il convient de réaliser des études comparatives in vitro du métabolisme sur des espèces animales, qui seront utilisées comme études pivot, et sur du matériel humain (microsomes ou systèmes cellulaires intacts) afin de déterminer la pertinence des données toxicologiques relatives à l'animal et d'obtenir des informations pour l'interprétation des observations et une définition plus complète de la méthode d'essai.

Il y a lieu de fournir une explication ou de réaliser des essais supplémentaires lorsqu'un métabolite est détecté in vitro dans du matériel humain et non dans les espèces animales soumises aux essais.

5.1.2. *Absorption, distribution, métabolisme et excrétion après exposition par d'autres voies*

Il convient de fournir des données sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) à la suite d'une exposition par voie cutanée lorsque la toxicité résultant d'une exposition cutanée est préoccupante par rapport à celle résultant d'une exposition orale. Avant d'étudier in vivo les processus ADME, une étude in vitro sur la pénétration cutanée doit être réalisée pour évaluer l'ampleur et le taux probables de biodisponibilité cutanée.

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion à la suite d'une exposition cutanée doivent être examinés sur la base des informations ci-dessus, sauf si la substance active provoque une irritation cutanée susceptible de compromettre les résultats de l'étude.

▼B

Une estimation de l'absorption cutanée à partir des données sur la substance active obtenue dans le cadre de ces études doit faire l'objet d'une évaluation critique quant à sa pertinence pour les humains. La mesure de l'absorption cutanée du produit phytopharmaceutique est spécifiquement examinée au point 7.3 de la partie A de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013.

Pour les substances volatiles (pression de vapeur > 10^{-2} Pa), l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion à la suite d'une exposition par inhalation peuvent être utiles pour l'évaluation des risques pour l'homme.

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:

a) la toxicité de la substance active;

b) l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales, les signes cliniques manifestes et les éventuelles constatations macropathologiques à l'inspection post mortem;

c) l'éventuelle nécessité d'envisager de fixer des doses aiguës de référence [tels la DARf et le NAEO aigu ([1])];

d) si possible, le mode d'action toxique;

e) le danger relatif associé aux 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 au règlement (CE) n° 1272/2008. 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 par voie orale*

Situations dans lesquelles les études sont requises

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

5.2.2. *Toxicité par voie cutanée*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient d'indiquer la toxicité aiguë par voie cutanée de la substance active sauf si l'omission de cette information est justifiée scientifiquement (par exemple, lorsque la DL_{50} ([2]) par voie orale est supérieure à 2 000 mg/kg). Il y a lieu d'analyser à la fois les effets locaux et les effets systémiques.

Il convient d'exploiter les observations relatives à une grave irritation cutanée (niveau 4, érythème ou œdème) formulées dans l'étude sur la toxicité par voie cutanée plutôt que de réaliser une étude spécifique sur le pouvoir irritant de la substance considérée.

5.2.3. *Toxicité par inhalation*

Situations dans lesquelles les études sont requises

La toxicité aiguë par inhalation de la substance active doit être relatée si l'une des conditions suivantes est applicable:

([1]) NAEO (niveau acceptable d'exposition de l'opérateur) aigu.

([2]) «DL_{50}» est l'abréviation de «dose létale 50 %» ou «dose létale médiane», c'est-à-dire la dose nécessaire pour tuer la moitié des membres d'une population testée au terme d'une durée d'essai déterminée.

▼B

— la substance active a une pression de vapeur > 1×10^{-2} Pa à 20 °C,

— la substance active est une poudre contenant une proportion significative de particules d'un diamètre < 50 μm (> 1 % sur la base du poids),

— la substance active est contenue dans des produits qui sont des poudres ou s'appliquent par pulvérisation.

Il convient de recourir à une exposition tête/nez uniquement, sauf si une exposition du corps entier se justifie.

5.2.4. *Irritation cutanée*

Les résultats de l'étude doivent fournir des informations sur le pouvoir irritant pour la peau de la substance active, y compris, le cas échéant, sur la réversibilité potentielle des effets observés.

Avant de réaliser des études in vivo sur le pouvoir corrosif/irritant de la substance active, il convient d'effectuer une analyse de la valeur probante des données pertinentes existantes. Si les données disponibles sont insuffisantes, elles peuvent être complétées par des essais séquentiels.

Il convient d'adopter une stratégie à plusieurs niveaux:

1) évaluation de la corrosion cutanée au moyen d'une méthode d'essai in vitro validée;

2) évaluation de l'irritation cutanée au moyen d'une méthode d'essai in vitro validée (comme les modèles de peau humaine reconstruite);

3) étude initiale in vivo de l'irritation cutanée sur un seul animal et, en l'absence d'effets nocifs;

4) essai de confirmation sur un ou deux animaux supplémentaires.

Situations dans lesquelles les études sont requises

L'étude sur le pouvoir irritant pour la peau de la substance active doit être réalisée en toutes circonstances. Le cas échéant, une étude sur la toxicité par voie cutanée ayant démontré l'absence d'irritation cutanée à la dose d'essai limite de 2 000 mg/kg de masse corporelle doit être utilisée pour écarter la nécessité de réaliser des études de l'irritation cutanée.

5.2.5. *Irritation oculaire*

Les résultats de l'étude doivent permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour les yeux de la substance active, y compris, le cas échéant, la réversibilité potentielle des effets observés.

Avant de réaliser des études in vivo sur le pouvoir corrosif/irritant pour les yeux de la substance active, il convient d'effectuer une analyse de la valeur probante des données pertinentes existantes. Si les données disponibles sont jugées insuffisantes, elles peuvent être complétées au moyen d'essais séquentiels.

Il convient d'adopter une stratégie à plusieurs niveaux:

1) recours à un essai in vivo d'irritation/corrosion cutanée, afin de prédire le pouvoir irritant/corrosif pour les yeux;

2) réalisation d'une étude in vitro validée ou acceptée sur l'irritation oculaire afin d'identifier les substances fortement irritantes/corrosives pour l'œil [méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (BCOP), méthode d'essai sur œil de poulet isolé (ICE), méthode d'essai sur œil de lapin isolé (IRE), méthode d'essai sur

▼B

membrane chorioallantoïdienne de l'œuf embryonné de poule (HET-CAM)] et, en cas de résultats négatifs, évaluation de l'irritation oculaire au moyen d'une méthode d'essai in vitro d'identification des substances non irritantes ou irritantes et, si celle-ci n'est pas disponible;

3) étude initiale in vivo de l'irritation oculaire sur un seul animal et, en l'absence d'effets nocifs;

4) essai de confirmation sur un ou deux animaux supplémentaires.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Le pouvoir irritant pour les yeux de la substance active doit être testé en toutes circonstances, sauf s'il est probable, sur la base des critères énumérés dans les méthodes d'essai, que des effets graves pour les yeux peuvent apparaître.

5.2.6. *Sensibilisation cutanée*

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

Situations dans lesquelles les études sont requises

L'étude doit être réalisée en toutes circonstances, sauf si la substance active est un sensibilisant connu. Il convient d'utiliser l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL), y compris, le cas échéant, sa version simplifiée. Si l'ELGL ne peut être réalisé, il convient de fournir une justification et d'effectuer l'essai de maximisation sur le cobaye. Lorsqu'un essai sur cobaye (essai de maximisation ou essai de Buehler) satisfaisant aux lignes directrices de l'OCDE et aboutissant à un résultat clair est disponible, il convient de ne pas effectuer d'autres essais pour des raisons de bien-être animal.

Étant donné qu'une substance active reconnue comme étant un sensibilisant cutané peut entraîner une réaction d'hypersensibilité, il convient de tenir compte d'une éventuelle sensibilisation respiratoire lorsque des essais appropriés sont disponibles ou lorsque des éléments laissent à penser que des effets de sensibilisation respiratoire peuvent survenir.

5.2.7. *Phototoxicité*

L'étude doit fournir des informations sur le pouvoir qu'ont certaines substances actives d'entraîner une cytotoxicité en combinaison avec la lumière, par exemple les substances actives qui sont phototoxiques in vivo après une exposition systémique et une distribution cutanée, ainsi que les substances actives qui ont une action photo-irritante après une application cutanée. Il convient de tenir compte d'un résultat positif lors de l'examen d'une éventuelle exposition humaine.

Situations dans lesquelles les études sont requises

L'étude in vitro est exigée lorsque la substance active absorbe les rayonnements électromagnétiques dont la longueur d'ondes est comprise entre 290 et 700 nm et est susceptible d'atteindre les yeux ou des parties de la peau exposées à la lumière, soit par contact direct, soit par distribution systémique.

Si le coefficient d'extinction/d'absorption molaire dans les ultraviolets ou le domaine visible de la substance active est inférieur à 10 $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$, aucun essai de toxicité n'est requis.

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 nocifs dans les conditions de l'étude et pour définir les risques pour la santé survenant à des doses plus élevées. De telles études fournissent des données utiles sur les risques encourus par les personnes manipulant et utilisant les produits phytopharmaceutiques contenant la substance active ainsi que par d'autres groupes pouvant être exposés. En

▼B

particulier, les études à court terme donnent un aperçu déterminant des effets répétés possibles de la substance active et des risques encourus par les êtres humains susceptibles d'y être exposés. En outre, elles fournissent 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:

a) la relation entre la dose et les effets nocifs;

b) la toxicité de la substance active y compris, si possible, la dose sans effet nocif observé (DSENO);

c) les organes ciblés, le cas échéant (y compris les systèmes immunitaire, nerveux et endocrinien);

d) l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets nocifs avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations pathologiques à l'inspection post mortem;

e) les effets nocifs particuliers et les changements pathologiques provoqués;

f) le cas échéant, la persistance et la réversibilité de certains effets nocifs observés, à la suite d'une interruption d'administration;

g) si possible, le mode d'action toxique;

h) le danger relatif associé aux diverses voies d'exposition;

i) les indicateurs critiques pertinents à des moments appropriés pour établir des valeurs de référence, si nécessaire.

Les données toxicocinétiques (c'est-à-dire la concentration dans le sang) doivent être incluses dans les études à court terme. Afin d'éviter le recours accru aux tests sur animaux, les données peuvent être établies à partir des études destinées à mettre en évidence l'ampleur du phénomène considéré.

Si les systèmes nerveux, immunitaire ou endocrinien sont des cibles spécifiques dans les études à court terme à des doses n'entraînant pas de toxicité marquée, des études complémentaires, comprenant des essais fonctionnels, doivent être réalisées (voir point 5.8.2).

5.3.1. *Étude de toxicité par voie orale sur 28 jours*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Lorsque des études de toxicité par voie orale sur 28 jours sont disponibles, il en est fait rapport.

5.3.2. *Étude de toxicité par voie orale sur 90 jours*

Situations dans lesquelles les études sont requises

La toxicité par voie orale à court terme (90 jours) de la substance active pour les rongeurs, habituellement le rat (l'utilisation d'une espèce différente de rongeur devant être justifiée), et les non-rongeurs (étude de toxicité sur 90 jours chez les chiens) doit toujours être indiquée.

Dans l'étude sur 90 jours, il convient d'examiner soigneusement les effets neurotoxiques et immunotoxiques potentiels, la génotoxicité par formation de micronoyaux et les effets potentiellement liés aux modifications du système hormonal.

▼B

5.3.3. *Autres voies d'exposition*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Pour l'évaluation des risques pour l'homme, la réalisation d'études cutanées supplémentaires doit être examinée au cas par cas, sauf si la substance active est fortement irritante.

Pour les substances actives volatiles (pression de vapeur > 10^{-2} Pa), une expertise (fondée, par exemple, sur des données cinétiques spécifiques à la voie d'exposition) est nécessaire pour décider si les études d'exposition à court terme doivent être réalisées par exposition par inhalation.

5.4. **Essais de génotoxicité**

Les essais de génotoxicité ont pour objectifs:

— la prédiction du pouvoir génotoxique,

— l'identification des cancérogènes génotoxiques à un stade précoce,

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

Il convient d'utiliser des doses appropriées, qui seront fonction des exigences des essais, dans des essais in vivo ou in vitro. Une stratégie à plusieurs niveaux, consistant à sélectionner les essais de niveaux supérieurs à réaliser en fonction de l'interprétation des résultats des étapes précédentes, doit être adoptée.

Des exigences spéciales en matière d'essais sur la photomutagénicité peuvent découler de la structure d'une molécule. Si le coefficient d'extinction/d'absorption molaire dans les ultraviolets ou le domaine visible de la substance active et de ses principaux métabolites est inférieur à 1 000 L × mol^{-1} × cm^{-1}, aucun essai de photomutagénicité n'est requis.

5.4.1. *Études in vitro*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Réaliser les essais de mutagénicité in vitro suivants: dosage bactérien relatif à la mutation génique, essai combiné pour les aberrations chromosomiques de structure et de nombre dans des cellules de mammifères et essai de mutation génique dans des cellules de mammifères.

Toutefois, si une mutation génique et une clastogénicité/aneuploïdie sont décelées dans une série d'essais consistant en tests d'Ames et essais in vitro des micronoyaux, il n'est pas nécessaire de réaliser d'autres essais in vitro.

Si des éléments donnent à penser qu'il y formation de micronoyaux dans le cadre d'un essai in vitro des micronoyaux, il convient de réaliser d'autres essais à l'aide de techniques de coloration appropriées afin de préciser si la réaction est aneugène ou clastogène. Une analyse complémentaire de la réaction aneugène peut être envisagée afin de déterminer s'il y a suffisamment d'éléments suggérant un mécanisme de seuil et une concentration de seuil pour la réaction aneugène (en particulier pour la non-disjonction).

Lorsqu'il ressort d'un essai destinées à mettre en évidence l'ampleur du phénomène considéré que des substances actives possèdent des propriétés hautement bactériostatiques, lesdites substances doivent être soumises à deux essais différents de mutation génique sur des cellules de mammifères. La non-réalisation du test d'Ames doit être justifiée.

Des essais supplémentaires peuvent être exigés pour les substances actives présentant des motifs toxicologiquement à risque qui ont donné des résultats négatifs dans la batterie d'essais standard, si ces essais standard n'ont pas été optimisés pour ces risques. Le choix de réaliser une étude supplémentaire ou de modifier la conception de l'étude dépend de la nature chimique, de la réactivité connue et des données sur le métabolisme de la substance active présentant des structures chimiques à risque.

▼B

5.4.2. *Études in vivo sur cellules somatiques*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Si les résultats des études in vitro sont négatifs, il convient de réaliser au moins une étude in vivo sur les effets de l'exposition des tissus d'essai (ces effets pourront être mis en lumière au moyen, par exemple, des données sur la toxicité cellulaire ou des données toxicocinétiques), sauf si des données valides sur les micronoyaux in vivo sont obtenues dans le cadre d'une étude à doses répétées et si l'essai in vivo des micronoyaux est l'essai approprié pour satisfaire à ces exigences en matière d'informations.

Un résultat négatif dans le premier essai in vivo sur des cellules somatiques doit donner des assurances suffisantes en ce qui concerne les substances actives qui sont négatives dans les trois essais in vitro.

Pour les substances actives pour lesquelles l'un des essais in vitro donne un résultat équivoque ou positif, la nature des essais supplémentaires nécessaires doit être analysée au cas par cas en tenant compte de toutes les informations pertinentes utilisant la même valeur de référence que dans l'essai in vitro.

Si l'essai d'aberration chromosomique in vitro sur les cellules de mammifères ou l'essai in vitro des micronoyaux est positif pour la clastogénicité, il convient de réaliser un essai de clastogénicité in vivo sur des cellules somatiques, comme l'analyse des cellules en métaphase dans la moelle osseuse des rongeurs ou l'essai des micronoyaux sur des rongeurs.

Si l'essai in vitro des micronoyaux pour les aberrations chromosomiques de nombre dans des cellules de mammifères est positif, ou si l'essai chromosomique in vitro sur les mammifères est positif pour les mutations chromosomiques affectant le nombre de chromosomes, un essai in vivo des micronoyaux doit être effectué. En cas de résultat positif dans l'essai in vivo des micronoyaux, il convient d'utiliser une technique de coloration appropriée, comme l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), afin de détecter une réaction aneugène et/ou clastogène.

Si l'un des essais in vitro de mutation génique est positif, il convient d'effectuer un essai in vivo destiné à analyser l'induction d'une mutation génique, comme l'essai de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques.

Lors de la réalisation des études de génotoxicité in vivo, seules les voies d'exposition et les méthodes d'application pertinentes (incorporation au régime alimentaire, eau potable, application cutanée, inhalation, gavage, etc.) doivent être utilisées. Il doit y avoir des éléments de preuve convaincants attestant que la voie d'exposition et la méthode d'application choisies toucheront les tissus pertinents. Le recours à d'autres techniques d'exposition (*comme* l'injection intrapéritonéale ou sous-cutanée), susceptibles d'entraîner une cinétique, une distribution et un métabolisme anormaux, doit être justifié.

La réalisation d'un essai in vivo s'inscrivant dans le cadre des études de toxicité à court terme décrites au point 5.3 doit être envisagée.

5.4.3. *Études in vivo sur cellules germinales*

Situations dans lesquelles les études sont requises

La nécessité d'effectuer ces essais doit être examinée au cas par cas compte tenu des informations sur la toxicocinétique, l'utilisation et l'exposition probable.

Pour la plupart des substances actives reconnues comme étant des mutagènes actifs sur les cellules somatiques in vivo, il n'est pas nécessaire de réaliser d'autres essais de génotoxicité étant donné qu'elles seront considérées comme de potentiels cancérogènes génotoxiques et de potentiels mutagènes actifs sur les cellules germinales.

▼B

Toutefois, dans des cas spécifiques, des études sur les cellules germinales peuvent être réalisées afin de montrer si un mutagène actif sur les cellules somatiques est ou n'est pas un mutagène actif sur les cellules germinales.

Pour choisir l'essai approprié, il convient de tenir compte du type de mutation obtenu dans des études antérieures, à savoir mutation génique, mutations chromosomiques affectant le nombre de chromosomes ou mutations chromosomiques affectant la structure des chromosomes.

Une étude visant à déceler la présence d'adduits à l'ADN dans les cellules de gonades peut également être envisagée.

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

Les résultats des études à long terme effectuées et communiquées, associés à d'autres données et informations pertinentes sur la substance active, doivent être suffisants pour permettre de déceler les effets découlant d'une exposition répétée à la substance active, et doivent notamment être suffisants pour:

— détecter les effets nocifs résultant de l'exposition prolongée à la substance active,

— identifier les organes ciblés, le cas échéant,

— établir la relation dose-réponse,

— fixer la DSENO et, si nécessaire, d'autres points de référence judicieux.

De même, les résultats des études de cancérogénicité, associés à d'autres données et informations pertinentes sur la substance active, doivent être suffisants pour permettre d'évaluer les dangers pour les êtres humains ayant subi des expositions répétées à la substance active, et doivent notamment être suffisants pour:

a) détecter les effets cancérogènes résultant de l'exposition prolongée à la substance active;

b) déterminer la spécificité des espèces, du sexe et des organes touchés par les tumeurs induites;

c) établir la relation dose-réponse;

d) si possible, déterminer la dose maximale sans effet cancérogène;

e) si possible, déterminer le mode d'action et la pertinence pour les êtres humains de toute réponse cancérogène détectée.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Déterminer la toxicité à long terme et la cancérogénicité de toutes les substances actives. Si, dans des situations exceptionnelles, il est allégué que de tels essais ne sont pas nécessaires, une telle allégation doit être pleinement justifiée.

Conditions d'essai

Effectuer sur le rat une étude à long terme de toxicité par voie orale et une étude à long terme de cancérogénicité (deux ans) de la substance active; combiner si possible ces deux études.

▼B

Réaliser une deuxième étude de cancérogénicité de la substance active sur la souris, sauf s'il peut être scientifiquement justifié que cela n'est pas nécessaire. Dans ces cas, il est permis d'utiliser d'autres modèles de cancérogénicité scientifiquement validés à la place d'une deuxième étude de cancérogénicité.

Si les données comparatives sur le métabolisme montrent que le rat ou la souris constitue un modèle inapproprié pour l'évaluation du risque de cancer chez l'homme, il y a lieu d'envisager le recours à une autre espèce.

Il convient de fournir des données expérimentales, y compris celles nécessaires pour expliquer le mécanisme éventuellement en cause et la pertinence pour les humains, lorsque le mode d'action pour la cancérogénicité est considéré comme étant non génotoxique.

Si elles sont présentées, les données de contrôle historiques doivent concerner la même espèce et la même souche d'animaux maintenus dans des conditions similaires dans le même laboratoire et provenir d'études faites à la même époque. Des données de contrôle historiques provenant d'autres laboratoires peuvent être fournies séparément en tant qu'informations supplémentaires.

Les informations concernant les données de contrôle historiques doivent comporter:

a) 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;

b) le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée;

c) 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;

d) l'âge approximatif, exprimé en jours, et le poids des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort;

e) la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (telles que les maladies et les infections);

f) 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;

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

Les données de contrôle historiques doivent être fournies pour chaque étude séparément et indiquer les valeurs absolues et les pourcentages ainsi que les valeurs relatives ou transformées lorsque celles-ci sont utiles pour l'évaluation. Si les données sont présentées sous une forme combinée ou résumée, elles doivent contenir des informations sur la fourchette de valeurs, sur l'écart moyen, médian et, le cas échéant, sur l'écart type.

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 la base des données de métabolisme et de la toxicocinétique. Lors de la sélection des doses, il convient de tenir compte des données toxicocinétiques comme la saturation de l'absorption mesurée par la disponibilité systémique de la substance active et/ou de ses métabolites.

▼B

Les doses produisant une toxicité excessive ne doivent pas être considérées comme pertinentes pour les évaluations à effectuer. La détermination de la concentration de la substance active dans le sang (par exemple autour de T_{max}) doit être envisagée dans les études à long terme.

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. Des tumeurs dissemblables, non associées, qu'elles soient bénignes ou malignes, apparaissant dans le même organe, ne doivent pas être combinées pour l'établissement des rapports.

Pour prévenir toute confusion, utiliser, pour la nomenclature et le signalement des tumeurs, la terminologie histopathologique conventionnelle habituellement utilisée lors de la réalisation de l'étude, telle que celle publiée par le Centre international de recherche sur le cancer. Identifier le système utilisé.

Le matériel biologique retenu pour l'examen histopathologique doit comprendre du matériel sélectionné pour donner d'autres informations sur les lésions constatées au cours de l'examen macropathologique. Si elles conviennent pour expliquer le mécanisme d'action et sont disponibles, des techniques histologiques spécifiques (coloration), des techniques histochimiques et des analyses au microscope électronique peuvent présenter un intérêt et leurs résultats doivent être transmis si elles ont été utilisées.

5.6. **Toxicité pour la reproduction**

Analyser et indiquer les effets possibles sur la physiologie reproductive et le développement de la descendance en ce qui concerne les aspects suivants:

— troubles des fonctions reproductrices ou de la capacité reproductrice des mâles et des femelles, dus par exemple aux effets sur le cycle œstral, le comportement sexuel, les différents aspects de la spermatogenèse ou de l'ovogenèse, ou activité hormonale ou réponse physiologique qui perturberaient la capacité de fécondation, la fécondation elle-même ou le développement de l'ovule fécondé jusqu'à l'implantation,

— effets nocifs sur la descendance, par exemple tout effet perturbant le développement normal, aussi bien avant qu'après la naissance. Cela inclut les malformations morphologiques comme la distance ano-génitale, la rétention des mamelons et les troubles fonctionnels (tels les effets sur la reproduction et les effets neurologiques).

Indiquer les effets qui s'accentuent de génération en génération.

Mesurer la substance active et ses métabolites pertinents dans le lait en tant que deuxième niveau d'analyse lorsque des effets pertinents sont observés chez la descendance ou sont prévus (par exemple dans une étude de détermination de l'ordre de grandeur).

Examiner soigneusement et indiquer les effets neurotoxiques et immunotoxiques potentiels ainsi que les effets potentiellement liés aux modifications du système hormonal.

Les analyses doivent tenir compte de toutes les données disponibles et pertinentes, y compris les résultats des études générales de toxicité si les paramètres pertinents (tels que l'analyse de sperme, la cyclicité œstrale, l'histopathologie des organes reproducteurs) y figurent, ainsi que des connaissances sur les analogues structurels de la substance active.

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

▼B

Les informations concernant les données de contrôle historiques doivent comporter:

a) 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;

b) le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée;

c) 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;

d) l'âge approximatif, exprimé en jours, et le poids des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort;

e) la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (telles que les maladies et les infections);

f) 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.

Les données de contrôle historiques doivent être présentées pour chaque étude séparément et indiquer les valeurs absolues et les pourcentages et les valeurs relatives ou transformées lorsque celles-ci sont utiles pour l'évaluation. Si les données sont présentées sous une forme combinée ou résumée, elles doivent contenir des informations sur la fourchette de valeurs, sur l'écart moyen, médian et, le cas échéant, sur l'écart type.

Afin de fournir des informations utiles pour la conception et l'interprétation des études de la toxicité pour le développement, des informations sur la concentration de la substance active dans le sang chez les parents et le fœtus/la descendance peuvent être incluses dans des études de niveaux supérieurs et communiquées.

5.6.1. *Études multigénérationnelles*

Les études multigénérationnelles qui sont transmises, associées à d'autres données et informations pertinentes sur la substance active, doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets sur la reproduction découlant d'une exposition répétée à la substance active, et doivent notamment être suffisantes pour:

a) détecter les effets directs et indirects sur la reproduction d'une exposition à la substance active;

b) détecter tous les effets néfastes autres que les effets sur la reproduction apparaissant à des doses inférieures à celles utilisées dans les essais de toxicité à court terme et chronique;

c) fixer les DSENO pour la toxicité parentale, le taux de fécondité et le développement des petits.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de toujours transmettre une étude de toxicité pour la reproduction menée sur deux générations de rats au moins.

L'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération de l'OCDE peut être considérée comme une solution de remplacement à l'étude multigénérationnelle.

▼B

Des études complémentaires peuvent être exigées en vue d'obtenir des informations sur le sexe concerné et les éventuels mécanismes en cause lorsque ces informations sont nécessaires à une meilleure interprétation des effets sur la reproduction et ne sont pas encore disponibles.

5.6.2. *Études de la toxicité pour le développement*

Les études de la toxicité pour le développement qui sont transmises, associées à 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 d'une exposition répétée à la substance active, et doivent notamment être suffisantes pour:

a) détecter les effets directs et indirects sur le développement de l'embryon et du fœtus d'une exposition à la substance active;

b) relever toute toxicité chez la mère;

c) établir la relation entre les réactions observées et la dose tant chez la femelle que dans sa descendance;

d) fixer les DSENO pour la toxicité maternelle et le développement des petits;

e) fournir des informations complémentaires sur les effets nocifs pour les femelles gravides par rapport aux femelles non gravides;

f) fournir des informations supplémentaires sur toute aggravation des effets toxiques globaux chez les animaux gravides.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Des études de la toxicité pour le développement doivent être réalisées en toutes circonstances.

Conditions d'essai

Déterminer la toxicité pour le développement chez le rat et chez le lapin après une exposition par voie orale; il n'est pas nécessaire de réaliser une étude sur le rat si la toxicité pour le développement a été évaluée de manière appropriée dans le cadre d'une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération.

Pour l'évaluation des risques pour l'homme, il peut être utile d'effectuer des études par d'autres voies. Les malformations et les altérations doivent être notées séparément et combinées de telle façon que toutes les modifications significatives apparaissant sous des formes caractéristiques chez des fœtus déterminés ou celles pouvant être considérées comme représentant différents degrés de gravité du même type de modification soient signalées de manière concise.

Indiquer dans le rapport les critères de diagnostic des malformations et des altérations. Tenir compte si possible du glossaire terminologique que la Fédération internationale des sociétés de tératologie est en train d'élaborer.

Si les observations effectuées dans d'autres études ou le mode d'action de la substance d'essai le suggèrent, des études ou informations supplémentaires peuvent être exigées aux fins de fournir des données sur la manifestation postnatale d'effets tels que la neurotoxicité pour le développement.

▼B

5.7. **Études de neurotoxicité**

5.7.1. *Études de neurotoxicité chez les rongeurs*

Les études de neurotoxicité chez les rongeurs doivent fournir suffisamment de données pour évaluer la neurotoxicité éventuelle de la substance active (effets neurocomportementaux et effets neuropathologiques) après une exposition unique et répétée.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Ce type d'études doit être réalisé pour les substances actives de structure analogue ou apparentée à la structure de celles susceptibles d'induire une neurotoxicité, et pour les substances actives qui induisent des indications spécifiques de neurotoxicité, de signes neurologiques ou de lésions neuropathologiques éventuels à des doses non associées à une toxicité générale marquée. La réalisation d'études de ce type pour les substances ayant un mode d'action pesticide neurotoxique doit également être envisagée.

Il convient d'envisager la possibilité d'inclure les recherches sur la neurotoxicité dans les études toxicologiques de routine.

5.7.2. *Études sur la polyneuropathie retardée*

Les études sur la polyneuropathie retardée doivent fournir des données suffisantes pour permettre l'évaluation de la capacité de la substance active de provoquer une polyneuropathie retardée après une exposition aiguë et répétée. Il est possible de faire l'économie d'une étude de l'exposition répétée sauf s'il y a des indications selon lesquelles le composé s'accumule et qu'il y a une inhibition significative de l'estérase caractéristique des neuropathies ou des signes cliniques/histopathologiques de polyneuropathie retardée autour de la DL_{50} pour la poule telle que déterminée pour l'essai de toxicité à dose unique.

Situations dans lesquelles les études sont requises

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

5.8. **Autres études toxicologiques**

5.8.1. *Études de la toxicité des métabolites*

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 au cas par cas.

Si, par suite de processus métaboliques ou autres, les métabolites présents dans les végétaux ou dans les produits animaux, les sols, les eaux souterraines et l'air diffèrent de ceux présents chez les animaux utilisés pour les études toxicologiques ou sont détectés dans de faibles proportions chez les animaux, il convient d'effectuer d'autres essais au cas par cas, en tenant compte de la quantité du métabolite et de sa structure chimique par rapport au précurseur.

5.8.2. *Études complémentaires sur la substance active*

Il convient d'effectuer des études complémentaires, lorsqu'elles sont nécessaires pour clarifier certains effets observés, en tenant compte des résultats des études toxicologiques et du métabolisme existantes et des voies d'exposition les plus importantes. Il peut s'agir:

a) d'études de l'absorption, de la distribution, de l'excrétion et du métabolisme chez une deuxième espèce;

▼B

b) d'études du potentiel immunotoxicologique;

c) d'une étude ciblée à dose unique pour en déduire des valeurs de référence aiguës appropriées (DARf, NAEO aigu);

d) d'études sur d'autres voies d'administration;

e) d'études du potentiel cancérogène;

f) d'études des effets des mélanges.

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

5.8.3. *Effets perturbateurs endocriniens*

Si des éléments indiquent que la substance active peut avoir des effets perturbateurs endocriniens, il convient d'exiger des informations complémentaires ou des études spécifiques:

— pour expliquer le mode/mécanisme d'action,

— pour fournir des preuves suffisantes des effets nocifs pertinents.

Les études requises doivent être conçues sur une base individuelle et tenir compte des lignes directrices adoptées à l'échelon de l'Union ou à l'échelon international, compte tenu des paramètres spécifiques à examiner et des objectifs à atteindre.

5.9. **Données médicales**

Lorsqu'elles sont disponibles, et sans préjudice de l'article 10 de la directive 98/24/CE du Conseil ([1]), les données et informations pratiques importantes pour la reconnaissance des symptômes d'empoisonnement et les données et informations sur l'efficacité des mesures de premiers soins et les mesures thérapeutiques doivent être présentées. Ces données et informations doivent comprendre les rapports de toutes les études analysant la pharmacologie relative aux antidotes ou à la sécurité. Analyser et indiquer, le cas échéant, l'efficacité d'antidotes potentiels à l'empoisonnement.

Les données et les informations concernant les effets de l'exposition humaine, pour autant qu'elles soient disponibles, doivent être utilisées pour confirmer le bien-fondé des extrapolations et des conclusions relatives aux organes ciblés, aux relations doses-réponses et à la réversibilité des effets nocifs. Ces données peuvent être obtenues à la suite d'une exposition accidentelle, professionnelle ou d'auto-empoisonnements volontaires et doivent être communiquées si elles sont disponibles.

5.9.1. *Surveillance médicale du personnel de l'installation de fabrication et études sur la surveillance*

Soumettre les rapports des programmes de surveillance de la médecine du travail et des études sur la surveillance, et les étayer sur des informations détaillées sur la conception du programme, le nombre de personnes exposées concernées par le programme, la nature de leur exposition à la substance active et leur exposition à d'autres agents potentiellement dangereux. Ces rapports doivent comprendre, dans la mesure du possible, les données relatives au mécanisme d'action de la substance active. De même, ils doivent inclure les données éventuellement disponibles concernant les personnes exposées dans les installations de fabrication, ou pendant ou après l'application de la substance active (telles les données résultant des études sur la surveillance des opérateurs, des travailleurs, des résidents,

([1]) JO L 131 du 5.5.1998, p. 11.

▼B

des personnes présentes sur les lieux ou des victimes d'accidents). Toute information disponible sur des effets nocifs pour la santé, y compris de réactions allergiques de travailleurs et d'autres personnes exposées à la substance active, doit être fournie et assortie, le cas échéant, d'informations relatives à tout incident. Les informations fournies doivent comporter, le cas échéant, des détails sur la fréquence, le niveau et la durée de l'exposition, les symptômes observés ainsi que d'autres informations cliniques pertinentes.

5.9.2. *Données recueillies chez l'homme*

Lorsqu'ils sont disponibles, les rapports des études menées sur les humains, tels les essais relatifs à la toxicocinétique et au métabolisme, ou ceux relatifs à l'irritation cutanée ou à la sensibilisation cutanée doivent être présentés.

En règle générale, les valeurs de référence doivent se fonder sur les études menées sur les animaux, mais s'il existe des données humaines appropriées, ayant été scientifiquement validées et obtenues dans le respect des conditions d'éthique, qui montrent que les humains sont plus sensibles et entraînent une réduction des valeurs limites réglementaires, ces données doivent primer les données animales.

5.9.3. *Observations directes*

Soumettre les rapports disponibles provenant de sources bibliographiques publiques relatifs à des cas cliniques et des cas d'empoisonnement, s'ils sont issus de revues autorisées ou de rapports officiels, ainsi que tout rapport concernant d'éventuelles études de suivi. Ces rapports doivent comporter, le cas échéant, des descriptions exhaustives de la nature, du degré et de la durée de l'exposition ainsi que la mention des symptômes cliniques observés, les dispositions relatives aux mesures de premiers soins et aux mesures thérapeutiques appliquées, les mesures et observations faites.

Si elle est étayée par des données suffisamment précises, cette documentation doit être utilisée pour confirmer la validité des extrapolations de l'animal à l'être humain et pour déceler tout effet nocif inattendu spécifique à l'homme.

5.9.4. *Études épidémiologiques*

Fournir, si elles sont disponibles, les études épidémiologiques pertinentes.

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

Le cas échéant, une description détaillée des signes et symptômes cliniques d'empoisonnement, y compris les signes et symptômes précoces ainsi que les détails complets des essais cliniques utiles à des fins de diagnostic, doit être fournie et comporter des informations exhaustives sur l'évolution chronologique de l'ingestion, ou de l'inhalation de diverses quantités de la substance active ou de l'exposition par voie cutanée à celles-ci.

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

Indiquer les mesures de premiers soins à prendre en cas d'empoisonnement (réel ou supposé) ou de contamination des yeux. Décrire de manière exhaustive les traitements thérapeutiques à appliquer en cas d'empoisonnement ou de contamination des yeux, y compris l'utilisation éventuelle d'antidotes. Fournir le cas échéant des informations relatives à l'efficacité de traitements thérapeutiques de substitution fondées sur l'expérience pratique ou, à défaut, sur des considérations théoriques. Décrire les contre-indications liées à certains traitements, particulièrement à ceux dispensés en cas de «maladies et problèmes médicaux généraux».

▼B

5.9.7. *Effets prévisibles d'un empoisonnement*

S'ils sont connus, les effets prévisibles d'un empoisonnement et leur durée doivent être décrits. Cette description doit notamment porter sur:

— l'incidence de la nature, du degré et de la durée de l'exposition ou de l'ingestion, et

— les diverses durées entre l'exposition ou l'ingestion et le commencement du traitement.

SECTION 6

Résidus dans ou sur les produits, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux traités

6.1. **Stabilité au stockage des résidus**

Les études sur la stabilité au stockage des résidus doivent analyser la stabilité des résidus dans les végétaux, les produits végétaux et les produits d'origine animale au cours du stockage avant l'analyse.

Situations dans lesquelles les études sont requises

À moins qu'un composé ne soit réputé par ailleurs volatil ou instable, il n'est pas nécessaire de fournir des données sur la stabilité pour les échantillons extraits et analysés dans les trente jours à compter du prélèvement des échantillons (six mois s'il s'agit d'une substance radiomarquée), à condition que ceux-ci soient congelés dans les vingt-quatre heures suivant le prélèvement des échantillons.

Si les extraits d'échantillons ne sont pas analysés immédiatement, il convient d'examiner leur stabilité.

Conditions d'essai

Des études au moyen de substances actives non radiomarquées doivent être effectuées avec des substrats représentatifs. Elles peuvent être réalisées soit sur des échantillons provenant de cultures ou d'animaux traités contenant des résidus, soit au moyen d'essais d'enrichissement. Dans ce dernier cas, des fractions aliquotes d'échantillons de contrôle préparés doivent être enrichies d'une quantité connue de produit chimique avant d'être entreposées dans des conditions de stockage normales.

Les études doivent analyser la stabilité des différents composants couverts par la définition du résidu pertinente pour l'évaluation des risques, ce qui peut nécessiter l'addition de différentes substances recherchées à différents échantillons. Dans le cas de différents objectifs d'analyse (portant par exemple soit sur des composés uniques soit sur une fraction commune), il peut être nécessaire de disposer de plus d'une série de données sur la stabilité au stockage.

La durée des études sur la stabilité doit permettre d'examiner la durée pendant laquelle les échantillons ou les extraits ont été stockés dans les études correspondantes.

Présenter des informations détaillées sur la préparation des échantillons et les conditions de stockage (température et durée) des échantillons et extraits. Lorsque la dégradation en cours de stockage est significative (supérieure à 30 %), il y a lieu d'envisager une modification des conditions de stockage ou de ne pas stocker les échantillons avant leur analyse. Répéter toutes les études dans lesquelles des conditions de stockage insatisfaisantes ont été utilisées.

Les données concernant la stabilité au stockage sur la base d'extraits d'échantillons sont également requises sauf si les échantillons sont analysés dans un délai de vingt-quatre heures après leur extraction.

▼B

Les résultats doivent être présentés sous forme de valeurs absolues exprimées en mg/kg et non corrigées par récupération, ainsi que sous forme de pourcentage de la valeur d'enrichissement nominale.

6.2. **Métabolisme, distribution et expression des résidus**

Fournir des données sur le métabolisme représentatives de bonnes pratiques agricoles (BPA) existantes ou prévues ainsi qu'un diagramme schématique de la voie métabolique dans les végétaux et animaux, accompagné d'une brève explication de la distribution et des réactions chimiques en cause. Ces études sont conduites avec une ou plusieurs formes radiomarquées de la substance active et, le cas échéant, avec des formes stéréo-isomères de la substance active et de ses métabolites. Pour les extraits végétaux, une approche différente peut être adoptée à condition qu'elle soit justifiée de manière adéquate.

Pour les végétaux, les objectifs de ces études doivent être les suivants:

a) permettre une estimation des résidus terminaux totaux dans la fraction pertinente des produits de la récolte qui ont été traités selon le programme prévu;

b) identifier les composants principaux du résidu terminal total;

c) indiquer la distribution des résidus entre les fractions pertinentes du produit de la récolte;

d) quantifier les principaux composants du résidu et démontrer l'efficacité des méthodes d'extraction de ces composants;

e) définir et quantifier les résidus conjugués et les résidus liés;

f) indiquer les composants à analyser dans les études de quantification des résidus (études sur les résidus dans les cultures).

Pour les animaux producteurs de denrées alimentaires, les objectifs de ces études doivent être les suivants:

a) permettre une estimation des résidus terminaux totaux dans les produits animaux comestibles;

b) identifier les principaux composants du résidu terminal total dans les produits animaux comestibles;

c) indiquer la distribution des résidus entre les produits animaux comestibles pertinents;

d) déterminer s'il convient ou non de classifier le résidu en tant que liposoluble;

e) quantifier le résidu total dans certains produits animaux (lait ou œufs) et les excréments;

f) quantifier les principaux composants du résidu et démontrer l'efficacité des méthodes d'extraction de ces composants;

g) définir et quantifier les résidus conjugués et les résidus liés;

h) indiquer les composants à analyser dans les études de quantification des résidus (études sur les aliments pour animaux);

▼B

i) produire des données pouvant servir à la prise d'une décision sur la nécessité d'effectuer des études relatives à l'alimentation sur des animaux producteurs de denrées alimentaires.

Les résultats de l'étude du métabolisme menée sur la volaille, en principe des poules pondeuses, doivent être extrapolés à toute la volaille productrice de denrées alimentaires, tandis que les résultats de l'étude du métabolisme menée sur les ruminants, en principe des chèvres en lactation, et, si nécessaire, sur les porcs, doivent être extrapolés à tous les mammifères producteurs de denrées alimentaires.

Les métabolites qui n'ont pas été décelés dans les études ADME ou qui ne peuvent pas être définis comme intermédiaires, mais qui ont été détectés dans les études du métabolisme/sur la transformation (végétaux, animaux producteurs de denrées alimentaires, cultures destinées à la transformation et rotations culturales) doivent être considérés comme pertinents pour l'évaluation des risques pour le consommateur, sauf s'il peut être scientifiquement prouvé (par exemple par la relation structure-activité, par des études toxicologiques de recoupement) que, du point de vue de leur concentration également, ils ne constituent pas un risque potentiel pour le consommateur.

6.2.1. *Végétaux*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Réaliser des études sur les végétaux à moins qu'aucune partie des végétaux ou des produits végétaux ne soit destinée à être utilisée comme matériel pour denrées alimentaires ou aliments pour animaux ou qu'un niveau «zéro» de résidus s'applique (dans le cas des appâts par exemple).

Conditions d'essai

Lors de la conception des études du métabolisme, il convient de tenir compte de la méthode d'application envisagée (comme le traitement des semences, la pulvérisation du sol/la pulvérisation foliaire, le trempage, la nébulisation) et des propriétés de la substance active (comme les propriétés systémiques ou la volatilité). Les études du métabolisme doivent porter sur des cultures issues de différentes catégories de cultures dans lesquelles seraient utilisés des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active. À cet effet, il convient de considérer les cultures comme appartenant à l'une des catégories suivantes:

a) fruits (code F);

b) racines (code R);

c) plantes à feuilles (code L);

d) céréales/graminées (code C/G);

e) plantes légumineuses et oléagineuses (code P/O);

f) divers.

La catégorie «Divers» ne doit être utilisée qu'au cas par cas.

Transmettre une étude du métabolisme pour chaque type de groupe de cultures pour lequel une utilisation est proposée. Afin d'extrapoler les résultats d'études du métabolisme avec une substance active à tous les groupes de cultures, il convient d'effectuer des études du métabolisme sur au moins trois cultures représentatives (relevant des différents groupes de cultures, sauf dans la catégorie «Divers»). Si les résultats de ces trois études mettent en évidence une voie métabolique comparable (d'un point de vue qualitatif et, dans une moindre mesure, quantitatif), il n'est pas nécessaire de réaliser des études complémentaires. Si les résultats des études disponibles pour trois de ces catégories démontrent que la voie de dégradation n'est pas similaire dans les trois catégories, il convient de fournir des études pour les catégories restantes à l'exception de la catégorie «Divers».

▼B

Si l'autorisation est demandée pour un seul groupe de cultures, les études du métabolisme réalisées sur une culture appartenant à ce groupe de cultures suffisent, à condition que la culture soit vraiment représentative du groupe de cultures et que la voie métabolique soit mise en évidence.

Les études doivent être en rapport avec le modèle d'utilisation prévue de l'ingrédient actif, tel un traitement foliaire, un traitement des sols/semences ou un traitement postérieur à la récolte. Si, par exemple, trois études ont été réalisées sur l'application foliaire et que, à une date ultérieure, l'application au sol (comme le traitement des semences, les granulés ou le trempage du sol) est proposée, au moins une étude complémentaire en rapport avec l'application au sol doit être menée. Le demandeur doit examiner avec les autorités nationales compétentes la possibilité de remplacer une étude foliaire par une étude postérieure à la récolte.

Fournir une évaluation des résultats des différentes études en ce qui concerne:

a) le site d'absorption (les feuilles ou les racines, par exemple);

b) la formation des métabolites et des produits de dégradation;

c) la distribution des résidus entre les parties caractéristiques de la culture au moment de la récolte (l'accent étant placé en particulier sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux);

d) les voies métaboliques.

Si les études montrent que la substance active, les métabolites ou les produits de dégradation pertinents ne sont pas absorbés par la culture, il convient d'en donner l'explication.

6.2.2. *Volaille*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir des études du métabolisme réalisées sur la volaille lorsque le produit phytopharmaceutique est destiné à être employé sur des cultures dont des parties ou des produits, y compris après transformation, sont utilisés pour nourrir la volaille et lorsqu'il est prévu que l'absorption dépasse 0,004 mg/kg mc/jour ([1]).

Conditions d'essai

Les études doivent être menées sur des poules pondeuses.

Les doses doivent être au moins équivalentes à l'exposition journalière maximale probable résultant de toutes les utilisations prévues.

S'il n'est pas possible de déceler les métabolites avec des doses de 10 mg/kg d'aliments pour animaux (matière sèche), des doses plus élevées peuvent être utilisées.

Si aucune étude sur l'alimentation des animaux n'est effectuée, il convient d'établir les concentrations à l'équilibre dans l'œuf dans le cadre de l'étude du métabolisme en tenant compte du fait que les concentrations à l'équilibre sont en général atteintes au plus tard 14 jours à partir de l'administration d'une dose chez la volaille en période de ponte.

([1]) mg/kg mc/jour = mg de substance active / kg de masse corporelle de l'espèce considérée / jour.

▼B

6.2.3. *Ruminants en lactation*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir des études du métabolisme réalisées sur les ruminants en lactation lorsque le produit phytopharmaceutique est destiné à être employé sur des cultures dont des parties ou des produits, y compris après transformation, sont utilisés pour nourrir les ruminants et lorsqu'il est prévu que l'absorption dépasse 0,004 mg/kg mc/jour.

Conditions d'essai

Effectuer les études si possible sur des chèvres en lactation ou, sinon, sur des vaches en lactation.

Les doses doivent être au moins équivalentes à l'exposition journalière maximale probable résultant de toutes les utilisations prévues.

S'il n'est pas possible de déceler les métabolites avec des doses de 10 mg/kg d'aliments pour animaux (matière sèche), des doses plus élevées peuvent être utilisées.

Si aucune étude sur l'alimentation des animaux n'est effectuée, il convient d'établir les concentrations à l'équilibre dans le lait dans le cadre de l'étude du métabolisme en tenant compte du fait que les concentrations à l'équilibre sont en général atteintes au bout de cinq à sept jours à partir de l'administration d'une dose chez les ruminants en lactation.

6.2.4. *Porcs*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir des études du métabolisme réalisées sur les porcs lorsque le produit phytopharmaceutique est destiné à être employé sur des cultures dont des parties ou des produits, y compris après transformation, sont utilisés pour nourrir les porcs, lorsqu'il apparaît que les voies métaboliques diffèrent dans des proportions significatives chez le rat par rapport aux ruminants et lorsqu'il est prévu que l'absorption dépasse 0,004 mg/kg mc/jour.

Conditions d'essai

Les études doivent être menées sur des porcs.

Les doses doivent être au moins équivalentes à l'exposition journalière maximale probable résultant de toutes les utilisations prévues.

S'il n'est pas possible de déceler les métabolites avec des doses de 10 mg/kg d'aliments pour animaux (matière sèche), des doses plus élevées peuvent être utilisées.

La durée de cette étude doit être la même que pour les ruminants en lactation.

6.2.5. *Poissons*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Des études du métabolisme réalisées sur les poissons peuvent être exigées lorsque le produit phytopharmaceutique est destiné à être employé sur des cultures dont des parties ou des produits, y compris après transformation, sont utilisés pour nourrir les poissons et lorsque les applications envisagées peuvent entraîner la présence de résidus dans les aliments pour animaux.

Il est permis d'utiliser les résultats des études prévues au point 8.2.2.3. s'il peut être scientifiquement prouvé qu'ils peuvent être considérés comme équivalents. Il convient d'accorder une attention particulière aux différentes voies d'ingestion.

▼B

6.3. **Étude quantitative des résidus dans les végétaux**

Les objectifs des études quantitatives des résidus dans les végétaux doivent être les suivants:

— quantifier les concentrations de résidus maximales probables de tous les composants couverts par les différentes définitions de résidus dans les cultures traitées, au moment de leur récolte ou de la sortie du stock, conformément aux BPA proposées, et

— déterminer, le cas échéant, le taux de dissipation des résidus du produit phytopharmaceutique dans les végétaux.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de toujours effectuer ces études lorsque le produit phytopharmaceutique doit être appliqué sur des végétaux ou produits végétaux utilisés comme denrées alimentaires ou aliments pour les animaux, ou lorsque les résidus contenus dans le sol ou dans d'autres substrats peuvent être absorbés par ces végétaux, sauf s'il est possible de pratiquer une extrapolation à partir de données adéquates portant sur une autre culture.

Lors de la planification des essais sur les résidus, il convient de garder à l'esprit que les informations sur les résidus présents soit dans des cultures matures ou immatures peuvent présenter un intérêt, du point de vue de l'évaluation des risques, pour d'autres aspects tels que l'écotoxicologie ou la sécurité des travailleurs.

Conditions d'essai

Les essais contrôlés sur les résidus doivent correspondre aux BPA critiques proposées. Les conditions d'essai (comme le nombre maximal d'applications proposées, l'intervalle le plus court entre les applications, la concentration et le taux d'application maximaux, les intervalles de sécurité les plus critiques [1]) du point de vue de l'exposition) doivent être définies afin de quantifier les concentrations de résidus maximales pouvant raisonnablement se présenter et doivent être représentatives des conditions réalistes des BPA critiques dans lesquelles la substance active doit être utilisée.

Pour la mise au point du programme d'essais contrôlés sur les résidus, il convient de tenir compte de facteurs comme les principales zones de culture et l'éventail des conditions susceptibles d'y être rencontrées.

Il y a lieu de tenir compte également des différences entre les méthodes de production agricole (par exemple utilisation en plein air ou en intérieur), des époques de production et des types de formulation.

Pour l'évaluation du comportement des résidus et la fixation des limites maximales de résidus (LMR) conformément au règlement (CE) n° 396/2005, il convient de diviser l'Union européenne en deux zones, une zone nord et une zone sud. Aux fins d'une utilisation sous serre, en tant que traitement postérieur à la récolte ou pour traiter des locaux de stockage vides, une zone de résidus doit s'appliquer.

Il est difficile de déterminer le nombre d'essais nécessaire avant l'évaluation de leurs résultats. Dans l'hypothèse où toutes les autres variables ayant une incidence sur les niveaux de résidus sont comparables, le nombre minimal d'essais devrait varier pour chaque zone de résidus entre un minimum de 4 essais pour une culture mineure et un minimum de 8 essais pour une culture majeure.

[1]) On entend par intervalles de sécurité dans la présente section les délais avant récolte et les délais de rétention ou de stockage dans le cas des traitements postérieurs à la récolte.

▼B

Toutefois, si les BPA sont identiques dans les deux zones de résidus, 6 essais répartis de manière égale dans les zones de culture représentatives sont normalement suffisants pour une culture mineure.

Le nombre d'études à réaliser peut être réduit si les essais sur les résidus montrent que les niveaux de résidus dans les végétaux ou les produits végétaux sont inférieurs à la limite de quantification. Le nombre d'essais ne doit pas être inférieur au minimum de trois par zone pour les cultures mineures et de quatre par zone pour les cultures majeures.

Lorsque des études représentatives portant sur le métabolisme des végétaux permettent de prédire un niveau «zéro» de résidus, il convient de réaliser trois essais sur des produits importants dans le régime alimentaire. Aucun essai n'est exigé pour les produits sans importance dans le régime alimentaire. Un niveau «zéro» de résidus est prévisible lorsque les études ayant eu recours à des taux d'application amplifiés par rapport à ceux envisagés n'ont mis en évidence aucun résidu détectable.

Sous réserve que les conditions soient comparables et que les essais soient largement répandus sur différentes zones, la réalisation d'essais sur une seule période de végétation devrait être suffisante.

Une partie des essais peut être remplacée par des essais réalisés hors de l'Union, à condition qu'ils correspondent aux BPA critiques et que les conditions de production (telles que les pratiques culturales et les conditions climatiques) soient comparables.

Les essais montrant le comportement des résidus dans les traitements postérieurs à la récolte doivent être effectués en différents endroits et sur divers cultivars. Une série d'essais doit être réalisée pour chaque méthode d'application et condition de stockage, à moins qu'il soit possible de déterminer clairement la situation la plus défavorable quant aux résidus.

Lorsqu'un produit phytopharmaceutique est utilisé à la fois au champ et en intérieur sur la base de la même BPA, il convient de fournir un dossier complet pour les deux situations, sauf s'il est déjà acquis qu'une des utilisations est la BPA critique.

Il convient de vérifier au cas par cas, en tenant compte de la morphologie des végétaux et des conditions d'application, s'il est possible d'extrapoler les données relatives à la culture utilisée dans l'étude du métabolisme à d'autres cultures appartenant au même groupe de cultures.

Si une partie significative du produit comestible existe au moment de l'application, la moitié des essais contrôlés sur les résidus dont il est fait rapport doit inclure des données destinées à mettre en évidence l'effet du facteur temps sur la concentration de résidus présents (courbes de dissipation des résidus), sauf si la partie comestible n'est pas exposée pendant l'application du produit phytopharmaceutique dans les conditions d'utilisation proposées. Pour les cultures récoltées après floraison (comme les fruits ou les légumes-fruits), une partie significative de la culture comestible est présente dès la pleine floraison (BBCH 65). Pour la plupart des cultures dont on récolte les parties feuillues (par exemple la laitue), cette condition est remplie si 6 feuilles vraies, paires ou verticilles de feuilles sont déployés (BBCH 16).

Dans le cas d'une substance active pour laquelle une DARf a été établie, il est possible d'analyser la distribution des résidus entre unités individuelles au moyen d'études de variabilité. Si un nombre suffisant de résultats est disponible, le coefficient de variation par défaut peut être remplacé par un coefficient spécifique découlant de ces études.

▼B

6.4. **Études sur l'alimentation des animaux**

L'objectif des études sur l'alimentation des animaux est de quantifier les résidus présents dans les produits d'origine animale qui résultent de résidus présents dans les aliments pour animaux.

Les résultats d'une étude sur l'alimentation des animaux menée sur de poules pondeuses doivent être extrapolés à toute la volaille productrice de denrées alimentaires. Les résultats d'une étude sur l'alimentation des animaux menée sur des vaches en lactation et, si nécessaire, sur des porcs, doivent être extrapolés à tous les mammifères producteurs de denrées alimentaires.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir des études sur l'alimentation des animaux lorsqu'il ressort des études du métabolisme que des résidus à des concentrations supérieures à 0,01 mg/kg peuvent être présents dans les tissus animaux comestibles, le lait, les œufs ou le poisson, compte tenu des concentrations de résidus présentes dans les aliments pour animaux potentiels obtenues à la suite de l'administration d'une dose, calculée sur la base du poids sec.

Il n'est pas nécessaire de réaliser des études sur l'alimentation des animaux lorsque l'absorption est inférieure à 0,004 mg/kg mc/jour, sauf dans les cas où le résidu, c'est-à-dire la substance active, ses métabolites ou produits de dégradation, tels que définis dans la définition du résidu pour l'évaluation des risques, tend à s'accumuler.

6.4.1. *Volaille*

Les études sur l'alimentation de la volaille doivent être réalisées sur des poules pondeuses. Pour chaque régime de traitement choisi, il convient de traiter au moins neuf poules.

En général, l'aliment est administré selon trois dosages (première dose = concentration de résidus prévue). Les doses doivent être administrées aux animaux sur une période de 28 jours au moins ou jusqu'à ce que la concentration à l'équilibre soit atteinte dans les œufs.

6.4.2. *Ruminants*

Les études sur l'alimentation des ruminants doivent être réalisées sur des vaches en lactation. Pour chaque régime de traitement choisi, il convient de traiter au moins trois vaches laitières.

En général, l'aliment est administré selon trois dosages (première dose = concentration de résidus prévue). Les doses doivent être administrées aux animaux sur une période de 28 jours au moins ou jusqu'à ce que la concentration à l'équilibre soit atteinte dans le lait.

6.4.3. *Porcs*

S'il ressort des études du métabolisme que les voies métaboliques sont sensiblement différentes chez le porc par rapport aux ruminants, il convient d'effectuer une étude sur l'alimentation des porcs. Pour chaque régime de traitement choisi, il convient de traiter au moins trois porcs.

En général, l'aliment est administré selon trois dosages (première dose = concentration de résidus prévue). Les doses doivent être administrées aux animaux durant la même période au moins que celle prévue pour les ruminants.

6.4.4. *Poissons*

Une étude sur l'alimentation des poissons peut être exigée si l'on peut raisonnablement s'attendre à la présence, dans les tissus comestibles, de résidus à des concentrations supérieures à 0,01 mg/kg sur la base des résultats de l'étude du métabolisme des poissons et des concentrations maximales estimées de résidus susceptibles d'être présentes dans les aliments pour poissons. Il convient d'accorder une attention particulière aux substances lipophiles ayant une tendance intrinsèque à l'accumulation.

▼B

6.5. **Effets de la transformation**

6.5.1. *Nature du résidu*

L'objectif des études sur la nature du résidu est de déterminer si la présence de résidus dans les produits agricoles crus entraîne ou non la formation de produits de dégradation ou de réaction pendant la transformation, ce qui peut nécessiter une évaluation séparée du risque.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir des études sur la nature des résidus lors de la transformation si des résidus sont susceptibles d'être observés dans des produits d'origine végétale ou animale soumis à la transformation à une concentration d'au moins 0,01 mg/kg (sur la base de la définition du résidu pour l'évaluation des risques pour le produit cru). Aucune étude n'est toutefois requise dans les cas suivants:

— lorsqu'il s'agit de substances dont la solubilité dans l'eau est inférieure à 0,01 mg/l,

— lorsque seules des opérations physiques simples, n'entraînant pas de changement de la température du produit, sont réalisées, comme le lavage, l'épluchage ou le pressage, ou

— lorsque la distribution des résidus entre la pulpe et la peau non comestible est le seul effet de la transformation.

Conditions d'essai

En fonction de la concentration prévue et de la nature chimique du résidu contenu dans le produit d'origine végétale ou animale, diverses conditions d'hydrolyse représentatives (simulant les opérations de transformation caractéristiques) doivent être examinées, le cas échéant. Il convient également de prêter attention aux effets des processus autres que l'hydrolyse et du risque de formation de produits de dégradation ayant une importance toxicologique.

Il convient de réaliser les études avec une ou plusieurs formes radiomarquées de la substance active.

6.5.2. *Distribution du résidu entre la peau non comestible et la pulpe*

Les objectifs des études sur la distribution du résidu entre la peau non comestible et la pulpe sont les suivants:

— déterminer la distribution quantitative des résidus entre la peau non comestible et la pulpe,

— estimer les facteurs de transformation, et

— permettre une estimation plus réaliste de l'ingestion de résidus par la ration alimentaire ou fourragère.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Fournir des études pour les produits végétaux dont la peau est non comestible (comme les melons et les bananes) ou rarement consommée intégralement par les consommateurs (comme les agrumes).

Conditions d'essai

Réaliser ces études dans le cadre des essais contrôlés sur les résidus, le nombre de résultats communiqués dépendant du nombre d'essais sur les résidus réalisés. Accorder une attention particulière à une éventuelle contamination de la pulpe. Prendre des mesures de précaution afin de calculer une concentration de résidus maximale réaliste.

▼B

6.5.3. *Étude quantitative des résidus dans les produits transformés*

Les principaux objectifs des études quantitatives des résidus dans les produits transformés sont les suivants:

— déterminer la distribution quantitative des résidus dans les différents produits transformés utilisés comme denrées alimentaires ou aliments pour les animaux,

— estimer les facteurs de transformation, et

— permettre une estimation plus réaliste de l'ingestion de résidus par la ration alimentaire ou fourragère.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Lorsqu'il s'agit de décider s'il est, ou non, nécessaire d'effectuer des études sur la transformation, il convient de tenir compte:

a) de l'exposition alimentaire à un produit transformé dans le cadre d'une ration alimentaire (comme les pommes) ou fourragère (comme la pulpe de pomme);

b) de la concentration des résidus dans le végétal ou produit végétal à transformer (normalement $\geq$ 0,1 mg/kg);

c) des propriétés physiques et chimiques de la substance active et de ses métabolites pertinents (comme la liposolubilité dans le cas de la transformation de graines oléagineuses); et

d) de la possibilité que des produits de dégradation toxicologiquement significatifs soient détectés après la transformation du végétal ou du produit végétal.

Si la concentration de résidus est inférieure à 0,1 mg/kg, il convient d'effectuer des études sur la transformation si la contribution du produit considéré à l'apport journalier maximum théorique (AJMT) est supérieure ou égale à 10 % de la DJA ou si l'apport journalier estimé est supérieur ou égal à 10 % de la DARf pour n'importe quelle ration alimentaire d'un groupe de consommateurs européens.

Il n'est pas nécessaire de réaliser des études sur la transformation si les végétaux ou les produits végétaux sont exclusivement utilisés crus (non transformés) comme denrées alimentaires et aliments pour animaux.

Dans certains cas, un simple calcul suffit pour déterminer le facteur de transformation, comme la concentration par déshydratation ou les facteurs de dilution, tant qu'il n'est pas prévu que le processus en cause ait une incidence sur la nature des résidus.

Transformation industrielle

Si les propriétés de la substance active, de l'impureté ou du métabolite, selon le cas, suggèrent que la substance active, l'impureté ou le métabolite peut se concentrer dans une fraction transformée donnée, alors une étude sur la transformation est nécessaire même dans les situations où la concentration de résidu dans le végétal ou le produit végétal à transformer est inférieure à 0,1 mg/kg. Dans ces cas, il convient d'utiliser des taux d'application amplifiés jusqu'à cinq fois ou des délais avant récolte raccourcis lorsqu'ils sont nécessaires pour obtenir un résidu quantifiable dans le végétal ou le produit végétal à transformer. Il n'est pas nécessaire d'exiger une étude sur la transformation si des taux d'application amplifiés (jusqu'à cinq fois) ne parviennent pas à produire un résidu quantifiable dans le végétal ou le produit végétal à transformer. Il convient de tenir compte de la phytotoxicité si l'on envisage de recourir à des taux amplifiés.

▼B

Transformation domestique

Pour les processus de transformation domestique ou artisanale, ou les processus de transformation industrielle mineure, lorsqu'aucun résidu n'a été décelé à une concentration égale ou supérieure à 0,1 mg/kg dans le produit agricole cru à la BPA recommandée dans le cadre d'essais contrôlés au champ menés avec la dose maximale mentionnée sur l'étiquette et un délai avant récolte minimal, aucune étude sur la transformation n'est requise.

Conditions d'essai

Les études sur la transformation doivent porter sur des préparations domestiques (telles que des légumes cuisinés) ou des processus industriels commerciaux (tels que la production de jus de pomme). Elles doivent être réalisées sur au moins une culture ou un groupe de cultures représentatifs, pour laquelle une utilisation est envisagée. Le choix de la culture et du processus doit être justifié et expliqué.

La technologie utilisée dans les études sur la transformation doit correspondre aussi étroitement que possible aux conditions réelles normalement rencontrées. Pour chaque culture à analyser, il convient de réaliser deux études par processus afin de déterminer les facteurs de concentration et de dilution dans les produits transformés. Si plus d'une méthode de transformation est utilisée, il convient de choisir celle susceptible de produire la concentration de résidus la plus élevée dans le produit transformé destiné à la consommation humaine. Les résultats doivent être extrapolés à toutes les cultures d'un groupe de cultures qui sont soumises au même processus.

Si les résultats (facteur de transformation) des deux études varient pour les principaux produits transformés de plus de 50 %, d'autres études doivent être fournies pour établir un facteur de transformation cohérent.

Des études complémentaires doivent être effectuées si, en utilisant des facteurs de transformation obtenus par extrapolation, l'estimation de l'ingestion par la ration alimentaire ou fourragère dépasse la DJA ou la DARf. Ces études doivent porter sur les processus et produits qui contribuent le plus au dépassement de la DJA/DARf.

6.6. **Résidus contenus dans les cultures en rotation**

Il convient de réaliser des études sur les résidus contenus dans les cultures alternées pour permettre de déterminer la nature et l'ampleur de l'éventuelle accumulation de résidus dans ces cultures à la suite de leur absorption dans le sol et l'importance des résidus contenus dans ces cultures dans des conditions naturelles (au champ) réalistes.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer des études sur les cultures en rotation en cas d'utilisation du produit phytopharmaceutique dans des cultures permanentes (comme celles des agrumes et des fruits à pépins), semi-permanentes (comme les asperges et les ananas) ou les champignons, lorsque les rotations sur le même substrat ne s'inscrivent pas dans le cadre des pratiques agricoles normales.

6.6.1. *Métabolisme dans les cultures en rotation*

Les objectifs des études du métabolisme dans les cultures en rotation sont les suivants:

a) permettre une estimation des résidus terminaux totaux dans la fraction pertinente des produits issus de cultures alternées à la suite du traitement de la culture précédente tel que proposé;

b) identifier les composants principaux du résidu terminal total;

c) indiquer la distribution des résidus entre les fractions pertinentes du produit de la récolte;

▼B

d) identifier les composants principaux du résidu;

e) indiquer les composants supplémentaires à analyser pour les études de quantification des résidus (études au champ sur les rotations culturales);

f) décider de restrictions dans la rotation culturale; et

g) se prononcer sur la nécessité d'effectuer des essais au champ sur les résidus contenus dans les cultures en rotation (études au champ limitées).

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir des études du métabolisme dans les cultures en rotation si le précurseur ou les métabolites issus de la dégradation dans le solsont persistants dans le sol ou en cas de concentrations importantes de métabolites dans le sol.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer des études du métabolisme si les conditions réalistes les plus défavorables sont reproduites de manière appropriée dans d'autres études disponibles portant sur les cultures traitées et réalisées conformément au point 6.2.1, lorsque le produit phytopharmaceutique a été appliqué directement au sol (par exemple en cas de traitement de préplantation ou de prélevée).

Conditions d'essai

Les études du métabolisme doivent porter sur trois cultures au moins appartenant à trois groupes de cultures différents: légumes-racines et légumes-tubercules, légumes-feuilles et céréales. Des données provenant d'autres groupes de cultures peuvent être utiles pour la fixation de LMR. Il convient de planter ces cultures dans un sol traité avec le taux d'application total maximal recommandé pour les cultures précédentes après avoir respecté un délai approprié entre le dernier traitement et la mise en terre qui reproduit un échec de la culture à un stade précoce de la végétation de la culture, une rotation culturale pendant la même période ou année de végétation et une rotation culturale au cours de la période ou année de végétation suivante.

6.6.2. *Étude quantitative des résidus dans les cultures en rotation*

Les objectifs des études sur les résidus dans les cultures alternées sont les suivants:

a) permettre une évaluation de l'importance des résidus dans les cultures en rotation;

b) décider de restrictions dans la rotation culturale;

c) fournir des informations permettant d'estimer l'importance globale des résidus aux fins de l'évaluation des risques alimentaires; et

d) se prononcer sur la nécessité de fixer des LMR pour les cultures alternées.

Situations dans lesquelles les études sont requises

S'il ressort des études sur le métabolisme que des résidus de la substance active, des métabolites pertinents ou des produits de dégradation provenant soit du métabolisme du végétal soit de celui du sol sont susceptibles d'être présents (> 0,01 mg/kg), il convient d'effectuer des études au champ limitées et, si nécessaire, des essais au champ.

▼B

Il n'est pas nécessaire de réaliser des études dans les cas suivants:

— lorsqu'aucune étude du métabolisme sur les cultures en rotation n'est requise, ou

— lorsque des études du métabolisme sur les cultures en rotation montrent qu'aucun résidu préoccupant n'est susceptible d'être présent dans ces cultures.

Conditions d'essai

Il convient d'adopter une stratégie à plusieurs niveaux pour atteindre les objectifs mentionnés ci-dessus. Le premier niveau consiste à mener des études au champ limitées sur deux sites implantés dans des zones de production majeures. Il y a lieu d'utiliser le produit phytopharmaceutique pour lequel l'autorisation est demandée ou une formulation très semblable.

Aucune étude complémentaire n'est requise lorsque, sur la base des résultats des études du premier niveau, aucun résidu détectable (< 0,01 mg/kg) n'est susceptible d'être présent dans les rotations culturales ou si les études du métabolisme n'ont détecté aucun résidu nécessitant une évaluation des risques.

Le deuxième niveau consiste à fournir des données complémentaires afin de permettre une évaluation appropriée des risques alimentaires et la fixation de LMR. Ces études doivent couvrir la pratique courante en matière de rotation culturale. Elles doivent être réalisées en tenant compte des exigences formulées au point 6.3. Les essais doivent être réalisés sur des cultures représentatives des principaux groupes de cultures et reproduire le plus fidèlement possible la pratique agricole. Au moins quatre essais par culture doivent être effectués annuellement dans l'Union. Ces essais doivent être réalisés dans les principales zones de production de l'Union en recourant au taux d'application le plus élevé utilisé pour les cultures précédentes. Si des applications annuelles de substances actives persistantes entraînent des concentrations à l'équilibre dans le sol plus élevées qu'une application unique, il convient de tenir compte de la concentration à l'équilibre. Il convient d'établir les données nécessaires en matière d'essais sur les résidus en concertation avec les autorités compétentes nationales des États membres.

6.7. **Définitions des résidus et limites maximales de résidus proposées**

6.7.1. *Définitions des résidus proposées*

Pour déterminer les composés à inclure dans la définition d'un résidu, il convient d'examiner les éléments suivants:

— l'importance toxicologique des composés,

— les quantités pouvant être présentes, et

— les méthodes d'analyse proposées pour le contrôle et la surveillance postérieurs à l'approbation.

Il peut être nécessaire d'avoir deux définitions différentes d'un résidu: l'une à des fins de contrôle, sur la base du concept de marqueur, et l'autre à des fins d'évaluation des risques, qui tienne compte des composés pertinents sur le plan toxicologique.

Le travail d'analyse dans les essais sur les résidus et les études sur l'alimentation doit porter sur tous les composants de la définition du résidu aux fins de l'évaluation des risques.

6.7.2. *Limites maximales de résidus (LMR) proposées et justification de l'acceptabilité des limites proposées*

Indiquer une limite maximale de résidus pour tous les produits d'origine végétale et animale régis par le règlement (CE) n° 396/2005. Pour tous les autres produits d'origine végétale et animale utilisés comme denrées

▼B

alimentaires ou aliments pour les animaux, ainsi que pour le tabac et les plantes médicinales, indiquer une limite indicative, c'est-à-dire une limite obtenue selon les mêmes principes que ceux utilisés pour la fixation de LMR.

Pour les produits transformés, indiquer les facteurs de transformation, sauf si aucune étude de transformation n'est exigée.

Il convient en outre d'établir les concentrations médianes de résidus dans les essais contrôlés (STMR) et les concentrations de résidus les plus élevées (HR) ainsi que, dans les cas où des facteurs de transformation sont proposés, les concentrations médianes de résidus dans les essais contrôlés dans un produit transformé (STMR-P) et les concentrations de résidus les plus élevées dans un produit transformé (HR-P).

Dans des cas exceptionnels, lorsque les conditions fixées à l'article 16, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 396/2005 sont remplies, des LMR peuvent être proposées sur la base de données de surveillance. Dans de tels cas, la proposition doit couvrir le 95e percentile de la population de données avec un niveau de confiance de 95 %.

6.7.3. *Limites maximales de résidus (LMR) proposées et justification de l'acceptabilité des limites proposées pour les produits importés (tolérances à l'importation)*

Le point 6.7.2 s'applique aux LMR proposées pour les produits importés (tolérances à l'importation).

6.8. **Intervalles de sécurité proposés**

Il convient de fixer des intervalles de sécurité (c'est-à-dire des délais avant récolte pour les utilisations envisagées, ou des délais de rétention ou de stockage en cas d'utilisations postérieures à la récolte) en tenant compte des organismes nuisibles à combattre et des résultats provenant des données relatives aux essais sur les résidus. Ces intervalles doivent durer au moins un jour.

6.9. **Estimation de l'exposition potentielle ou réelle imputable au régime alimentaire ou à d'autres sources**

Lors de l'estimation de l'exposition, il convient de garder à l'esprit que l'évaluation du risque doit tenir compte de la définition du résidu établie pour l'évaluation des risques.

Le cas échéant, il convient de tenir compte de la présence éventuelle de résidus de pesticides provenant de sources autres que les utilisations phytopharmaceutiques actuelles de substances actives (utilisation de substances actives donnant des métabolites communs, utilisation en tant que biocide ou médicament vétérinaire, par exemple) et de l'exposition cumulée à ceux-ci. En outre, il convient d'examiner, le cas échéant, l'exposition cumulée à plus d'une substance active.

6.10. **Autres études**

6.10.1. *Concentration de résidus dans le pollen et les produits de l'apiculture*

L'objectif de ces études est de quantifier les résidus présents dans le pollen et les produits de l'apiculture destinés à la consommation humaine qui résultent des résidus absorbés par les abeilles sur les cultures en floraison.

Le type et les conditions des études à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

▼B

SECTION 7

Devenir et comportement dans l'environnement

7.1. **Devenir et comportement dans le sol**

Il convient de transmettre toutes les informations pertinentes concernant le type et les propriétés du sol utilisé pour les études, y compris le pH, la teneur en carbone organique, la granulométrie et la capacité de rétention d'eau.

Il y a lieu de déterminer la biomasse microbienne des sols utilisés pour les études de dégradation en laboratoire juste avant le début et à la fin de l'étude.

Les sols utilisés pour les études de dégradation, d'adsorption et de désorption ou les études de mobilité doivent être représentatifs de la gamme de sols caractéristiques des différentes régions de l'Union européenne où l'utilisation de la substance est effective ou prévue.

Les sols doivent satisfaire aux conditions suivantes:

— ils doivent couvrir une plage de teneurs en carbone organique, de distribution granulométrique et de $pH_{(de\ préférence\ CaCl2)}$, et

— lorsque d'autres informations, par exemple la solubilité et le taux d'hydrolyse (voir points 2.7 et 2.8) donnent à penser que la dégradation ou la mobilité pourraient dépendre du pH, ils doivent couvrir approximativement les plages de $pH_{(de\ préférence\ CaCl2)}$ suivantes: 5 à 6, 6 à 7 et 7 à 8.

Les sols utilisés doivent, dans la mesure du possible, être fraîchement prélevés. Si l'utilisation de sols stockés est inévitable, le stockage doit être effectué pendant une durée limitée (au maximum trois mois), dans des conditions définies et consignées qui sont de nature à maintenir la viabilité microbienne des sols. Les sols stockés pendant des périodes plus longues ne peuvent être utilisés que pour des études d'adsorption et de désorption.

Il convient de ne pas utiliser de sols présentant des caractéristiques extrêmes en ce qui concerne des paramètres tels que la distribution granulométrique, la teneur en carbone organique et le pH.

Les études au champ doivent être effectuées dans des conditions aussi proches que possible de la pratique agricole normale avec une gamme de sols et de conditions climatiques représentatifs des zones d'utilisation. Les conditions météorologiques doivent être indiquées dans le cas d'études au champ.

7.1.1. *Voie de dégradation dans le sol*

Les données et les informations fournies, jointes à d'autres données et informations pertinentes, doivent être suffisantes pour:

a) définir, dans la mesure du possible, l'importance relative des types de processus mis en jeu (importance relative de la dégradation chimique et de la dégradation biologique);

b) identifier les composants qui représentent à tout moment plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée et, dans la mesure du possible, les résidus non extractibles;

c) identifier, dans la mesure du possible, les composants qui représentent dans au moins deux mesures séquentielles plus de 5 % de la quantité de substance active ajoutée;

▼B

d) identifier, dans la mesure du possible, les composants (> 5 %) pour lesquels, à la fin de l'étude, la formation maximale n'est pas encore atteinte;

e) identifier ou caractériser, dans la mesure du possible, les autres composants présents;

f) établir les proportions relatives des composants (bilan massique); et

g) permettre de définir le résidu préoccupant dans le sol auquel les espèces non ciblées sont ou peuvent être exposées.

Aux fins de la présente section, on entend par résidus non extractibles les espèces chimiques provenant de substances actives contenues dans les produits phytopharmaceutiques utilisés conformément aux bonnes pratiques agricoles, qui ne peuvent être extraites à l'aide de méthodes ne modifiant pas sensiblement la nature chimique de ces résidus ou la nature de la matrice du sol. Ces résidus non extractibles ne sont pas supposés inclure des fragments formés par des voies métaboliques conduisant à des produits naturels.

7.1.1.1. Dégradation aérobie

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient d'indiquer la ou les voies de dégradation aérobie, sauf quand la nature et le mode d'utilisation des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active excluent la possibilité d'une contamination du sol comme c'est le cas pour les utilisations en intérieur sur des produits stockés ou les traitements de cicatrisation pour les arbres appliqués à la brosse.

Conditions d'essai

Il convient de fournir des études sur la ou les voies de dégradation pour un sol au moins. Les teneurs en oxygène doivent être maintenues à des niveaux ne restreignant pas la capacité de métabolisation aérobie des micro-organismes. S'il y a des raisons de croire que la voie de dégradation dépend d'une ou plusieurs propriétés du sol, tels le pH ou la teneur en argile, la voie de dégradation doit être indiquée pour un sol supplémentaire au moins pour lequel les propriétés dépendantes sont différentes.

Les résultats obtenus doivent être présentés sous forme de schémas où figurent les voies concernées et sous forme de bilan présentant la distribution du marquage radioactif en fonction du temps entre:

a) la substance active;

b) le CO_2;

c) les composés volatils autres que le CO_2;

d) les différents produits de transformation identifiés tels que visés au point 7.1.1;

e) les substances extractibles non identifiées; et

f) les résidus non extractibles présents dans le sol.

L'étude des voies de dégradation doit comprendre toutes les opérations possibles permettant de caractériser et de quantifier les résidus non extractibles formés au bout d'une période de 100 jours quand ils

▼B

dépassent 70 % de la substance active appliquée. Le choix des meilleures techniques et méthodes à appliquer doit s'effectuer au cas par cas. Une justification doit être fournie quand les composés concernés ne sont pas caractérisés.

La durée de l'étude est de 120 jours au moins, sauf quand, au bout d'une période plus courte, les concentrations de résidus non extractibles et de CO_2 sont telles qu'elles peuvent être extrapolées de manière fiable à une période de 100 jours. La durée de l'étude est plus longue lorsqu'il est nécessaire d'établir la voie de dégradation de la substance active et de ses métabolites et produits de dégradation ou de réaction.

7.1.1.2. Dégradation anaérobie

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de soumettre une étude sur la dégradation anaérobie à moins que le demandeur ne démontre que l'exposition des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active à des conditions anaérobies est improbable dans les utilisations prévues.

Conditions d'essai

Le point 7.1.1.1 s'applique en ce qui concerne les conditions d'essai à l'exception des teneurs en oxygène qui doivent être réduites au maximum pour garantir que les micro-organismes métabolisent de façon anaérobie.

7.1.1.3. Photodégradation dans le sol

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de soumettre une étude sur la photodégradation dans le sol à moins que le demandeur ne démontre que le dépôt de la substance active à la surface du sol est improbable ou que la photodégradation ne devrait pas contribuer de manière significative à la dégradation de la substance active dans le sol en raison par exemple de la faible absorbance de la lumière par la substance active.

7.1.2. *Taux de dégradation dans le sol*

7.1.2.1. Études de laboratoire

Les études de laboratoire sur la dégradation dans le sol doivent fournir les meilleures estimations possibles du temps nécessaire à la dégradation de 50 % et de 90 % ($DegT50_{lab}$ et $DegT90_{lab}$) de la substance active et de ses métabolites et produits de dégradation et de réaction dans des conditions de laboratoire.

7.1.2.1.1. *Dégradation aérobie de la substance active*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient d'indiquer le taux de dégradation dans le sol, sauf quand la nature et le mode d'utilisation des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active excluent la possibilité d'une contamination du sol comme c'est le cas pour les utilisations en intérieur sur des produits stockés ou les traitements de cicatrisation pour les arbres appliqués à la brosse.

Conditions d'essai

Il convient de soumettre des études sur le taux de dégradation aérobie de la substance active pour trois sols en plus de celui étudié au titre du point 7.1.1.1. Des valeurs DegT50 et DegT90 fiables doivent être disponibles pour quatre sols différents au moins.

La durée de l'étude est de 120 jours au moins. Elle est plus longue lorsqu'il est nécessaire d'établir les parts respectives des métabolites et produits de dégradation ou de réaction au cours du temps. Si plus de 90 % de la substance active est dégradée avant que la fin de la période de 120 jours n'expire, la durée d'essai peut être raccourcie.

▼B

Afin d'évaluer l'influence de la température sur la dégradation, il convient d'effectuer un calcul avec un facteur Q10 approprié ou un nombre approprié d'études complémentaires à diverses températures.

7.1.2.1.2. *Dégradation aérobie des métabolites et des produits de dégradation et de réaction*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient d'indiquer le taux de dégradation aérobie (DegT50 et DegT90) d'au moins trois sols différents pour les métabolites et les produits de dégradation et de réaction présents dans le sol si l'une des conditions suivantes est remplie:

a) ils représentent à tout moment de l'étude plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée;

b) ils représentent plus de 5 % de la quantité de substance active ajoutée dans au moins deux mesures séquentielles;

c) la formation maximale n'est pas atteinte à la fin de l'étude mais représente au moins 5 % de la substance active lors de la mesure finale;

d) tous les métabolites décelés dans des études lysimétriques ont des concentrations annuelles moyennes supérieures à 0,1 µg/l dans le lixiviat.

Il n'est pas nécessaire de réaliser des études lorsqu'il est possible de déterminer de manière fiable trois valeurs DegT50 et DegT90 à partir des résultats des études de dégradation dans lesquelles la substance active est appliquée en tant que substance d'essai.

Conditions d'essai

Les conditions d'essai sont celles indiquées au point 7.1.2.1.1 sauf lorsque la substance d'essai qui sera appliquée est le métabolite ou le produit de dégradation ou de réaction. Il convient de fournir des études sur les métabolites et les produits de dégradation et de réaction lorsque celles-ci sont nécessaires pour obtenir des valeurs DegT50 et DegT90 fiables pour au moins trois sols différents.

7.1.2.1.3. *Dégradation anaérobie de la substance active*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient d'indiquer le taux de dégradation anaérobie de la substance active quand une étude de la dégradation anaérobie doit être effectuée conformément au point 7.1.1.2.

Conditions d'essai

Les valeurs DegT50 et DegT90 en conditions anaérobies de la substance active sont nécessaires pour les conditions d'essai exposées au point 7.1.1.2.

7.1.2.1.4. *Dégradation anaérobie des métabolites et des produits de dégradation et de réaction*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir des études sur la dégradation anaérobie pour les métabolites et les produits de dégradation et de réaction présents dans le sol s'ils remplissent l'une des conditions suivantes:

a) ils représentent à tout moment de l'étude plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée;

b) ils représentent plus de 5 % de la quantité de substance active ajoutée dans au moins deux mesures séquentielles, si possible;

▼B

c) la formation maximale n'est pas encore atteinte à la fin de l'étude mais représente au moins 5 % de la substance active lors de la mesure finale, si possible;

Le demandeur peut déroger à cette exigence en démontrant que les valeurs DegT50 des métabolites et des produits de dégradation et de réaction peuvent être déterminées de manière fiable à partir des résultats des études de dégradation anaérobie menées avec la substance active.

Conditions d'essai

Il convient de fournir des études sur les métabolites et les produits de dégradation et de réaction pour un sol pour les conditions d'essai exposées au point 7.1.1.2.

7.1.2.2. Études au champ

7.1.2.2.1. *Études sur la dissipation dans le sol*

Les études sur la dissipation dans le sol doivent fournir des estimations du temps nécessaire à la dissipation de 50 et 90 % ($DisT50_{champ}$ et $DisT90_{champ}$) de la substance active et, si possible, du temps nécessaire à la dégradation de 50 et 90 % ($DegT50_{champ}$ et $DegT90_{champ}$) de cette même substance dans des conditions naturelles (au champ). Si nécessaire, il convient de fournir des informations sur les métabolites et les produits de dégradation et de réaction.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Réaliser ce type d'études pour la substance active et pour ses métabolites et produits de dégradation et de réaction si l'une des conditions suivantes est remplie:

a) la $DegT50_{lab}$ pour la substance active, la $DegT50_{lab}$ ou la $DisT50_{lab}$ pour les métabolites et les produits de dégradation et de réaction, dans un ou plusieurs sols, déterminées à une température de 20 °C et avec une teneur en humidité du sol correspondant à une valeur pF de 2 (succion), sont supérieures à 60 jours; ou

b) la $DegT90_{lab}$ pour la substance active, la $DegT90_{lab}$ ou la $DisT90_{lab}$ pour les métabolites et les produits de dégradation et de réaction, dans un ou plusieurs sols, déterminées à une température de 20 °C et avec une teneur en humidité du sol correspondant à une valeur pF de 2 (succion), sont supérieures à 200 jours.

Toutefois, lorsque les produits phytopharmaceutiques contenant la substance active sont destinés à être utilisés dans des conditions climatiques froides, il convient de réaliser les études si l'une des conditions suivantes est remplie:

a) la $DegT50_{lab}$ pour la substance active, la $DegT50_{lab}$ ou la $DisT50_{lab}$ pour les métabolites et les produits de dégradation et de réaction, déterminées à une température de 10 °C et avec une teneur en humidité du sol correspondant à une valeur pF de 2 (succion), sont supérieures à 90 jours; ou

b) la $DegT90_{lab}$ pour la substance active, la $DegT90_{lab}$ ou la $DisT90_{lab}$ pour les métabolites et les produits de dégradation et de réaction, dans un ou plusieurs sols, déterminées à une température de 10 °C et avec une teneur en humidité du sol correspondant à une valeur pF de 2 (succion), sont supérieures à 300 jours.

Si, durant les études au champ, les métabolites et les produits de dégradation et de réaction présents dans les études de laboratoire sont inférieurs à la limite de quantification la plus basse qu'il soit techniquement possible d'atteindre, laquelle ne doit pas dépasser l'équivalent de 5 % (base molaire) de la concentration nominale de l'ingrédient actif appliqué, aucune information complémentaire sur le comportement et le devenir de ces composés ne doit être fournie. Dans de tels cas, il convient de fournir une justification scientifiquement valable pour toute différence entre l'apparition en laboratoire et l'apparition au champ des métabolites.

▼B

Conditions d'essai

Poursuivre les études individuelles effectuées sur une gamme de sols représentatifs (normalement au moins quatre types de sol différents situés dans des sites géographiques différents) jusqu'à ce que 90 % au moins de la quantité utilisée se soit dissipée du sol ou se soit transformée en substances qui ne font pas l'objet de l'étude.

7.1.2.2.2. *Études sur l'accumulation dans le sol*

Les études sur l'accumulation dans le sol doivent fournir des informations suffisantes pour permettre l'évaluation de la possibilité d'accumulation des résidus de la substance active et de ses métabolites et produits de dégradation et de réaction. Les études sur l'accumulation dans le sol doivent fournir des estimations du temps nécessaire à la dissipation de 50 et 90 % ($DisT50_{champ}$ et $DisT90_{champ}$) de la substance active et, si possible, du temps nécessaire à la dégradation de 50 et 90 % ($DegT50_{champ}$ et $DegT90_{champ}$) de cette même substance dans des conditions naturelles (au champ).

Situations dans lesquelles les études sont requises

Quand, sur la base des études sur la dissipation dans le sol, il est établi que, dans un ou plusieurs sols, la $DisT90_f$ est supérieure à un an et quand une application répétée est envisagée, au cours de la même période de végétation ou d'années successives, la possibilité d'accumulation de résidus dans le sol et le niveau auquel une concentration à l'équilibre est atteinte doivent être étudiés sauf quand des informations fiables peuvent être fournies par calcul au moyen d'un modèle ou d'un autre type d'évaluation approprié.

Conditions d'essai

Des études au champ de longue durée doivent être effectuées sur au moins deux sols appropriés situés dans des sites géographiques différents et porter sur des applications multiples.

En l'absence de lignes directrices dans la liste visée au point 6 de l'introduction, le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

7.1.3. *Adsorption et désorption dans le sol*

7.1.3.1. Adsorption et désorption

Les informations fournies, jointes à d'autres données pertinentes, doivent être suffisantes pour déterminer le coefficient d'adsorption de la substance active et de ses métabolites et produits de dégradation et de réaction.

7.1.3.1.1. *Adsorption et désorption de la substance active*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Fournir des études sur l'adsorption et la désorption dans le sol, sauf quand la nature et le mode d'utilisation des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active excluent toute possibilité de contamination du sol comme c'est le cas pour les utilisations en intérieur sur des produits stockés ou les traitements de cicatrisation pour les arbres appliqués à la brosse.

Conditions d'essai

Faire rapport des études sur la substance active pour au moins quatre sols.

Lorsqu'il n'est pas possible d'appliquer la méthode des équilibres successifs du fait d'une dégradation rapide, d'autres méthodes comme des études avec des temps réduits d'équilibrage, basées sur la relation quantitative structure à propriété (QSPR) ou sur la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP), sont envisageables. Lorsqu'il n'est pas possible d'appliquer la méthode des équilibres successifs en raison d'une adsorption faible, cette méthode peut être remplacée par des études de lixiviation sur colonne (voir point 7.1.4.1).

▼B

7.1.3.1.2. *Adsorption et désorption des métabolites et des produits de dégradation et de réaction*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Fournir des études sur l'adsorption et la désorption pour tous les métabolites et produits de dégradation et de réaction pour lesquels, dans les études sur la dégradation dans le sol, l'une des conditions ci-dessous est remplie:

a) ils représentent à tout moment de l'étude plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée;

b) ils représentent plus de 5 % de la quantité de substance active ajoutée dans au moins deux mesures séquentielles;

c) la formation maximale n'est pas atteinte à la fin de l'étude mais représente au moins 5 % de la substance active lors de la mesure finale;

d) tous les métabolites décelés dans des études lysimétriques ont des concentrations annuelles moyennes supérieures à 0,1 µg/l dans le lixiviat.

Conditions d'essai

Fournir des études sur les métabolites et les produits de dégradation et de réaction pour trois sols au moins.

Lorsqu'il n'est pas possible d'appliquer la méthode des équilibres successifs du fait d'une dégradation rapide, d'autres méthodes comme des études avec des temps réduits d'équilibrage, basées sur la relation quantitative structure à propriété (QSPR) ou sur la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP), sont envisageables. Lorsqu'il n'est pas possible d'appliquer la méthode des équilibres successifs en raison d'une adsorption faible, celle-ci peut être remplacée par des études de lixiviation sur colonne (voir point 7.1.4.1).

7.1.3.2. Sorption diachronique

Des informations sur la sorption diachronique peuvent être fournies en tant qu'option de niveau supérieur.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Examiner la nécessité de réaliser une étude sur la sorption diachronique avec les autorités nationales compétentes.

Conditions d'essai

En l'absence de lignes directrices dans la liste visée au point 6 de l'introduction, le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes. Il convient également de tenir compte de l'influence du taux de dégradation. Les données sur la sorption diachronique doivent être compatibles avec le modèle dans lequel ces valeurs seront utilisées.

7.1.4. *Mobilité dans le sol*

7.1.4.1. Études de lixiviation sur colonne

7.1.4.1.1. *Lixiviation sur colonne de la substance active*

Les études de lixiviation sur colonne doivent fournir des données suffisantes pour permettre l'évaluation de la mobilité et du potentiel de lixiviation de la substance active.

▼B

Situations dans lesquelles les études sont requises

Fournir des études portant sur quatre sols au moins lorsque, en raison d'une faible adsorption (Koc < 25 l/kg, par exemple), il n'est pas possible d'obtenir des valeurs fiables pour les coefficients d'adsorption dans les études sur l'adsorption et la désorption prévues au point 7.1.2.

7.1.4.1.2. *Lixiviation sur colonne des métabolites et des produits de dégradation et de réaction*

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre l'évaluation du potentiel de mobilité et de lixiviation des métabolites pertinents et des produits de dégradation et de réaction.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il y a lieu de fournir des études portant sur trois sols au moins lorsque, en raison d'une faible adsorption (Koc < 25 l/kg par exemple), il n'est pas possible d'obtenir des valeurs fiables pour les coefficients d'adsorption dans les études sur l'adsorption et la désorption prévues au point 7.1.2.

7.1.4.2. Études lysimétriques

Réaliser, si nécessaire, des études lysimétriques pour fournir des informations sur:

— la mobilité dans le sol,

— le potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines,

— la dispersion potentielle dans le sol.

Situations dans lesquelles les études sont requises

La décision de réaliser ou non une étude lysimétrique, sous la forme d'une étude expérimentale en plein air dans le cadre d'un système d'évaluation de la lixiviation à plusieurs niveaux, doit tenir compte des résultats des études sur la dégradation et d'autres études sur la mobilité, ainsi que des concentrations prévisibles dans l'environnement dans les eaux souterraines (CPE_{eso}) calculées conformément à la partie A, section 9, de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013. Le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

Conditions d'essai

Les études doivent notamment porter sur la situation du cas réaliste le plus défavorable et sur la durée nécessaire à l'observation du potentiel de lixiviation, compte tenu du type de sol, des conditions climatiques, du taux d'application ainsi que de la fréquence et de la période d'application.

Il convient d'analyser l'eau percolée au travers des colonnes de sol à intervalles appropriés et de déterminer les résidus dans les végétaux à la récolte. Les résidus contenus dans au moins cinq couches du profil de sol doivent être déterminés en fin d'essai. Il convient d'éviter les prélèvements intermédiaires d'échantillons étant donné que l'extraction de végétaux (sauf pour la récolte conformément à la pratique agricole normale) et d'échantillons de sol influence le processus de lixiviation.

Il convient d'effectuer le relevé des précipitations et des températures du sol et de l'air à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine).

La profondeur minimale des lysimètres doit être de 100 cm. L'échantillon de sol ne doit pas être modifié. Les températures du sol doivent être similaires aux températures du champ. Une irrigation supplémentaire doit éventuellement être pratiquée afin de garantir une croissance optimale des végétaux et une percolation de l'eau en quantité similaire

▼B

à celle des régions pour lesquelles une autorisation est demandée. Quand, au cours de l'étude, le sol doit être modifié pour des raisons agricoles, il ne doit pas l'être sur une profondeur dépassant 25 cm.

7.1.4.3. Études de lixiviation au champ

Réaliser, si nécessaire, des études de lixiviation au champ pour fournir des informations sur:

— la mobilité dans le sol,

— le potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines,

— la dispersion potentielle dans le sol.

Situations dans lesquelles les études sont requises

La décision de réaliser ou non une étude de lixiviation au champ, sous la forme d'une étude expérimentale en plein air dans le cadre d'un système d'évaluation de la lixiviation à plusieurs niveaux, doit tenir compte des résultats des études sur la dégradation et d'autres études sur la mobilité, ainsi que des concentrations prévisibles dans l'environnement dans les eaux souterraines (CPE_{eso}) calculées conformément à la partie A, section 9, de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013. Le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

Conditions d'essai

Les études doivent notamment porter sur la situation du cas réaliste le plus défavorable compte tenu du type de sol, des conditions climatiques, du taux d'application ainsi que de la fréquence et de la période d'application.

Il convient d'analyser l'eau à intervalles appropriés. Les résidus contenus dans au moins cinq couches du profil de sol doivent être déterminés en fin d'essai. Il convient d'éviter les prélèvements intermédiaires de matériel végétal et de matériel du sol (sauf pour la récolte conformément à la pratique agricole normale) étant donné que l'extraction de végétaux et d'échantillons de sol influence le processus de lixiviation.

Il convient d'effectuer le relevé des précipitations et des températures du sol et de l'air à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine).

Il y a lieu de fournir des informations relatives au niveau piézométrique de la nappe phréatique dans les champs d'essais. En fonction du programme d'essais, il convient de réaliser une caractérisation hydrologique détaillée du champ d'essai. Si des fissurations du sol sont observées au cours de l'étude, elles doivent faire l'objet d'une description exhaustive.

Il convient de prêter attention au nombre et à l'emplacement des dispositifs de prélèvement de l'eau. L'installation dans le sol de ces dispositifs ne doit pas donner lieu à l'apparition de voies d'infiltration privilégiées.

7.2. **Devenir et comportement dans l'eau et les sédiments**

Les informations fournies, jointes à celles concernant un ou plusieurs produits phytopharmaceutiques contenant la substance active, ainsi que d'autres informations pertinentes, doivent être suffisantes pour permettre d'établir ou d'estimer:

▼B

a) la persistance dans les systèmes aquatiques (sédiments de fond et eau, y compris les matières en suspension);

b) le niveau de danger auquel l'eau et les organismes vivant dans les sédiments sont exposés;

c) le potentiel de contamination des eaux de surface et des eaux souterraines.

7.2.1. *Voie et taux de dégradation dans les systèmes aquatiques (dégradation chimique et photochimique)*

Les données et les informations fournies, jointes à d'autres données et informations pertinentes, doivent être suffisantes pour:

a) définir l'importance relative des types de processus mis en jeu (importance relative de la dégradation chimique et de la dégradation biologique);

b) identifier dans la mesure du possible les différents composés;

c) établir les proportions relatives des composés présents et leur distribution entre l'eau, matières en suspension incluses, et les sédiments; et

d) permettre de définir le résidu auquel les espèces non ciblées sont ou peuvent être exposées.

7.2.1.1. Hydrolyse

Situations dans lesquelles les études sont requises

Déterminer et indiquer le taux d'hydrolyse des substances actives purifiées à 20 ou 25 °C. Il y a également lieu d'effectuer des études d'hydrolyse sur les produits de dégradation et de réaction représentant à tout moment plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée dans l'étude de l'hydrolyse, sauf si l'on dispose d'informations suffisantes sur leur dégradation grâce aux essais effectués avec la substance active. Aucune information complémentaire sur l'hydrolyse des produits de dégradation n'est requise s'ils sont considérés comme étant stables dans l'eau.

Conditions d'essai

Il convient de déterminer et d'indiquer le taux d'hydrolyse pour les valeurs pH 4, 7 et 9, en atmosphère stérile et en l'absence de lumière, à 20 ou 25 °C. Pour les substances actives stables ou ayant un faible taux d'hydrolyse à 20-25 °C, ce taux doit être déterminé à 50 °C ou à une autre température supérieure à 50 °C. Si une dégradation se produit à 50 °C ou plus, il convient de déterminer le taux de dégradation à trois autres températures au moins et de tracer un graphique d'Arrhenius pour permettre d'estimer le taux d'hydrolyse à 20 et 25 °C. Il y a lieu d'indiquer l'identité des produits d'hydrolyse et les constantes de vitesse observées. Les valeurs estimées de DegT50 doivent être indiquées pour la température de 20 ou 25 °C.

7.2.1.2. Dégradation photochimique directe

Situations dans lesquelles les études sont requises

Pour les composés ayant un coefficient d'absorption molaire (décadique) (ε) > 10 L × mol^{-1} × cm^{-1} à une longueur d'onde $\lambda \geq$ 295 nm, déterminer et indiquer la phototransformation directe des substances actives purifiées, à moins que le demandeur ne démontre qu'il n'y aura pas de contamination des eaux de surface.

▼B

Il y a également lieu d'effectuer des études sur la dégradation photochimique directe des métabolites et des produits de dégradation et de réaction représentant à tout moment plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée dans l'étude de photolyse, sauf si l'on dispose d'informations suffisantes sur leur dégradation grâce aux essais effectués avec la substance active.

Aucune information complémentaire sur la photolyse des produits de dégradation n'est requise s'ils sont considérés comme étant stables dans des conditions photolytiques.

Conditions d'essai

Déterminer et indiquer la phototransformation directe dans l'eau purifiée (par exemple distillée) tamponnée, à la lumière artificielle et en atmosphère stérile, si nécessaire en utilisant un agent de solubilisation. Au cours de la première étape théorique, il y a lieu d'estimer un taux maximal possible de photolyse sur la base du coefficient d'extinction molaire de la substance active. Si la photolyse est considérée comme étant une voie de dégradation potentielle significative, il y a lieu d'effectuer des essais de photolyse pour connaître l'ordre de grandeur du phénomène (niveau 2). Il convient de déterminer le rendement quantique et la voie/le taux de photolyse directe (niveaux 3 et 4) pour les substances actives s'il ressort de l'étape 2 que la photolyse est importante. Le dossier doit contenir l'identité des produits de dégradation qui, à tout moment de l'étude, représentent plus de 10 % de la substance d'essai appliquée, un bilan massique traduisant la conservation d'au moins 90 % de la radioactivité appliquée et la demi-vie photochimique (DT50).

7.2.1.3. Dégradation photochimique indirecte

Situations dans lesquelles les études sont requises

Des études sur la dégradation photochimique indirecte peuvent être transmises lorsque d'autres données disponibles laissent à penser que la voie et le taux de dégradation en phase aqueuse peuvent être influencés significativement par la photodégradation indirecte.

Conditions d'essai

Effectuer des études dans un système aqueux contenant des composés organiques (substances humiques) et inorganiques (sels) selon une composition caractéristique des eaux de surface naturelles.

7.2.2. *Voie et taux de dégradation biologique dans les systèmes aquatiques*

7.2.2.1. «Biodégradabilité facile»

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de réaliser l'essai de «biodégradabilité facile». En son absence, la substance active doit être considérée par défaut comme n'étant pas «facilement biodégradable».

7.2.2.2. Minéralisation aérobie dans les eaux de surface

Les données et les informations fournies, jointes à d'autres données et informations pertinentes, doivent être suffisantes pour:

a) identifier les composants qui représentent, à tout moment, plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée et, dans la mesure du possible, les résidus non extractibles;

b) identifier, dans la mesure du possible, les composants qui représentent dans au moins deux mesures séquentielles plus de 5 % de la quantité de substance active ajoutée;

▼B

c) identifier, dans la mesure du possible, les composants (> 5 %) pour lesquels, à la fin de l'étude, la formation maximale n'est pas encore atteinte;

d) identifier ou caractériser, dans la mesure du possible, les autres composants présents;

e) établir, le cas échéant, les proportions relatives des composants (bilan massique); et

f) permettre, le cas échéant, de définir le résidu dans les sédiments auquel les espèces non ciblées sont ou peuvent être exposées.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Le demandeur doit fournir des études sur la minéralisation aérobie dans les eaux de surface, à moins qu'il démontre qu'il n'y aura pas de contamination des eaux de surface (eau douce, eau estuarienne et eau de mer).

Conditions d'essai

Indiquer le taux et la ou les voies de dégradation soit dans le cadre d'un essai «pélagique», soit dans le cadre d'un essai «en suspension de sédiments». Il y a lieu d'utiliser si nécessaire des systèmes d'essais complémentaires présentant des différences en ce qui concerne la teneur en carbone organique, la texture ou le pH.

Les résultats obtenus doivent être présentés sous forme de schémas où figurent les voies concernées et sous forme de bilan présentant la répartition en fonction du temps, du marquage radioactif dans l'eau et, le cas échéant, dans les sédiments, entre:

a) la substance active;

b) le CO_2;

c) les composés volatils autres que le CO_2; et

d) les produits de transformation individuels identifiés.

La durée de l'essai ne doit pas dépasser 60 jours, à moins que l'on ait opté pour le procédé semi-continu avec renouvellement périodique de la suspension expérimentale. La durée de l'essai par lots peut toutefois être portée à 90 jours maximum si la dégradation de la substance d'essai a débuté au cours des 60 premiers jours.

7.2.2.3. Étude en système eau-sédiment

Les informations fournies, jointes à d'autres informations pertinentes, doivent être suffisantes pour:

a) identifier les composants qui représentent, à tout moment, plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée et, dans la mesure du possible, les résidus non extractibles;

b) identifier, dans la mesure du possible, les composants qui représentent dans au moins deux mesures séquentielles plus de 5 % de la quantité de substance active ajoutée;

c) identifier, dans la mesure du possible, les composants (> 5 %) pour lesquels, à la fin de l'étude, la formation maximale n'est pas encore atteinte;

▼B

d) identifier ou caractériser, dans la mesure du possible, les autres composants présents;

e) établir les proportions relatives des composants (bilan massique); et

f) définir le résidu dans les sédiments auquel les espèces non ciblées sont ou peuvent être exposées.

Lorsqu'il est fait référence aux résidus non extractibles, ceux-ci sont définis comme des espèces chimiques provenant de substances actives utilisées conformément aux bonnes pratiques agricoles et ne pouvant être extraites à l'aide de méthodes qui ne modifient pas significativement la nature chimique de ces résidus ou la nature de la matrice sédimentaire. Ces résidus non extractibles ne sont pas supposés inclure des fragments formés par des voies métaboliques conduisant à des produits naturels.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Le demandeur doit fournir une étude portant sur un système eau-sédiment, à moins qu'il démontre qu'il n'y aura pas de contamination des eaux de surface.

Conditions d'essai

Indiquer la ou les voies de dégradation pour deux systèmes eau-sédiment. Les deux sédiments sélectionnés doivent être différents du point de vue de leur teneur en carbone organique et de leur texture et, le cas échéant, de leur pH.

Les résultats obtenus doivent être présentés sous forme de schémas où figurent les voies concernées et sous forme de bilan présentant la répartition, en fonction du temps, du marquage radioactif dans l'eau et le sédiment, entre:

a) la substance active;

b) le CO_2;

c) les composés volatils autres que le CO_2;

d) les produits de transformation individuels identifiés;

e) les substances extractibles non identifiées; et

f) les résidus non extractibles présents dans le sédiment.

La durée de l'étude est de 100 jours au moins. Elle est plus longue lorsqu'il est nécessaire d'établir la voie de dégradation et le mode de répartition dans l'eau et les sédiments de la substance active et de ses métabolites et produits de dégradation et de réaction. Si plus de 90 % de la substance active est dégradée avant que la période de 100 jours n'expire, la durée de l'essai peut être raccourcie.

Il convient d'établir le schéma de dégradation des métabolites potentiellement pertinents détectés dans le cadre de l'étude en système eau-sédiment en étendant le champ de l'étude de la substance active ou en réalisant une étude séparée pour les métabolites potentiellement pertinents.

7.2.2.4. Étude en système eau-sédiment irradié

Les dispositions prévues au point 7.2.2.3 s'appliquent également au présent point.

▼B

Situations dans lesquelles les études sont requises

Si la dégradation photochimique est importante, une étude portant sur un système eau-sédiment soumis à l'alternance de photophases et de scotophases peut être fournie en complément.

Conditions d'essai

Le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

7.2.3. *Dégradation dans la zone saturée*

Le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

7.3. **Devenir et comportement dans l'air**

7.3.1. *Voie et taux de dégradation dans l'air*

Indiquer la pression de vapeur de la substance active purifiée comme prévu au point 2.2. Il y a lieu de calculer et de donner une estimation de la demi-vie, dans la haute atmosphère, de la substance active et de tout métabolite et produit de dégradation et de réaction volatils présents dans le sol ou les systèmes aquatiques naturels.

Il y a également lieu d'estimer les demi-vies de la substance active dans la haute atmosphère sur la base de données de surveillance, lorsque des données de surveillance permettant de le faire sont disponibles.

7.3.2. Transport atmosphérique

Le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Si le seuil de volatilisation, Vp = 10^{-5} Pa (couvert végétal) ou 10^{-4} Pa (sol) à une température de 20 °C, est dépassé et que des mesures d'atténuation (de la dérive) sont nécessaires, les données provenant d'essais en milieu confiné peuvent être fournies.

Si nécessaire, des essais destinés à déterminer le dépôt résultant de la volatilisation peuvent être fournis.

Il convient de consulter les autorités nationales compétentes pour déterminer si ces informations sont nécessaires.

7.3.3. *Effets locaux et planétaires*

Pour les substances appliquées en grandes quantités, examiner les effets suivants:

— le potentiel de réchauffement de la planète (PRP),

— le potentiel d'appauvrissement de la couche d'ozone (PACO),

— le potentiel de création d'ozone photochimique (PCOP),

— l'accumulation dans la troposphère,

— le potentiel d'acidification (PA),

— le potentiel d'eutrophisation (PE).

▼B

7.4. **Définition du résidu**

7.4.1. *Définition du résidu pour l'évaluation des risques*

Il convient d'établir, pour chaque compartiment de l'environnement, la définition du résidu pertinente pour l'évaluation des risques afin d'y inclure tous les composants (substance active, métabolites, produits de dégradation et de réaction) décelés conformément aux critères visés dans la présente section.

Il y a lieu de tenir compte de la composition chimique des résidus présents dans le sol, les eaux souterraines, les eaux de surface (eau douce, eau estuarienne et eau de mer), les sédiments et l'air du fait de l'utilisation ou de l'utilisation proposée d'un produit phytopharmaceutique contenant la substance active.

7.4.2. *Définition du résidu à des fins de surveillance*

Compte tenu des résultats des essais toxicologiques et écotoxicologiques, il convient d'établir la définition du résidu à des fins de surveillance afin d'y inclure les composants issus de la définition du résidu pour l'évaluation des risques qui sont considérés comme pertinents pour évaluer les résultats dans ces essais.

7.5. **Données de surveillance**

Il convient de transmettre les données de surveillance disponibles concernant le devenir et le comportement dans le sol, les eaux souterraines, les eaux de surface, les sédiments et l'air de la substance active ainsi que des métabolites et produits de dégradation et de réaction pertinents.

SECTION 8

Études écotoxicologiques

Introduction

1. Il convient de transmettre toutes les données et informations biologiques disponibles concourant à l'évaluation du profil écotoxicologique de la substance active. Celles-ci doivent porter sur tous les effets potentiellement nocifs constatés au cours des investigations écotoxicologiques de routine. Si les autorités nationales compétentes le demandent, il y a lieu de réaliser et de transmettre les études complémentaires nécessaires pour recenser les mécanismes susceptibles d'être en cause et évaluer l'ampleur de ces effets.

2. L'évaluation écotoxicologique doit se fonder sur le risque que représente pour les organismes non ciblés l'utilisation proposée d'un produit phytopharmaceutique contenant la substance active. Lors de l'évaluation des risques, il convient de comparer la toxicité à l'exposition. Le terme habituellement utilisé pour décrire le résultat de cette comparaison est «quotient de risque» (QR). Il convient de souligner que le QR peut être exprimé de différentes manières, par exemple sous la forme du ratio toxicité/exposition (TER) et en tant que quotient de danger (QD). Le demandeur doit tenir compte des informations contenues aux sections 2, 5, 6, 7 et 8.

3. La réalisation d'études séparées sur les métabolites et les produits de dégradation et de réaction issus de la substance active peut se révéler nécessaire lorsque des organismes non ciblés peuvent y être exposés et que les résultats des études concernant la substance active ne permettent pas d'évaluer leurs effets. Avant d'effectuer ces études, le demandeur doit tenir compte des informations contenues aux sections 5, 6 et 7.

Les études entreprises doivent permettre de déterminer si les métabolites et les produits de dégradation ou de réaction sont significatifs et rendre compte de la nature et de l'ampleur des effets susceptibles de se produire.

▼B

4. Pour certains types d'études, il peut être plus approprié d'utiliser un produit phytopharmaceutique à la place de la substance active fabriquée, par exemple pour les essais sur les arthropodes non ciblés, les abeilles, la reproduction des vers de terre, la microflore du sol et les végétaux terrestres non ciblés. Pour certains types de produits phytopharmaceutiques (par exemple suspension encapsulée), il est plus approprié de réaliser des essais avec le produit phytopharmaceutique qu'avec la substance active lorsque ces organismes seront exposés au produit phytopharmaceutique lui-même. Pour les produits phytopharmaceutiques pour lesquels la substance active est toujours destinée à être utilisée avec un phytoprotecteur et/ou synergiste et/ou en combinaison avec d'autres substances actives, il convient d'utiliser des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances additionnelles.

5. Il convient de tenir compte de l'incidence potentielle de la substance active sur la biodiversité et l'écosystème, y compris les effets indirects potentiels causés par une modification de la chaîne alimentaire.

6. Pour les lignes directrices autorisant que l'étude soit conçue de manière à déterminer une concentration effective (CE_x), l'étude doit être effectuée pour déterminer une CE_{10}, une CE_{20} et une CE_{50} ainsi que les intervalles de confiance à 95 % correspondants. Si une méthode reposant sur les CE_x est adoptée, une concentration sans effet observé (CSEO) doit tout de même être déterminée.

Les études acceptables existantes conçues pour déterminer une CSEO ne doivent pas être répétées. Une évaluation de la valeur statistique de la CSEO obtenue grâce à ces études doit être effectuée.

7. Il convient d'utiliser toutes les données sur la toxicité en milieu aquatique lors de l'élaboration d'une proposition visant à établir des normes de qualité environnementale (NQE basée sur la moyenne annuelle, NQE-MA; NQE basée sur la concentration maximale admissible, NQE-CMA). La méthode de détermination de ces normes est décrite dans le «Guide technique pour la détermination des normes de qualité environnementale» ([1]) élaboré aux fins de la directive-cadre sur l'eau 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil ([2]).

8. Pour faciliter l'évaluation de la signification des résultats obtenus, y compris l'estimation de la toxicité intrinsèque et des facteurs influençant la toxicité, il convient d'utiliser, dans la mesure du possible, des individus appartenant à la même souche ou à la même origine certifiée de l'espèce faisant l'objet des différents essais de toxicité.

9. Il convient de mettre au point des études de niveau supérieur et d'analyser les données obtenues à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Des informations exhaustives sur les méthodes statistiques doivent être fournies. Selon le cas et la nécessité, les études de niveau supérieur doivent être étayées par une analyse chimique visant à vérifier que l'exposition s'est produite à un niveau approprié.

10. Dans l'attente de la validation et de l'adoption de nouvelles études et d'un nouveau schéma d'évaluation des risques, les protocoles existants doivent être utilisés pour évaluer le risque aigu et chronique pour les abeilles, y compris les risques pour la survie et le développement des colonies, et pour identifier et mesurer les effets sublétaux pertinents dans l'évaluation des risques.

8.1. **Effets sur les oiseaux et les autres vertébrés terrestres**

Dans toutes les études sur l'alimentation des oiseaux et des mammifères, il y a lieu d'indiquer la dose moyenne administrée, et, si possible, la dose en mg de substance/kg de masse corporelle. Lorsque l'administration s'effectue par les rations alimentaires, la substance active doit y être distribuée uniformément.

([1]) Publication des Communautés européennes, 2011, numéro ISBN 978-92-79-16228-2.
([2]) JO L 327 du 22.12.2000, p. 1.

▼B

8.1.1. *Effets sur les oiseaux*

8.1.1.1. Toxicité orale aiguë pour les oiseaux

Déterminer la toxicité orale aiguë de la substance active pour les oiseaux.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Étudier les effets de la substance active sur les oiseaux sauf si elle est incorporée dans des produits phytopharmaceutiques utilisés par exemple dans des espaces clos et des traitements de cicatrisation, auxquels cas les oiseaux n'y sont exposés ni directement ni indirectement.

Conditions d'essai

Fournir une étude fixant la toxicité orale aiguë (DL_{50}) de la substance active. Dans la mesure du possible, l'étude doit être réalisée avec une espèce de caille [la caille du Japon (*Coturnix coturnix japonica*) ou le colin de Virginie (*Colinus virginianus*)], la régurgitation étant rare chez ces espèces. Elle doit établir si possible les valeurs DL_{50}. Il convient d'indiquer la dose seuil létale, les temps de réponse et de récupération, la DL_{10} et la DL_{20}, ainsi que la dose sans effet observé (DSEO) et les observations macropathologiques. Si la DL_{10} et la DL_{20} ne peuvent être estimées, une explication doit être donnée. Il convient d'optimiser la conception de l'étude pour parvenir à une DL_{50} précise.

La dose maximale utilisée dans les essais ne doit pas dépasser 2 000 mg de substance/kg de masse corporelle; toutefois, en fonction des niveaux d'exposition prévus au champ du fait de l'utilisation envisagée du composé, il peut être nécessaire de recourir à des doses plus élevées.

8.1.1.2. Toxicité alimentaire à court terme chez les oiseaux

Fournir une étude établissant la toxicité alimentaire à court terme. Celle-ci doit mentionner les valeurs CL_{50}, la concentration létale minimale, si possible, les valeurs CSEO, les temps de réponse et de récupération ainsi que les observations pathologiques. Les valeurs CL_{50} et les CSEO doivent être converties en dose alimentaire quotidienne (DL_{50}) exprimée en mg de substance/kg de masse corporelle/jour et en DSEO exprimée en mg de substance/kg de masse corporelle/jour.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Une étude de la toxicité alimentaire (cinq jours) de la substance active pour les oiseaux est uniquement requise lorsque le mode d'action ou les résultats des études sur les mammifères suggèrent que la DL_{50} alimentaire mesurée par l'étude sur la toxicité alimentaire à court terme pourrait être inférieure à la DL_{50} fondée sur une étude de la toxicité orale aiguë. L'essai sur la toxicité alimentaire à court terme doit être effectué dans le seul but de déterminer la toxicité intrinsèque résultant de l'exposition alimentaire, à moins qu'une justification de la nécessité de la réaliser pour d'autres raisons ne soit fournie.

Conditions d'essai

Les espèces testées doivent être les mêmes que celles étudiées au titre du point 8.1.1.1.

8.1.1.3. Toxicité subchronique et toxicité pour la reproduction chez les oiseaux

Fournir une étude établissant la toxicité subchronique et la toxicité pour la reproduction de la substance chez les oiseaux. Celle-ci doit mentionner la CE_{10} et la CE_{20}. Si ces valeurs ne peuvent être estimées, il convient de donner une explication, accompagnée des CSEO exprimées en mg de substance/kg de masse corporelle/jour.

▼B

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient d'analyser la toxicité subchronique et la toxicité pour la reproduction de la substance active chez les oiseaux, à moins que le demandeur ne démontre que l'exposition des adultes ou l'exposition des sites de nidification pendant la période de reproduction est improbable. Cette justification doit être étayée par des informations démontrant qu'il n'y aura ni exposition ni effet différé pendant la période de reproduction.

Conditions d'essai

L'étude doit être réalisée sur les mêmes espèces que celles testées au titre du point 8.1.1.1.

8.1.2. *Effets sur les vertébrés terrestres autres que les oiseaux*

Il convient d'établir les informations suivantes à partir de l'évaluation toxicologique des mammifères fondée sur les études mentionnées à la section 5.

8.1.2.1. Toxicité orale aiguë chez les mammifères

Il convient de déterminer la toxicité orale aiguë et d'exprimer la DL_{50} en mg de substance/kg de masse corporelle/jour.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Étudier les effets de la substance active sur les mammifères sauf si elle est incorporée dans des produits phytopharmaceutiques utilisés par exemple dans des espaces clos et des traitements de cicatrisation, auxquels cas les mammifères n'y sont exposés ni directement ni indirectement.

8.1.2.2. Toxicité à long terme et toxicité pour la reproduction chez les mammifères

Situations dans lesquelles les études sont requises

Analyser la toxicité pour la reproduction de la substance active chez les mammifères, à moins que le demandeur ne produise une justification attestant que l'exposition des adultes pendant la période de reproduction est improbable. Cette justification doit être étayée par des informations démontrant qu'il n'y aura ni exposition ni effet différé pendant la période de reproduction.

La valeur écotoxicologique de référence relative à la toxicité chronique pour les mammifères (DSENO) exprimée en mg de substance/kg de masse corporelle/jour, doit être transmise. Il y a lieu d'indiquer la CE_{10} et la CE_{20}, accompagnées des CSEO exprimées en mg de substance/kg de masse corporelle/jour. Si la CE_{10} et la CE_{20} ne peuvent être estimées, une explication doit être fournie.

8.1.3. *Bioconcentration de la substance active chez les proies d'oiseaux et de mammifères*

Pour les substances actives dont le log Poe > 3, il convient de fournir une évaluation du risque que représente la bioconcentration de la substance chez les proies des oiseaux et des mammifères.

8.1.4. *Effets sur les vertébrés terrestres sauvages (oiseaux, mammifères, reptiles et amphibiens)*

Il convient de présenter et de prendre en considération dans l'évaluation des risques les données disponibles et pertinentes, y compris les ressources bibliographiques publiques relatives à la substance active considérée, en ce qui concerne les effets potentiels sur les oiseaux, les mammifères, les reptiles et les amphibiens (voir point 8.2.3).

▼B

8.1.5. *Effets perturbateurs endocriniens*

Il convient d'examiner si la substance active est un perturbateur endocrinien potentiel selon les lignes directrices adoptées à l'échelon de l'Union ou à l'échelon international. Cet examen peut être réalisé en consultant la section sur la toxicologie chez les mammifères (voir section 5). Il convient en outre de tenir compte des autres informations disponibles sur le profil de toxicité et le mode d'action. Si, à la suite de cette évaluation, la substance active est reconnue comme étant un perturbateur endocrinien potentiel, il y a lieu de discuter avec les autorités nationales compétentes du type et des conditions de l'étude à réaliser.

8.2. **Effets sur les organismes aquatiques**

Il convient de fournir pour chaque substance active les rapports des essais visés aux points 8.2.1, 8.2.4 et 8.2.6, accompagnés des données analytiques sur les concentrations de la substance dans les milieux d'essai.

Lorsque les études de toxicité aquatique portent sur une substance faiblement soluble, les concentrations limites peuvent être inférieures à 100 mg de substance/litre; il convient toutefois d'éviter la précipitation de la substance dans le milieu d'essai et d'utiliser, le cas échéant, un agent de solubilisation, un solvant ou un agent dispersant. Les autorités nationales compétentes peuvent exiger que les essais soient réalisés avec le produit phytopharmaceutique si aucun effet biologique ne survient à la limite de solubilité de la substance active.

Il convient de calculer les valeurs toxicologiques de référence (telles que la CL_{50}, la CE_{10}, la CE_{20}, la CE_{50} et les CSEO) sur la base des concentrations nominales ou des concentrations mesurées moyennes/initiales.

8.2.1. *Toxicité aiguë chez les poissons*

Il convient de fournir une étude sur la toxicité aiguë chez les poissons (CL_{50}) et d'y exposer en détail les effets observés.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il y a lieu d'effectuer un essai sur la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*).

Conditions d'essai

Déterminer la toxicité aiguë de la substance active pour les poissons. Afin de réduire au maximum les essais sur les poissons, une approche par seuil des essais de toxicité aiguë doit être envisagée. Il convient de réaliser un essai limite de la toxicité aiguë chez les poissons à une concentration de 100 mg de substance/litre ou à une concentration appropriée sélectionnée parmi les valeurs de référence pour le risque aquatique (points 8.2.4, 8.2.6 ou 8.2.7) compte tenu de l'exposition limite. Lorsque des cas de mortalité surviennent au cours de l'essai limite sur les poissons, une étude dose-réponse de la toxicité aiguë chez les poissons est exigée pour déterminer une CL_{50} destinée à être utilisée dans l'évaluation des risques menée conformément à l'analyse du quotient de risque pertinent (voir le point 2 de l'introduction de la présente section).

8.2.2. *Toxicité à long terme et toxicité chronique pour les poissons*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Fournir une étude de la toxicité à long terme ou de la toxicité chronique chez les poissons pour toutes les substances actives lorsque l'exposition des eaux de surface est probable et que la substance est jugée stable dans l'eau, c'est-à-dire qu'il y a moins de 90 % de perte par hydrolyse de substance originale en 24 heures (voir point 7.2.1.1). Dans ce cas, une étude portant sur les premiers stades de la vie des poissons doit être fournie. Celle-ci n'est toutefois pas nécessaire si une étude du cycle biologique complet des poissons est soumise.

▼B

8.2.2.1. Essai de toxicité chez les poissons aux premiers stades de la vie

L'essai de toxicité chez les poissons aux premiers stades de la vie doit déterminer les effets sur le développement, la croissance et le comportement et exposer les détails des effets observés. Il convient d'indiquer la CE_{10} et la CE_{20} ainsi que les CSEO. Si la CE_{10} et la CE_{20} ne peuvent être estimées, une justification doit être fournie.

8.2.2.2. Essai sur le cycle biologique complet des poissons

L'essai sur le cycle biologique complet des poissons doit fournir des informations concernant les effets sur la reproduction des générations parentales et sur la viabilité des générations de descendants. Il convient d'indiquer la CE_{10} et la CE_{20} ainsi que les CSEO.

Pour les substances actives qui ne sont pas considérées comme de potentiels perturbateurs endocriniens, un essai sur le cycle biologique complet des poissons peut être exigé en fonction de la persistance et du potentiel de bioaccumulation de la substance.

Pour les substances actives qui satisfont aux critères de dépistage de l'un des essais de dépistage sur les poissons, ou pour lesquelles il existe d'autres signes d'effets perturbateurs endocriniens (voir point 8.2.3), des valeurs de référence appropriées supplémentaires doivent être incluses dans l'essai et être examinées avec les autorités nationales compétentes.

Conditions d'essai

Les études doivent être conçues de manière à prendre en considération les préoccupations que les essais de niveaux inférieurs, les études toxicologiques sur les mammifères et les oiseaux ainsi que d'autres informations ont mises au jour. Le régime d'exposition doit être sélectionné en conséquence, en tenant compte des doses d'application proposées.

8.2.2.3. Bioconcentration chez le poisson

L'essai sur la bioconcentration chez le poisson doit permettre d'établir les facteurs de bioconcentration à l'état stationnaire, les constantes cinétiques d'absorption et les constantes d'élimination, l'excrétion incomplète, les métabolites formés dans le poisson et, si possible, les informations sur l'accumulation spécifique aux organes.

Toutes les données doivent être fournies accompagnées de limites de confiance pour chaque substance d'essai. Les facteurs de bioconcentration sont exprimés en fonction du poids frais total et de la teneur en lipides du poisson.

Pour traiter ce point, il convient de prendre en considération, le cas échéant, les données transmises au titre du point 6.2.5.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Évaluer la bioconcentration de la substance lorsque:

— le log Poe est supérieur à 3 (voir point 2.7) ou qu'il y a d'autres signes de bioconcentration, et

— la substance est jugée stable, c'est-à-dire qu'il y a moins de 90 % de perte par hydrolyse de substance originale en 24 heures (voir point 7.2.1.1).

8.2.3. *Effets perturbateurs endocriniens*

Il convient d'examiner si la substance active est un perturbateur endocrinien potentiel des organismes aquatiques non ciblés selon les lignes directrices adoptées à l'échelon de l'Union ou à l'échelon international. Il convient en outre de tenir compte des autres informations disponibles sur le profil de toxicité et le mode d'action. Si, à la suite de cette

▼B

évaluation, la substance active est reconnue comme étant un perturbateur endocrinien potentiel, il y a lieu de discuter avec les autorités nationales compétentes du type et des conditions des études à réaliser.

8.2.4. *Toxicité aiguë pour les invertébrés aquatiques*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de déterminer la toxicité aiguë pour une espèce de *Daphnia* (de préférence *Daphnia magna*). Pour les substances actives ayant un mode d'action insecticide ou qui présentent une activité insecticide, une deuxième espèce doit être testée, par exemple la larve de chironomidae ou les crevettes mysis (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. Toxicité aiguë pour *Daphnia magna*

Il convient de fournir un essai sur la toxicité aiguë à 24 et 48 heures de la substance active pour *Daphnia magna*, exprimée sous forme de concentration médiane effective (CE_{50}) provoquant l'immobilisation et, si possible, la concentration la plus élevée ne provoquant pas d'immobilisation.

Conditions d'essai

Réaliser les essais avec des concentrations allant jusqu'à 100 mg de substance/litre. Un essai limite avec une concentration de 100 mg de substance/litre peut être réalisé lorsqu'il ressort des résultats de l'essai visant à déterminer l'ordre de grandeur qu'aucun effet n'est à prévoir.

8.2.4.2. Toxicité aiguë pour une espèce invertébrée aquatique supplémentaire

Il convient de fournir un essai sur la toxicité aiguë à 24 et 48 heures de la substance active pour une espèce invertébrée aquatique supplémentaire, exprimée sous forme de concentration médiane effective (CE_{50}) provoquant l'immobilisation et, si possible, la concentration la plus élevée ne provoquant pas d'immobilisation.

Conditions d'essai

Les conditions applicables sont celles fixées au point 8.2.4.1.

8.2.5. *Toxicité à long terme et toxicité chronique pour les invertébrés aquatiques*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de fournir une étude de la toxicité à long terme ou de la toxicité chronique pour les invertébrés aquatiques pour toutes les substances actives lorsque l'exposition des eaux de surface est probable et que la substance est jugée stable dans l'eau, c'est-à-dire qu'il y a moins de 90 % de perte par hydrolyse de substance originale en 24 heures (voir point 7.2.1.1).

Il convient de transmettre une étude de la toxicité chronique réalisée sur une espèce d'invertébré aquatique. Si des essais de toxicité aiguë ont été réalisés sur deux espèces d'invertébrés aquatiques, il convient de tenir compte des valeurs de référence relatives à la toxicité aiguë (voir point 8.2.4) pour déterminer les espèces appropriées à tester dans l'étude de toxicité chronique.

Si la substance active est un régulateur de la croissance des insectes, il convient de réaliser une étude supplémentaire de la toxicité chronique sur des espèces non crustacées pertinentes comme *Chironomus spp.*

8.2.5.1. Toxicité pour la reproduction et le développement chez *Daphnia magna*

L'objectif de l'essai de toxicité pour la reproduction et le développement chez *Daphnia magna* est de mesurer les effets nocifs tels que l'immobilisation et la perte de capacité de reproduction, et de détailler

▼B

les effets observés. Il y a lieu d'indiquer la CE_{10} et la CE_{20}, ainsi que les CSEO. Si la CE_{10} et la CE_{20} ne peuvent être estimées, une explication doit être fournie.

8.2.5.2. Toxicité pour la reproduction et le développement chez une espèce invertébrée aquatique supplémentaire

L'essai de toxicité pour la reproduction et le développement chez une espèce invertébrée aquatique supplémentaire vise à mesurer les effets nocifs tels que l'immobilisation et la perte de capacité de reproduction, et à détailler les effets observés. Il y a lieu d'indiquer la CE_{10} et la CE_{20}, ainsi que les CSEO. Si la CE_{10} et la CE_{20} ne peuvent être estimées, une explication doit être fournie.

8.2.5.3. Développement et émergence chez *Chironomus riparius*

Il convient d'appliquer la substance active à l'eau surmontant le sédiment et de mesurer les effets sur la survie et le développement de *Chironomus riparius*, y compris les effets sur l'émergence des adultes, afin de déterminer les seuils critiques des substances censées interférer avec les hormones de mue des insectes ou avoir des effets sur la croissance et le développement des insectes. Il y a lieu d'indiquer la CE_{10} et la CE_{20}, ainsi que les CSEO.

Conditions d'essai

Mesurer les concentrations de la substance active dans l'eau susjacente et dans le sédiment afin de fixer une CE_{10}, une CE_{20} et une CSEO. Les mesures doivent être effectuées suffisamment régulièrement pour permettre le calcul de valeurs de référence expérimentales basées sur les concentrations moyennes nominales ainsi que sur les concentrations moyennes pondérées dans le temps.

8.2.5.4. Organismes vivant dans les sédiments

Lorsque des études sur le devenir dans l'environnement d'une substance active indiquent ou prévoient son accumulation dans les sédiments aquatiques, il convient d'évaluer l'incidence de cette accumulation sur un organisme vivant dans les sédiments. Le risque chronique pour *Chironomus riparius* ou *Lumbriculus* spp. doit être déterminé. L'essai peut être réalisé sur une autre espèce appropriée lorsqu'il existe une ligne directrice officielle. La substance active doit être appliquée soit à la phase eau soit à la phase sédiment d'un système eau/sédiment et l'essai doit tenir compte de la principale voie d'exposition. Il convient d'exprimer les valeurs de référence clés de l'étude en mg de substance/kg de sédiments secs et en mg de substance/litre d'eau et d'indiquer la CE_{10} et la CE_{20} ainsi que les CSEO.

Conditions d'essai

Mesurer les concentrations de la substance active dans l'eau susjacente et dans le sédiment afin de fixer une CE_{10}, une CE_{20} et une CSEO.

8.2.6. *Effets sur la croissance des algues*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Les essais doivent être réalisés sur une algue verte (comme la *Pseudokirchneriella subcapitata*, également dénommée *Selenastrum capricornutum*).

Pour les substances actives présentant une activité herbicide, réaliser un essai sur une deuxième espèce appartenant à un autre groupe taxinomique comme les diatomées, sur la *Navicula pelliculosa* par exemple.

Les valeurs CE_{10}, CE_{20}, CE_{50} et les CSEO correspondantes doivent être fournies.

▼B

8.2.6.1. Effets sur la croissance des algues vertes

Il convient de fournir un essai fixant les valeurs CE_{10}, CE_{20} et CE_{50} pour les algues vertes ainsi que les valeurs CSEO correspondantes pour le taux de croissance et le rendement des algues, fondées sur des mesures de la biomasse ou sur des variables de mesure de remplacement.

Conditions d'essai

Il convient de tester des concentrations allant jusqu'à 100 mg de substance/litre. Un essai limite avec une concentration de 100 mg de substance/litre peut être réalisé lorsqu'il ressort des résultats d'un essai de détermination de l'ordre de grandeur des concentrations qu'aucun effet n'est à prévoir à des concentrations inférieures.

8.2.6.2. Effets sur la croissance d'une espèce d'algue supplémentaire

Il convient de fournir un essai fixant les valeurs CE_{10}, CE_{20} et CE_{50} pour une espèce d'algue supplémentaire ainsi que les valeurs CSEO correspondantes pour le taux de croissance et le rendement des algues, fondées sur des mesures de la biomasse (ou sur des variables de mesure de remplacement).

Conditions d'essai

Les conditions d'essai applicables sont celles fixées au point 8.2.6.1.

8.2.7. *Effets sur les macrophytes aquatiques*

Il convient de fournir un essai fixant les valeurs CE_{10}, CE_{20} et CE_{50} ainsi que les valeurs CSEO correspondantes pour le taux de croissance et le rendement des espèces de *Lemna*, fondées sur les mesures d'un certain nombre de thalles et d'au moins une variable de mesure supplémentaire (poids sec, poids frais ou superficie des thalles).

Pour d'autres espèces de macrophytes aquatiques, un essai doit permettre d'obtenir des informations suffisantes pour permettre l'évaluation de l'incidence sur les plantes aquatiques et de dégager les valeurs CE_{10}, CE_{20} et CE_{50} ainsi que les valeurs CSEO correspondantes fondées sur la mesure des paramètres appropriés de la biomasse.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Il convient de réaliser un essai en laboratoire sur les espèces de *Lemna* pour les herbicides et les régulateurs de croissance végétale ainsi que pour les substances pour lesquels il ressort des informations fournies au titre du point 8.6 de la partie A de la présente annexe ou du point 10.6 de la partie A de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013 que la substance d'essai a une activité herbicide. Les autorités compétentes nationales peuvent exiger que des essais supplémentaires soient réalisés sur d'autres espèces de macrophytes en fonction du mode d'action de la substance ou si des indices précis de toxicité plus élevée sont mis en lumière chez les espèces de plantes dicotylédones (par exemple inhibiteur de l'auxine, herbicides anti-dicotylédones) ou d'autres espèces de plantes monocotylédones (par exemple herbicides anti-graminées) par des essais d'efficacité ou des essais sur des végétaux terrestres non ciblés. [voir point 8.6 de la partie A de la présente annexe ou point 10.6 de la partie A de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013).

Des essais supplémentaires sur des espèces de macrophytes aquatiques peuvent être réalisés sur une espèce dicotylédone, tels *Myriophyllum spicatum* ou *Myriophyllum aquaticum*, ou une espèce monocotylédone, telle la plante aquatique *Glyceria maxima*, le cas échéant. La nécessité de réaliser ces études doit être examinée avec les autorités nationales compétentes.

Conditions d'essai

Tester des concentrations allant jusqu'à 100 mg de substance/litre. Un essai limite avec une concentration de 100 mg de substance/litre peut être réalisé lorsqu'il ressort des résultats de l'essai de détermination de l'ordre de grandeur des concentrations qu'aucun effet n'est à prévoir.

▼B

8.2.8. *Autres essais sur les organismes aquatiques*

D'autres études sur les organismes aquatiques peuvent être réalisées afin d'affiner le risque identifié; celles-ci doivent permettre d'obtenir des informations et des données suffisantes pour l'évaluation de l'incidence potentielle sur les organismes aquatiques en conditions naturelles.

Les études entreprises peuvent prendre la forme d'essais sur des espèces supplémentaires, d'essais d'exposition modifiée ou d'études de microcosme ou de mésocosme.

Situations dans lesquelles les études sont requises

La nécessité de réaliser ces études doit être examinée avec les autorités nationales compétentes.

Conditions d'essai

Le type et les conditions de l'étude à mener doivent être examinés avec les autorités nationales compétentes.

8.3. **Effets sur les arthropodes**

8.3.1. *Effets sur les abeilles*

Il convient d'évaluer les effets sur les abeilles et d'évaluer le risque, y compris le risque découlant de la présence de résidus de la substance active ou de ses métabolites dans le nectar, le pollen et l'eau, y compris l'eau de guttation. Les rapports sur les essais mentionnés aux points 8.3.1.1, 8.3.1.2 et 8.3.1.3 doivent être transmis, sauf lorsque les produits phytopharmaceutiques contenant la substance active sont exclusivement destinés à être utilisés dans des situations où l'exposition des abeilles est improbable, à savoir:

a) l'entreposage des denrées alimentaires en espace clos;

b) les préparations non systémiques à appliquer au sol, à l'exception des granulés;

c) les traitements non systémiques par trempage des plants et bulbes repiqués;

d) les traitements de cicatrisation;

e) les appâts rodenticides non systémiques;

f) l'utilisation sous serre sans abeilles en tant que pollinisateurs.

Pour les traitements des semences, le risque découlant de la dispersion de poussières au cours de la mise en terre des semences traitées doit être pris en compte. Ce risque doit également être pris en compte lors de l'application de granulés et de granulés anti-limaces. Si une substance active est systémique et doit être utilisée sur des semences, des bulbes, des racines, être appliquée directement au sol, à l'eau d'irrigation, ou appliquée directement sur ou dans la plante, par pulvérisation ou injection dans la tige par exemple, il y a lieu d'évaluer le risque pour les abeilles butinant ces plantes, dont le risque découlant de la présence de résidus du produit phytopharmaceutique dans le nectar, le pollen et l'eau, y compris l'eau de guttation.

Lorsque l'exposition des abeilles est probable, il convient de réaliser des essais consacrés à la toxicité aiguë (par voie orale et par contact) et chronique, y compris les effets sublétaux.

Lorsque les abeilles peuvent être exposées à la présence de résidus dans le nectar, le pollen ou l'eau en raison des propriétés systémiques de la substance active et lorsque la toxicité orale aiguë est <100 µg/abeille ou que la toxicité pour les larves est considérable, les concentrations de résidus dans ces matrices doivent être indiquées

▼B

et l'évaluation des risques doit être fondée sur une comparaison de valeur de référence pertinente avec ces concentrations de résidus. S'il ressort de cette comparaison qu'une exposition à des niveaux toxiques n'est pas à exclure, les effets doivent être analysés dans le cadre d'essais de niveaux supérieurs.

8.3.1.1. Toxicité aiguë pour les abeilles

Lorsque l'exposition des abeilles est probable, il convient de réaliser des essais de toxicité orale aiguë et par contact.

8.3.1.1.1. *Toxicité orale aiguë*

Il convient de fournir un essai de toxicité orale aiguë fixant les valeurs DL_{50} aiguës ainsi que les CSEO. Si des effets sublétaux sont observés, ils doivent être indiqués.

Conditions d'essai

L'essai doit être réalisé avec la substance active. Les résultats doivent être exprimés en µg de substance active/abeille.

8.3.1.1.2. *Toxicité aiguë par contact*

Il convient de fournir un essai de toxicité aiguë par contact fixant les valeurs DL_{50} aiguës ainsi que les CSEO. Si des effets sublétaux sont observés, ils doivent être indiqués.

Conditions d'essai

L'essai doit être réalisé avec la substance active. Les résultats doivent être exprimés en µg de substance active/abeille.

8.3.1.2. Toxicité chronique pour les abeilles

Il convient de fournir un essai de toxicité chronique pour les abeilles fixant les valeurs orales chroniques CE_{10}, CE_{20}, CE_{50} ainsi que les CSEO. Si les valeurs orales chroniques CE_{10}, CE_{20} et CE_{50} ne peuvent être estimées, une explication doit être fournie. Si des effets sublétaux sont observés, ils doivent être indiqués.

Situations dans lesquelles les études sont requises

L'essai doit être effectué lorsque l'exposition des abeilles est probable.

Conditions d'essai

L'essai doit être réalisé avec la substance active. Les résultats doivent être exprimés en µg de substance active/abeille.

8.3.1.3. Effets sur le développement des abeilles mellifères et sur les autres stades de la vie des abeilles mellifères

Une étude du couvain d'abeilles doit être effectuée afin de déterminer les effets sur le développement des abeilles mellifères et l'activité du couvain. L'étude du couvain d'abeilles doit permettre d'obtenir des informations suffisantes pour l'évaluation des risques éventuels que présente la substance active pour les larves d'abeilles.

L'essai doit permettre d'obtenir la CE_{10}, la CE_{20} et la CE_{50} pour les abeilles adultes, si possible, et les larves, ainsi que les CSEO. Si la CE_{10}, la CE_{20} et la CE_{50} ne peuvent être estimées, une explication doit être fournie. Si des effets sublétaux sont observés, ils doivent être indiqués.

▼B

Situations dans lesquelles les études sont requises

L'essai doit être réalisé pour des substances actives pour lesquelles des effets sublétaux sur la croissance ou le développement ne sont pas à exclure, à moins que le demandeur ne démontre qu'il n'est pas possible que le couvain d'abeilles soit exposé à la substance active.

8.3.1.4. Effets sublétaux

Des essais analysant les effets sublétaux, tels les effets sur le comportement et la reproduction, chez les abeilles et, le cas échéant, les colonies, peuvent être requis.

8.3.2. *Effets sur les arthropodes non ciblés autres que les abeilles*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Les effets sur les arthropodes terrestres non ciblés doivent être analysés pour toutes les substances actives, sauf lorsque les produits phytopharmaceutiques contenant la substance active sont exclusivement destinés à être utilisés dans des situations où les arthropodes non ciblés ne sont pas exposés, à savoir:

— l'entreposage des denrées alimentaires dans des espaces clos excluant toute exposition,

— les traitements de cicatrisation,

— les espaces clos équipés d'appâts rodenticides.

Deux espèces indicatrices, le parasitoïde du puceron des céréales *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: Braconidae) et l'acarien prédateur *Typhlodromus pyri* (Acari: Phytoseiidae) doivent toujours être testées. Les essais initiaux doivent être effectués au moyen de plaques de verre, et la mortalité (ainsi que les effets sur la reproduction s'ils ont été évalués) doit être indiquée. Il s'agit de déterminer une relation dose-réponse, et les valeurs du TL_{50} ([1]), du TE_{50} ([2]) ainsi que des CSEO doivent être mentionnées pour l'évaluation des risques pour ces espèces conformément à l'analyse du quotient de risque pertinente. Si des effets nocifs peuvent être clairement prédits sur la base de ces études, des études de niveaux supérieurs peuvent être exigées (voir le point 10.3 de la partie A de l'annexe du règlement (UE) n° 284/2013 pour de plus amples informations).

Pour les substances actives suspectées d'avoir un mode d'action spécial (tels les régulateurs de la croissance des insectes, les inhibiteurs de l'appétit des insectes), les autorités nationales compétentes peuvent exiger la réalisation d'essais supplémentaires portant sur des étapes sensibles de la vie, sur des voies d'absorption spécifiques ou sur d'autres modifications. Il convient d'indiquer la raison ayant conduit au choix des espèces d'essai.

8.3.2.1. Effets sur *Aphidius rhopalosiphi*

Un essai doit permettre d'obtenir des informations suffisantes pour l'évaluation de la toxicité (TL_{50} et CSEO) de la substance active chez *Aphidius rhopalosiphi*.

Conditions d'essai

Les essais initiaux doivent être effectués au moyen de plaques de verre.

([1]) «TL_{50}» est l'abréviation de «taux d'application létal, 50 %»; il s'agit du taux d'application nécessaire pour tuer la moitié des membres d'une population testée au terme d'une durée d'essai déterminée.

([2]) «TE_{50}» est l'abréviation de «taux d'effet, 50 %»; il s'agit du taux d'application nécessaire pour provoquer un effet sur la moitié des membres d'une population testée au terme d'une durée d'essai déterminée.

▼B

8.3.2.2. Effets sur *Typhlodromus pyri*

Un essai doit permettre d'obtenir des informations suffisantes pour l'évaluation de la toxicité (TL_{50} et CSEO) de la substance active chez *Typhlodromus pyri*.

Conditions d'essai

Les essais initiaux doivent être effectués au moyen de plaques de verre.

8.4. **Effets sur la mésofaune et la macrofaune non ciblées du sol**

8.4.1. *Ver de terre – effets sublétaux*

Un essai doit permettre d'obtenir des informations sur les effets sur la croissance, la reproduction et le comportement du ver de terre.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Les effets sublétaux sur les vers de terre doivent être analysés lorsque la substance active est susceptible de contaminer le sol.

Conditions d'essai

Il s'agit de déterminer la relation dose-réponse, et la CE_{10}, la CE_{20} ainsi que les CSEO doivent permettre d'effectuer l'évaluation des risques conformément à l'analyse du quotient de risque appropriée, compte tenu de l'exposition probable, de la teneur en carbone organique (F_{oc}) du milieu d'essai et des propriétés lipophiles (K_{oe}) de la substance d'essai. La substance d'essai doit être incorporée dans le sol afin d'obtenir une concentration dans le sol homogène. Les essais avec les métabolites issus de la dégradation dans le solpeuvent être évités s'il ressort de données analytiques que ces métabolites sont présents à une concentration et pendant une durée adéquates dans l'étude menée avec le précurseur.

8.4.2. *Effets sur la mésofaune et la macrofaune non ciblées du sol (autres que vers de terre)*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Les effets sur les organismes du sol doivent être analysés pour toutes les substances d'essai, sauf dans des situations où les organismes du sol ne sont pas exposés, à savoir:

a) l'entreposage des denrées alimentaires dans des espaces clos excluant toute exposition;

b) les traitements de cicatrisation;

c) les espaces clos équipés d'appâts rodenticides.

Pour les produits phytopharmaceutiques appliqués par pulvérisation foliaire, les autorités nationales compétentes peuvent exiger des données sur *Folsomia candida* et *Hypoaspis aculeifer*. Si des données sont disponibles sur *Aphidius rhopalosiphi* et *Typhlodromus pyri*, elles peuvent être utilisées dans le cadre d'une évaluation des risques initiale. Si l'une des espèces testées au titre du point 8.3.2 suscite des réserves, il convient de fournir des données à la fois sur *Folsomia candida* et sur *Hypoaspis aculeifer*.

En l'absence de données sur *Aphidius rhopalosiphi* et *Typhlodromus pyri*, il convient de fournir les données fixées au point 8.4.2.1.

▼B

Pour les produits phytopharmaceutiques appliqués directement au sol en tant que traitements de sol, sous forme de produit de pulvérisation ou sous une formulation solide, des essais doivent être réalisés à la fois sur *Folsomia candida* et sur *Hypoaspis aculeifer* (voir point 8.4.2.1).

8.4.2.1. Essais au niveau de l'espèce

Un essai doit permettre d'obtenir des informations suffisantes pour l'évaluation de la toxicité de la substance active pour les espèces indicatrices d'invertébrés du sol *Folsomia candida* et *Hypoaspis aculeifer*.

Conditions d'essai

Il s'agit de déterminer la relation dose-réponse, et la CE_{10}, la CE_{20} ainsi que les CSEO doivent permettre d'effectuer l'évaluation des risques conformément à l'analyse du quotient de risque appropriée, compte tenu de l'exposition probable, de la teneur en carbone organique (F_{oc}) du milieu d'essai et des propriétés lipophiles (K_{oe}) de la substance d'essai. La substance d'essai doit être incorporée dans le sol afin d'obtenir une concentration dans le sol homogène. Les essais avec les métabolites issus de la dégradation dans le solpeuvent être évités s'il ressort de données analytiques que ces métabolites sont présents à une concentration et pendant une durée adéquates dans l'étude menée avec le précurseur.

8.5. **Effets sur la transformation de l'azote dans le sol**

Un essai doit permettre d'obtenir des données suffisantes pour l'évaluation de l'incidence de la substance active sur l'activité microbienne du sol exprimée par la transformation de l'azote.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Un essai doit être réalisé lorsque les produits phytopharmaceutiques contenant la substance active sont appliqués sur le sol ou sont susceptibles de contaminer le sol dans des conditions d'utilisation courantes. Dans le cas de substances actives destinées à être utilisées dans des produits phytopharmaceutiques servant à la stérilisation des sols, les études doivent avoir pour objet la détermination des taux de récupération après traitement.

Conditions d'essai

Les sols utilisés doivent être des sols agricoles fraîchement prélevés. Les sites dont ils proviennent ne doivent pas avoir été traités au cours des deux années précédentes par des substances pouvant modifier considérablement la diversité et le niveau des populations microbiennes présentes, sinon de manière transitoire.

8.6. **Effets sur les végétaux supérieurs terrestres non ciblés**

8.6.1. *Résumé des données du dépistage*

Les informations fournies doivent être suffisantes pour permettre l'évaluation des effets de la substance active sur les végétaux non ciblés.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Les données du dépistage doivent permettre de déterminer si les substances d'essai présentent une activité herbicide ou régulatrice de la croissance végétale. Elles incluront les données des essais réalisés sur au moins six espèces végétales provenant de six familles différentes et comprenant à la fois des monocotylédones et des dicotylédones. Les concentrations et les taux testés doivent être supérieurs ou égaux au taux d'application maximal recommandé; le taux utilisé doit être de nature à simuler une utilisation dans des conditions naturelles (au champ), l'essai étant réalisé à l'issue du traitement final, ou consister en un taux appliqué directement et déterminé en fonction de l'accumulation des résidus résultant d'applications multiples du produit phytopharmaceutique. Si les études de dépistage ne couvrent pas l'éventail spécifié des espèces ou les concentrations et les taux nécessaires, il convient de réaliser les essais décrits au point 8.6.2.

▼B

Pour l'évaluation des substances actives présentant une activité herbicide ou régulatrice de la croissance végétale, les données du dépistage ne doivent pas être utilisées. Le point 8.6.2 s'applique.

Conditions d'essai

Un résumé des données disponibles résultant des essais pratiqués pour évaluer l'activité biologique et déterminer l'ordre de grandeur des doses, qu'elles soient positives ou négatives, de nature à fournir des renseignements sur l'incidence éventuelle sur d'autres espèces non ciblées de la flore, doit être fourni et accompagné d'une évaluation de l'incidence potentielle sur les espèces végétales non ciblées.

Ces données doivent être complétées par d'autres informations, présentées sous une forme succincte, relatives aux effets observés sur les plantes durant les essais au champ, à savoir les études au champ portant sur l'efficacité, les résidus, le devenir environnemental et l'écotoxicologie.

8.6.2. *Essais sur les végétaux non ciblés*

Un essai doit permettre d'établir les valeurs TE_{50} de la substance active pour les végétaux non ciblés.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Pour les substances actives présentant une activité herbicide ou régulatrice de la croissance végétale, des essais concentration-réponse de la vigueur végétative et de la levée des semences doivent être fournis pour au moins 6 espèces représentatives de familles chez lesquelles une action herbicide/régulatrice de la croissance végétale a été décelée. Lorsqu'il ressort clairement du mode d'action que les effets portent soit sur la levée des semences, soit sur la vigueur végétative, seule l'étude pertinente doit être réalisée.

Il n'est pas nécessaire de fournir de données lorsque l'exposition est négligeable, par exemple dans le cas de rodenticides, de substances actives utilisées pour les traitements de cicatrisation ou les traitements des semences, ou encore dans des situations où les substances actives sont utilisées sur des produits stockés ou sous serre, ce qui exclut toute exposition.

Conditions d'essai

Fournir des essais dose-réponse réalisés sur une sélection de 6 à 10 espèces végétales monocotylédones et dicotylédones représentatives du plus grand nombre de groupes taxinomiques possible.

8.7. **Effets sur d'autres organismes terrestres (flore et faune)**

Toutes les données disponibles sur les effets du produit sur d'autres organismes terrestres doivent être transmises.

8.8. **Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées**

Un essai doit permettre de fournir une indication sur les effets que peut avoir la substance active sur les systèmes biologiques de traitement des eaux usées.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Les effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées doivent être mentionnés lorsque l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant la substance active peut avoir des effets nocifs sur les installations de traitement des eaux usées.

8.9. **Données de surveillance**

Il convient de transmettre les données de surveillance disponibles relatives aux effets nocifs de la substance active pour les organismes non ciblés.

▼B

SECTION 9

Données bibliographiques

Il convient de fournir un résumé de toutes les données pertinentes provenant de sources scientifiques publiques, validées par la communauté scientifique, sur la substance active, ses métabolites et produits de dégradation ou de réaction ainsi que sur les produits phytopharmaceutiques contenant la substance active.

SECTION 10

Classification et étiquetage

Les propositions de classification et d'étiquetage de la substance active introduites conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 sont motivées et prévoient:

— des pictogrammes,

— des mentions d'avertissement,

— des mentions de danger, et

— des conseils de prudence.

PARTIE B

MICRO-ORGANISMES, Y COMPRIS LES VIRUS

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

1. IDENTITÉ DU MICRO-ORGANISME

1.1. Demandeur

1.2. Producteur

1.3. Nom et description de l'espèce, caractérisation de la souche

1.4. Spécification du matériel utilisé pour la fabrication de produits formulés

1.4.1. Teneur en micro-organisme

1.4.2. Identité et teneur en impuretés, en additifs et en micro-organismes contaminants

1.4.3. Profil analytique des lots

2. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU MICRO-ORGANISME

2.1. Historique du micro-organisme et de ses utilisations – présence naturelle et répartition géographique

2.1.1. Évolution historique

2.1.2. Origine et présence naturelle

2.2. Informations sur le ou les organismes ciblés

▼B

2.2.1. Description du ou des organismes ciblés

2.2.2. Mode d'action

2.3. Plage de spécificité vis-à-vis de l'hôte et effets sur des espèces autres que l'organisme nuisible ciblé

2.4. Stades de développement/cycle biologique du micro-organisme

2.5. Infectiosité, capacité de propagation et de colonisation

2.6. Parenté avec des agents pathogènes végétaux, animaux ou humains connus

2.7. Stabilité génétique du micro-organisme et facteurs susceptibles de la compromettre

2.8. Informations relatives à la production de métabolites (et particulièrement de toxines)

2.9. Antibiotiques et autres agents antimicrobiens

3. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES RELATIVES AU MICRO-ORGANISME

3.1. Fonction

3.2. Domaine d'utilisation envisagé

3.3. Cultures ou produits protégés ou traités

3.4. Mode de production et contrôle de qualité

3.5. Informations concernant la possibilité de l'apparition d'une résistance du ou des organismes ciblés

3.6. Méthodes de prévention de la perte de virulence de l'inoculum initial du micro-organisme

3.7. Procédures et précautions recommandées en matière de manutention, d'entreposage et de transport ou en cas d'incendie

3.8. Procédures de destruction ou de décontamination

3.9. Mesures à prendre en cas d'accident

4. MÉTHODES D'ANALYSE

4.1. Méthodes d'analyse du micro-organisme fabriqué

4.2. Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables ou non viables):

▼B

5. EFFETS SUR LA SANTÉ HUMAINE

5.1. Informations de base

5.1.1. Données médicales

5.1.2. Surveillance médicale du personnel de l'établissement de fabrication

5.1.3. Observations éventuelles de sensibilisation/pouvoir allergisant

5.1.4. Observation directe (cas cliniques, par exemple)

5.2. Études de base

5.2.1. Sensibilisation

5.2.2. Toxicité, pathogénicité et infectiosité aiguës

5.2.2.1. Toxicité, pathogénicité et infectiosité aiguës par voie orale

5.2.2.2. Toxicité, pathogénicité et infectiosité aiguës par inhalation

5.2.2.3. Dose unique intrapéritonéale/sous-cutanée

5.2.3. Essais de génotoxicité

5.2.3.1. Études in vitro

5.2.4. Étude sur cultures cellulaires

5.2.5. Informations concernant la toxicité et la pathogénicité à court terme

5.2.5.1. Effets sur la santé d'une exposition répétée par inhalation

5.2.6. Traitement proposé: mesures de premiers soins et traitement médical

5.3. Études spécifiques de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité

5.4. Études in vivo sur cellules somatiques

5.5. Génotoxicité — études in vivo sur cellules germinales

5.6. Synthèse: toxicité, pathogénicité et infectiosité pour les mammifères et évaluation globale

6. RÉSIDUS DANS OU SUR LES PRODUITS, LES DENRÉES ALIMENTAIRES ET LES ALIMENTS POUR ANIMAUX TRAITÉS

6.1. Persistance et probabilité de multiplication dans ou sur les cultures, les aliments pour animaux ou les denrées alimentaires

▼B

6.2. Informations complémentaires requises

6.2.1. Résidus non viables

6.2.2. Résidus viables

6.3. Résumé et évaluation du comportement des résidus, sur la base des données fournies conformément aux points 6.1 et 6.2

7. DEVENIR ET COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

7.1. Persistance et multiplication

7.1.1. Sols

7.1.2. Eau

7.1.3. Air

7.2. Mobilité

8. EFFETS SUR LES ORGANISMES NON CIBLÉS

8.1. Effets sur les oiseaux

8.2. Effets sur les organismes aquatiques

8.2.1. Effets sur les poissons

8.2.2. Effets sur les invertébrés d'eau douce

8.2.3. Effets sur la croissance des algues

8.2.4. Effets sur les végétaux autres que les algues

8.3. Effets sur les abeilles

8.4. Effets sur les arthropodes autres que les abeilles

8.5. Effets sur les vers de terre

8.6. Effets sur les micro-organismes non ciblés présents dans les sols

8.7. Études supplémentaires

9. SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DES INCIDENCES SUR L'ENVIRONNEMENT

Introduction

i) Les substances actives sont définies à l'article 2, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1107/2009; elles incluent les substances chimiques et les micro-organismes, y compris les virus.

La présente partie énonce les informations requises pour les substances actives constituées de micro-organismes, y compris les virus.

La définition du terme «micro-organisme» figurant à l'article 3 du règlement (CE) n° 1107/2009 s'applique, notamment mais pas exclusivement, aux bactéries, aux champignons, aux protozoaires, aux virus et aux viroïdes.

▼B

ii) Toute demande concernant des micro-organismes doit être accompagnée de toutes les informations et de toute la documentation pertinentes disponibles en l'état actuel des connaissances.

Les informations les plus importantes et les plus utiles sont fournies par la caractérisation et l'identification du micro-organisme. Les informations de ce type sont définies aux sections 1, 2 et 3 (identité, propriétés biologiques, informations complémentaires). Elles constituent la base de l'évaluation des effets du micro-organisme sur la santé humaine et sur l'environnement.

Des données récentes issues d'expérimentations toxicologiques et/ou pathologiques classiques sur des animaux de laboratoire sont normalement exigées, sauf si le demandeur est en mesure de démontrer, sur la base des informations précédemment fournies, que l'utilisation du micro-organisme, dans les conditions proposées, n'a aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale, ni sur les eaux souterraines, et n'a aucune incidence inacceptable sur l'environnement.

iii) Dans l'attente de l'adoption de lignes directrices spécifiques au niveau international, les informations requises doivent être obtenues par application de lignes directrices d'essai existantes agréées par l'autorité compétente [comme celles de l'Agence de protection de l'environnement (EPA) des États-Unis, par exemple [1]]; le cas échéant, il y a lieu d'adapter les lignes directrices décrites dans la partie A de la présente annexe pour qu'elles puissent convenir aux micro-organismes. Les essais doivent porter sur des micro-organismes viables et, le cas échéant, non viables et comporter un contrôle à blanc.

iv) Pour les essais effectués, une description détaillée (spécification) du matériel utilisé et des impuretés qu'il contient doit être fournie, conformément aux dispositions du point 1.4. Le matériel utilisé doit correspondre à la spécification définie pour la fabrication des préparations à autoriser.

Si des études sont effectuées avec des micro-organismes obtenus en laboratoire ou dans une installation pilote, elles doivent être répétées avec des micro-organismes fabriqués, sauf s'il peut être démontré que le matériel utilisé est essentiellement le même aux fins des essais et des évaluations.

v) Dans le cas de micro-organismes génétiquement modifiés, une copie de l'évaluation des données relatives à l'évaluation des risques pour l'environnement doit être fournie, comme prévu à l'article 48 du règlement (CE) n° 1107/2009.

vi) Le cas échéant, les données doivent être analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Les analyses statistiques doivent être rapportées de manière exhaustive (par exemple, toutes les estimations ponctuelles doivent être délimitées par un intervalle de confiance et il y a lieu de fournir les valeurs de probabilité exactes plutôt que d'utiliser la mention «significatif/non significatif»).

vii) Dans le cas des études prévoyant une administration prolongée sur une certaine période, l'administration doit être effectuée de préférence au moyen d'un seul lot de micro-organismes, si la stabilité de celui-ci le permet.

Si les études ne sont pas réalisées au moyen d'un lot unique de micro-organismes, il convient de certifier la similarité des différents lots utilisés.

Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre la dose et l'effet nocif doit être rapportée.

[1] USEPA, «Microbial pesticide test guidelines», *OPPTS Series* 885, février 1996.

▼B

viii) S'il est acquis que l'action de protection phytosanitaire est due à l'effet résiduel d'une toxine ou d'un métabolite, ou s'il faut s'attendre à la présence, en quantités significatives, de résidus de toxines ou de métabolites non liés à l'effet de la substance active, ces toxines ou ces métabolites doivent faire l'objet d'un dossier constitué conformément aux prescriptions de la partie A de la présente annexe.

1. IDENTITÉ DU MICRO-ORGANISME

L'identification ainsi que la caractérisation du micro-organisme fournissent les informations les plus importantes et constituent un élément clé de la prise de décision.

1.1. **Demandeur**

Le nom et l'adresse du demandeur doivent être donnés, tout comme le nom, la qualité, les numéros de téléphone et de télécopieur de la personne de contact.

Lorsque, en outre, le demandeur a un bureau, un agent ou un représentant dans l'État membre auquel la demande d'approbation est présentée et, s'il est différent, dans l'État membre rapporteur nommé par la Commission, le nom et l'adresse du bureau, de l'agent ou du représentant local doivent être indiqués, ainsi que le nom, la qualité, les numéros de téléphone et de télécopieur de la personne de contact.

1.2. **Producteur**

Le nom et l'adresse du ou des producteurs du micro-organisme doivent être fournis, de même que le nom et l'adresse de chaque unité assurant la production du micro-organisme. Un point de contact (de préférence central, avec nom, numéro de téléphone et numéro de télécopieur) doit être indiqué, auquel seront envoyées les données d'actualisation et où il sera répondu aux questions concernant la technologie de production, les procédés et la qualité du produit (y compris, le cas échéant, en ce qui concerne les lots individuels). Si le lieu de production ou le nombre de producteurs est modifié après l'approbation du micro-organisme, les informations requises doivent être à nouveau notifiées à la Commission et aux États membres.

1.3. **Nom et description de l'espèce, caractérisation de la souche**

i) Le micro-organisme doit être déposé auprès d'une collection de cultures de réputation internationale; le numéro de dépôt correspondant et les coordonnées de l'institution doivent être indiqués.

ii) Chacun des micro-organismes visés par la demande doit être identifié et désigné par son nom d'espèce. Le nom scientifique et la classification taxinomique en famille, genre, espèce, souche, sérotype, pathovar ou toute autre dénomination pertinente de chaque micro-organisme doivent être indiqués.

Il doit être précisé si le micro-organisme:

— est indigène ou non indigène, au niveau de l'espèce, de la zone d'application envisagée,

— est une souche sauvage,

— est un mutant spontané ou induit,

— a été modifié au moyen de techniques décrites dans l'annexe IA, partie 2, et l'annexe IB de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil ([1]).

([1]) JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

▼B

Dans ces deux derniers cas, toutes les différences connues entre le micro-organisme modifié et la souche sauvage initiale doivent être indiquées.

iii) La technologie la plus avancée disponible doit être utilisée pour identifier et caractériser le micro-organisme au niveau de la souche. Les procédures d'essai et critères appropriés utilisés pour l'identification (par exemple, morphologie, biochimie, sérologie, identification moléculaire) doivent être indiqués.

iv) Le nom commun, ainsi que, le cas échéant, tout nom supplémentaire, de remplacement ou de code utilisés lors de la phase de développement doivent être indiqués.

v) Toute parenté avec des pathogènes connus doit être indiquée.

1.4. **Spécification du matériel utilisé pour la fabrication de produits formulés**

1.4.1. *Teneur en micro-organisme*

La teneur minimale et maximale en micro-organisme du matériel utilisé pour la fabrication des produits formulés doit être indiquée, et ce en termes appropriés, tels que le nombre d'unités actives par unité de volume ou de masse, ou de toute autre manière adéquate pour le micro-organisme considéré.

Lorsque les informations fournies concernent une installation pilote, les informations requises doivent être à nouveau fournies à la Commission et aux États membres lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées et si les changements intervenus dans la production modifient la spécification de la pureté.

1.4.2. *Identité et teneur en impuretés, en additifs et en micro-organismes contaminants*

Dans toute la mesure du possible, il est souhaitable que les produits phytopharmaceutiques soient exempts de contaminants (y compris les micro-organismes contaminants). La teneur et la nature des contaminants acceptables doivent être établies par l'autorité compétente sur la base d'une évaluation des risques.

Dans la mesure du possible et le cas échéant, l'identité et la teneur maximale, exprimée dans l'unité appropriée, de tous les micro-organismes contaminants doivent être indiquées. Chaque fois que possible, les données relatives à l'identité doivent être fournies conformément aux exigences de la présente annexe, partie B, point 1.3.

Tout métabolite pertinent (c'est-à-dire susceptible d'être préoccupant pour la santé humaine ou pour l'environnement) connu pour être produit par le micro-organisme doit être identifié et caractérisé à différents états ou stades de la croissance du micro-organisme [voir le point viii) de l'introduction].

S'il y a lieu, des informations détaillées doivent être fournies sur tous les composants tels que les condensats, milieux de culture, etc.

En ce qui concerne les impuretés chimiques sensibles pour la santé humaine ou pour l'environnement, leur identité et leur teneur maximale, exprimée dans l'unité appropriée, doivent être indiquées.

En ce qui concerne les additifs, leur identité et leur teneur, exprimée en grammes par kilogramme, doivent être indiquées.

▼B

Les données relatives à l'identité des substances chimiques telles que les additifs doivent être fournies conformément aux dispositions de la présente annexe, partie A, point 1.10.

1.4.3. *Profil analytique des lots*

S'il y a lieu, les données visées dans la présente annexe, partie A, point 1.11, doivent être fournies dans les unités appropriées.

2. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU MICRO-ORGANISME

2.1. **Historique du micro-organisme et de ses utilisations – présence naturelle et répartition géographique**

La familiarité du micro-organisme, c'est-à-dire la disponibilité de connaissances appropriées le concernant, doit être présentée.

2.1.1. *Évolution historique*

L'historique du micro-organisme et de ses utilisations (expériences et projets de recherche ou utilisations commerciales) doit être présenté.

2.1.2. *Origine et présence naturelle*

La région géographique et la situation dans l'écosystème (par exemple le végétal ou l'animal hôte, ou encore le sol dans lequel le micro-organisme a été isolé) doivent être indiquées, et le mode d'isolement utilisé doit être précisé. La présence naturelle du micro-organisme dans l'environnement concerné doit être indiquée, si possible, au niveau de la souche.

Dans le cas d'un micro-organisme mutant ou génétiquement modifié, une description détaillée du mode de production et d'isolement, ainsi que des moyens permettant de le distinguer clairement de la souche sauvage initiale, doit être fournie.

2.2. **Informations sur le ou les organismes ciblés**

2.2.1. *Description du ou des organismes ciblés*

Le cas échéant, les organismes nuisibles contre lesquels une protection est assurée doivent être spécifiés.

2.2.2. *Mode d'action*

Le mode d'action principal doit être indiqué. En liaison avec celui-ci, il doit également être précisé si le micro-organisme produit une toxine ayant un effet résiduel sur l'organisme ciblé. Si c'est le cas, le mode d'action de cette toxine doit être décrit.

Le cas échéant, des informations sur le site d'infection, le mode d'entrée dans l'organisme ciblé et ses phases sensibles doivent être fournies. Les résultats de toute étude expérimentale doivent être communiqués.

Les voies d'administration possibles (contact, ingestion, inhalation, par exemple) du micro-organisme ou de ses métabolites, et singulièrement des toxines, doivent être précisées. La translocation éventuelle du micro-organisme ou de ses métabolites dans les végétaux doit être signalée ainsi que, le cas échéant, le mode de translocation.

En cas d'effet pathogène sur l'organisme ciblé, la dose infectante (dose nécessaire pour infecter une espèce ciblée avec l'effet souhaité) et la transmissibilité du micro-organisme [faculté de diffusion dans la population ciblée, mais également d'une espèce ciblée à une autre espèce (ciblée)] après application dans les conditions d'utilisation proposées doivent être précisées.

▼B

2.3. **Plage de spécificité vis-à-vis de l'hôte et effets sur des espèces autres que l'organisme nuisible ciblé**

Toutes les informations disponibles sur les effets sur les organismes non ciblés dans le secteur auquel le micro-organisme peut se propager doivent être fournies, et la présence de tout organisme non ciblé qui serait soit très proche de l'espèce ciblée, soit particulièrement exposé, doit être signalée.

Toute connaissance concernant la toxicité de la substance active ou de ses métabolites pour les êtres humains ou les animaux, leur capacité éventuelle de coloniser ou d'infester des êtres humains ou des animaux (y compris les sujets immunodéprimés) et leur éventuelle pathogénicité doit être mentionnée. Tout élément connu permettant d'indiquer si la substance active ou ses dérivés sont irritants pour la peau, les yeux ou les organes respiratoires des êtres humains ou des animaux et s'ils peuvent entraîner des réactions allergiques en cas de contact avec la peau ou d'inhalation doit également être signalé.

2.4. **Stades de développement/cycle biologique du micro-organisme**

Les informations disponibles sur le cycle biologique du micro-organisme, les cas décrits de symbiose, de parasitisme et de concurrence, les prédateurs, etc., ainsi que les organismes hôtes et, dans le cas des virus, les vecteurs, doivent être présentées.

Le temps de génération et le type de reproduction du micro-organisme,

de même que les données relatives aux éventuelles phases de repos du micro-organisme, à sa durée de vie, à sa virulence et à son potentiel d'infection, doivent être indiqués.

Il doit également être spécifié si le micro-organisme, au cours des différents stades de développement suivant sa libération, possède la faculté de produire des métabolites, notamment des toxines préoccupantes pour la santé humaine ou pour l'environnement.

2.5. **Infectiosité, capacité de propagation et de colonisation**

La persistance du micro-organisme et les renseignements relatifs à son cycle biologique dans les conditions environnementales caractéristiques de l'utilisation prévue doivent être indiqués. Toute sensibilité particulière du micro-organisme à certains milieux environnementaux (par exemple rayons ultraviolets, sols, eau) doit en outre être signalée.

Les conditions environnementales (température, pH, humidité, nutriments, etc.) nécessaires à la survie et à la reproduction du micro-organisme, ainsi qu'à sa capacité de colonisation et de destruction (notamment des tissus humains) et à son efficacité doivent être indiquées. La présence de facteurs spécifiques de virulence doit être mentionnée.

La plage de températures dans laquelle la croissance du micro-organisme est possible doit être déterminée, et les températures minimale, maximale et optimale doivent être précisées. Ces données sont particulièrement utiles pour conduire l'étude des effets sur la santé humaine (section 5).

L'influence éventuelle de facteurs tels que la température, les rayons ultraviolets, le pH et la présence de certaines substances sur la stabilité des toxines concernées doit également être indiquée.

Toute information relative aux voies possibles de propagation du micro-organisme (par le biais de poussières en suspension dans l'air ou d'aérosols, d'organismes hôtes jouant le rôle de vecteurs, etc.), dans les conditions environnementales caractéristiques de l'utilisation prévue doit être fournie.

▼B

2.6. **Parenté avec des agents pathogènes végétaux, animaux ou humains connus**

L'existence éventuelle d'une ou de plusieurs espèces du même genre que les micro-organismes actifs ou, le cas échéant, contaminants, qui ont un effet pathogène connu sur les êtres humains, les animaux, les cultures ou d'autres espèces non ciblées doit être indiquée, et le type de pathologie causée doit être précisé. Il doit être spécifié s'il est possible de distinguer sans ambiguïté le micro-organisme actif des espèces pathogènes (et dans ce cas, par quel moyen).

2.7. **Stabilité génétique du micro-organisme et facteurs susceptibles de la compromettre**

S'il y a lieu, des informations doivent être fournies sur la stabilité génétique du micro-organisme (taux de mutation des traits relatifs au mode d'action, par exemple, ou absorption de matériel génétique exogène) dans les conditions environnementales de l'utilisation proposée.

Des informations doivent également être fournies sur la capacité du micro-organisme de transférer du matériel génétique à d'autres organismes et son potentiel pathogène pour les végétaux, les animaux et les êtres humains. Si le micro-organisme est porteur d'éléments génétiques sensibles supplémentaires, la stabilité des traits encodés doit être précisée.

2.8. **Informations relatives à la production de métabolites (et particulièrement de toxines)**

Lorsqu'il est acquis que d'autres souches de la même espèce microbienne que celle de la souche objet de la demande produisent des métabolites (en particulier des toxines) dont les effets sur la santé humaine et/ou sur l'environnement, en cours d'application ou après celle-ci, sont inacceptables, la nature et la structure de la substance en cause, sa présence sous une forme intracellulaire ou extracellulaire et sa stabilité, son mode d'action (en précisant les facteurs internes et externes nécessaires à l'action du micro-organisme), ainsi que ses effets sur les êtres humains, les animaux ou d'autres espèces non ciblées doivent être décrits.

Les conditions de production du ou des métabolites (notamment de la ou des toxines) par le micro-organisme doivent être décrites.

Toutes les informations disponibles sur le mécanisme de régulation de la production de ce ou ces métabolites par le micro-organisme doivent être fournies.

Toutes les informations disponibles sur l'influence des métabolites produits sur le mode d'action du micro-organisme doivent être fournies.

2.9. **Antibiotiques et autres agents antimicrobiens**

De nombreux micro-organismes produisent certaines substances antibiotiques. À toutes les étapes de l'élaboration d'un produit phytopharmaceutique microbien, il est impératif d'éviter les interférences avec l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine ou vétérinaire.

En conséquence, des informations doivent être fournies sur la résistance ou la sensibilité du micro-organisme aux antibiotiques comme à d'autres agents antimicrobiens, notamment en ce qui concerne la stabilité des gènes codant pour la résistance aux antibiotiques, sauf s'il peut être démontré que le micro-organisme n'a aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale, ou qu'il ne possède pas la faculté de transférer sa résistance aux antibiotiques ou aux autres agents antimicrobiens.

3. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES RELATIVES AU MICRO-ORGANISME

Introduction

i) Les informations fournies doivent indiquer à quelles fins les préparations contenant le micro-organisme seront ou devraient être utilisées, et préciser les doses et les modes d'utilisation pratiqués ou proposés.

▼B

ii) Les informations fournies doivent préciser les méthodes et les précautions ordinaires à observer dans la manutention, l'entreposage et le transport du micro-organisme.

iii) Les études, les données et les informations présentées doivent démontrer que les mesures proposées conviennent dans des situations d'urgence.

iv) Les informations et les données visées sont requises pour tous les micro-organismes, sauf indication contraire.

3.1. **Fonction**

La fonction biologique doit être précisée parmi les fonctions suivantes:

— bactéricide,

— fongicide,

— insecticide,

— acaricide,

— molluscicide,

— nématocide,

— herbicide,

— autre (à préciser).

3.2. **Domaine d'utilisation envisagé**

Le ou les domaines d'utilisation actuels et proposés des préparations contenant le micro-organisme doivent être précisés parmi ceux qui figurent dans la liste ci-après:

— utilisation au champ (agriculture, horticulture, arboriculture, viticulture, etc.),

— cultures protégées (sous serre, par exemple),

— jardins publics,

— désherbage des terres non cultivées,

— jardinage,

— plantes d'intérieur,

— produits entreposés,

— autres (à préciser).

3.3. **Cultures ou produits protégés ou traités**

L'utilisation actuelle et envisagée, s'agissant des cultures, groupes de cultures, végétaux ou produits végétaux protégés, doit être précisée.

▼B

3.4. **Mode de production et contrôle de qualité**

Une description exhaustive du mode de production à grande échelle du micro-organisme doit être fournie.

Le demandeur doit assurer un contrôle de qualité continu tant du processus ou de la méthode de production que du produit obtenu. En particulier, toute modification spontanée des principales caractéristiques du micro-organisme ainsi que la présence ou l'absence de contaminants significatifs doivent être surveillées. Le détail des critères d'assurance de la qualité applicables à la production doit être soumis.

Les techniques employées pour garantir l'uniformité du produit et les méthodes de vérification de la standardisation, de la conservation et de la pureté du micro-organisme doivent être décrites et spécifiées (par exemple, HACCP).

3.5. **Informations concernant la possibilité de l'apparition d'une résistance du ou des organismes ciblés**

Toute information disponible sur la possibilité de l'apparition d'une résistance ou d'une résistance croisée du ou des organismes ciblés doit être fournie. Le cas échéant, les stratégies de gestion appropriées doivent être décrites.

3.6. **Méthodes de prévention de la perte de virulence de l'inoculum initial du micro-organisme**

Les méthodes destinées à empêcher la perte de virulence des cultures initiales doivent être décrites.

Toute méthode éventuellement disponible pour éviter que le micro-organisme ne perde son efficacité sur les espèces ciblées doit également être décrite.

3.7. **Procédures et précautions recommandées en matière de manutention, d'entreposage et de transport ou en cas d'incendie**

La fiche de données de sécurité visée à l'article 31 du règlement (CE) n° 1907/2006 doit être fournie pour chaque micro-organisme.

3.8. **Procédures de destruction ou de décontamination**

Dans de nombreux cas, le meilleur ou l'unique moyen d'éliminer en toute sécurité des micro-organismes, des matériels ou des emballages contaminés est de les soumettre à une incinération contrôlée dans un incinérateur agréé.

Une description exhaustive des méthodes employées pour éliminer le micro-organisme en toute sécurité, ou, s'il y a lieu, pour le tuer avant élimination, ainsi que des modes d'élimination des emballages et matériels contaminés doivent être fournis. Des données permettant d'établir l'efficacité et la sûreté de ces méthodes doivent être fournies.

3.9. **Mesures à prendre en cas d'accident**

Les procédures destinées à rendre le micro-organisme inoffensif dans l'environnement (par exemple l'eau ou le sol) en cas d'accident doivent être décrites.

4. MÉTHODES D'ANALYSE

Introduction

Les dispositions de la présente section s'appliquent exclusivement aux méthodes d'analyse requises pour le contrôle et la surveillance postérieurs à l'enregistrement.

▼B

Pour tous les éléments d'évaluation des risques, une surveillance post-autorisation pourra être envisagée, notamment lorsqu'une demande concerne des (souches de) micro-organismes qui ne sont pas indigènes de la zone d'application prévue. En ce qui concerne les méthodes d'analyse utilisées pour la production des données requises par le présent règlement ou à d'autres fins, le demandeur est tenu de fournir une justification de la méthode utilisée. Si nécessaire, des directives spécifiques seront élaborées pour ces méthodes sur la base des mêmes normes que celles requises pour les méthodes de contrôle et de surveillance postérieurs à l'enregistrement.

Une description des méthodes d'analyse contenant toutes les données utiles relatives à l'équipement, au matériel ainsi qu'aux conditions d'application doit être fournie. La possibilité d'appliquer une méthode internationalement reconnue doit être signalée.

Ces méthodes doivent être aussi simples que possible, peu onéreuses et faire appel à des équipements courants.

Pour les méthodes d'analyse des micro-organismes et de leurs résidus, les données relatives à la spécificité, à la linéarité, à l'exactitude et à la répétabilité, telles que définies à l'annexe, partie A, points 4.1 et 4.2, doivent également être fournies.

Les définitions mentionnées ci-après s'appliquent aux fins de la présente section.

Impuretés, métabolites, métabolites pertinents, résidus	Conformément à la définition du règlement (CE) n° 1107/2009
Impuretés pertinentes	Impuretés, telles que définies ci-dessus, préoccupantes pour la santé humaine ou animale et/ou pour l'environnement

Les échantillons suivants doivent être fournis sur demande:

i) des échantillons du micro-organisme fabriqué;

ii) des étalons pour l'analyse des métabolites pertinents (en particulier des toxines) et de tous les autres composants compris dans la définition du résidu;

iii) s'ils sont disponibles, des échantillons des substances de référence pour les impuretés pertinentes.

4.1. **Méthodes d'analyse du micro-organisme fabriqué**

— Méthodes d'identification du micro-organisme

— Méthodes d'obtention d'informations sur la variabilité possible de l'inoculum initial/du micro-organisme actif

— Méthodes employées pour différencier les mutants du micro-organisme de la souche sauvage initiale

— Méthodes employées pour établir la pureté de l'inoculum à partir duquel les lots sont produits, et méthodes employées pour contrôler la pureté

▼B

— Méthodes employées pour déterminer la teneur en micro-organisme du matériel fabriqué utilisé pour la production des produits formulés et méthodes permettant de démontrer que les micro-organismes contaminants sont contenus dans des limites acceptables

— Méthodes de détermination des impuretés pertinentes dans le matériel fabriqué

— Méthodes employées pour vérifier l'absence et quantifier la présence (avec les limites appropriées de détermination) de tout agent pathogène pour les êtres humains et les mammifères

— Méthodes permettant de déterminer la stabilité à l'entreposage et la durée de conservation du micro-organisme, le cas échéant

4.2. **Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables ou non viables):**

— du ou des micro-organismes actifs,

— des métabolites pertinents (en particulier les toxines),

présents sur et/ou dans les cultures, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, les tissus et les fluides des êtres humains et des animaux, les sols, les eaux (potable, souterraines et de surface) ainsi que l'air, selon le cas.

Les méthodes analytiques de détermination de la teneur ou de l'activité des produits protéiniques, telles que l'analyse des cultures exponentielles et des surnageants de culture par dosage biologique sur cellules animales, doivent également être incluses.

5. EFFETS SUR LA SANTÉ HUMAINE

Introduction

i) Les informations disponibles sur les propriétés du micro-organisme et des organismes concernés (sections 1, 2 et 3), y compris les rapports sanitaires et médicaux, peuvent suffire pour déterminer si le micro-organisme est ou non susceptible d'avoir un effet (infectieux, pathogène ou toxique) sur la santé humaine.

ii) Les informations fournies, jointes à celles concernant une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour l'homme découlant, directement ou indirectement, de la manutention et de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant le micro-organisme, ainsi que du risque pour l'homme lié aux traces de résidus ou aux contaminants subsistant dans les denrées alimentaires et l'eau. En outre, les informations fournies doivent être suffisantes pour:

— permettre une décision quant à l'approbation du micro-organisme,

— fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute approbation,

— permettre la définition des mentions relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence (une fois introduites) pour la protection de l'être humain, des animaux et de l'environnement à faire figurer sur les emballages (récipients),

▼B

— définir les mesures de premiers soins adéquates ainsi que les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées à prendre en cas d'infection ou d'autre effet nocif chez l'homme.

iii) Tous les effets constatés au cours des recherches doivent être mentionnés. Les recherches éventuellement nécessaires pour évaluer la cause probable des effets constatés et la gravité de ces effets doivent également être engagées.

iv) Pour toutes les études, la dose réelle employée, exprimée en unités formant colonies par kilogramme (UFC/kg) de masse corporelle, ainsi que dans d'autres unités appropriées, doit être mentionnée.

v) L'évaluation du micro-organisme doit être effectuée par niveaux.

Le premier niveau (niveau I) concerne les informations de base disponibles et les études de base, qui doivent être réalisées pour tous les micro-organismes. L'avis de spécialistes sera nécessaire pour décider cas par cas du programme d'essais approprié. Des données récentes issues d'expérimentations toxicologiques et/ou pathologiques sur des animaux de laboratoire sont normalement exigées, sauf si le demandeur est en mesure de démontrer, sur la base des informations précédemment fournies, que l'utilisation du micro-organisme, dans les conditions proposées, n'a aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale. Dans l'attente de l'adoption de lignes directrices spécifiques à l'échelon international, les informations requises doivent être obtenues en appliquant les lignes directrices d'essai disponibles (comme celles de l'OPPTS de l'US EPA, par exemple).

Un deuxième niveau d'études doit être mené si les essais du premier niveau mettent au jour des effets nocifs sur la santé. Le type d'études à réaliser dépend de la nature des effets en question. Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

NIVEAU I

5.1. **Informations de base**

Des informations de base doivent être fournies sur les éventuels effets nocifs du micro-organisme, à savoir notamment sa capacité de former des colonies, de causer des dommages et de produire des toxines et autres métabolites pertinents.

5.1.1. *Données médicales*

Si elles sont disponibles, et sans préjudice des dispositions de l'article 10 de la directive 98/24/CE, les données et les informations pratiques concernant la reconnaissance des symptômes d'infection ou de pathogénicité et l'efficacité des mesures de premiers soins et thérapeutiques doivent être présentées. S'il y a lieu, l'efficacité d'antidotes potentiels doit être étudiée et indiquée, et les méthodes permettant de tuer ou d'inactiver le micro-organisme doivent être indiquées (point 3.8).

Les données et les informations concernant les effets de l'exposition humaine, pour autant qu'elles soient disponibles au niveau de qualité nécessaire, ont une valeur particulière parce qu'elles peuvent confirmer le bien-fondé des extrapolations et des conclusions relatives aux organes ciblés, à la virulence et à la réversibilité des effets nocifs. De telles données peuvent être obtenues à la suite d'expositions résultant d'accidents ou d'activités professionnelles.

5.1.2. *Surveillance médicale du personnel de l'établissement de fabrication*

Les rapports disponibles des programmes de surveillance de la médecine du travail, étayés par des informations détaillées sur la conception du programme et l'exposition au micro-organisme, doivent être soumis. Ces rapports doivent comprendre, dans la mesure du possible,

▼B

des données relatives au mécanisme d'action du micro-organisme. De même, ils doivent comporter les données éventuellement disponibles concernant les personnes exposées dans les installations de fabrication ou après application du micro-organisme (par exemple lors d'essais d'efficacité).

Une attention particulière doit être accordée aux personnes dont la sensibilité peut être affectée, par exemple, par une maladie préexistante, un médicament, un système immunitaire fragilisé, la grossesse ou l'allaitement.

5.1.3. *Observations éventuelles de sensibilisation/pouvoir allergisant*

Toute information disponible sur des cas de sensibilisation et de réaction allergique chez les travailleurs, qu'il s'agisse de travailleurs des établissements de fabrication, de travailleurs agricoles, de chercheurs ou de toute autre personne exposée au micro-organisme, doit être fournie, assortie, le cas échéant, d'une description détaillée de toute incidence d'hypersensibilité et de sensibilisation chronique. Les informations fournies doivent comporter des détails sur la fréquence, le niveau et la durée de l'exposition, les symptômes observés et autres observations cliniques pertinentes. Il doit également être précisé si les travailleurs concernés ont subi des tests allergiques ou ont été interrogés sur des manifestations allergiques.

5.1.4. *Observation directe (cas cliniques, par exemple)*

Les rapports provenant de sources bibliographiques publiques relatifs aux cas cliniques concernant le micro-organisme ou des membres étroitement apparentés du même groupe taxinomique doivent être fournis s'ils sont issus de revues faisant autorité ou de rapports officiels, ainsi que tout rapport concernant d'éventuelles études de suivi. Ces rapports, particulièrement utiles, doivent comporter des descriptions exhaustives de la nature, du degré et de la durée de l'exposition ainsi que la mention des symptômes cliniques observés, des mesures de premiers soins et thérapeutiques appliquées, des données mesurées et des observations effectuées. Un résumé ou des informations succinctes présentent peu d'intérêt.

Dans le cas où des études ont été réalisées sur les animaux, les rapports relatifs aux cas cliniques peuvent être particulièrement utiles pour confirmer la validité des extrapolations de l'animal à l'être humain et déceler tout effet nocif inattendu spécifique à l'homme.

5.2. **Études de base**

Pour pouvoir interpréter correctement les résultats obtenus, il est de la plus haute importance que les méthodes d'essai proposées soient appropriées en ce qui concerne la sensibilité, le mode d'administration, etc., et soient également adaptées du point de vue biologique et toxicologique. Le mode d'administration du micro-organisme utilisé aux fins d'essais est fonction des principaux types d'exposition des personnes.

Afin d'évaluer les effets à moyen et à long terme d'une exposition aiguë, subaiguë ou semi-chronique au micro-organisme, il est obligatoire d'appliquer la procédure figurant dans les lignes directrices de l'OCDE, et de prolonger la durée des études réalisées par une période de récupération à l'issue de laquelle une analyse pathologique macroscopique et microscopique complète doit être menée, avec recherche exploratoire du micro-organisme dans les tissus et les organes. Il est ainsi possible de faciliter l'interprétation de certains faits et d'établir l'infectiosité ou la pathogénicité, ce qui permet en retour de prendre des décisions sur d'autres points, tels que la nécessité d'entreprendre des études à long terme (de cancérogénicité, etc., comme évoqué au point 5.3) ou l'opportunité d'effectuer ou non des études sur les résidus (voir point 6.2).

▼B

5.2.1. *Sensibilisation* ([1])

Objet des essais

Les essais visent à fournir des informations suffisantes pour permettre l'évaluation de la capacité du micro-organisme d'induire des réactions de sensibilisation par inhalation et par exposition cutanée. Il y a lieu d'effectuer un essai maximisé.

Situations dans lesquelles les études sont requises ([2])

Toute information relative à la sensibilisation doit être rapportée.

5.2.2. *Toxicité, pathogénicité et infectiosité aiguës*

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

— la toxicité, la pathogénicité et l'infectiosité du micro-organisme,

— l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets, avec description exhaustive des modifications comportementales et des éventuelles constatations macropathologiques à l'inspection post mortem,

— si possible, le mode d'action toxique,

— les dangers relatifs associés aux diverses voies d'exposition, et

— les analyses de sang réalisées au cours de toutes les études, afin d'évaluer l'élimination du micro-organisme.

Les effets toxiques/pathogènes aigus peuvent être accompagnés d'une infectiosité et/ou d'autres effets à long terme qui ne peuvent être observés immédiatement. En vue de l'évaluation sanitaire, il est donc nécessaire d'étudier la capacité d'infection par ingestion, inhalation et injection intrapéritonéale/sous-cutanée sur des mammifères de laboratoire.

Les études de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité aiguës doivent comporter une évaluation de l'élimination du micro-organisme et/ou de la toxine active dans les organes jugés appropriés pour l'examen microbien (par exemple, le foie, les reins, la rate, les poumons, le cerveau, le sang et le site d'administration).

Les observations à faire doivent refléter un avis scientifique d'experts et peuvent comprendre un décompte du micro-organisme dans tous les tissus susceptibles d'être touchés (présentant des lésions, par exemple) et dans les organes vitaux: reins, cerveau, foie, poumons, rate, vessie, sang, ganglions lymphatiques, appareil gastro-intestinal, thymus ainsi qu'au niveau des lésions au site d'inoculation chez les animaux morts ou moribonds, en cours d'essai et au moment du sacrifice de l'animal.

Les informations produites par les essais de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité aiguës sont particulièrement utiles pour évaluer les dangers susceptibles de se présenter en cas d'accident ainsi que les risques pour le consommateur en cas d'exposition à d'éventuels résidus.

([1]) Les méthodes disponibles pour les essais de sensibilisation cutanée ne sont pas appropriées dans le cas des micro-organismes. La sensibilisation par inhalation pose très probablement de plus grands problèmes que l'exposition cutanée aux micro-organismes, mais aucune méthode d'essai n'a jusqu'ici été validée. La mise au point de ces types de méthodes revêt donc une grande importance. Jusque-là, il conviendra de considérer tous les micro-organismes comme des sensibilisants potentiels. Une telle optique permet aussi de tenir compte des personnes immunodéprimées ou des autres personnes sensibles (telles que les femmes enceintes, les nourrissons ou les personnes âgées).

([2]) Faute de méthodes d'essai appropriées, tous les micro-organismes sont considérés comme des sensibilisants potentiels, à moins que le demandeur ne s'efforce de prouver l'absence de potentiel de sensibilisation en présentant les données correspondantes. La soumission de telles données présente donc provisoirement un caractère non pas obligatoire mais facultatif.

▼B

5.2.2.1. Toxicité, pathogénicité et infectiosité aiguës par voie orale

Situations dans lesquelles les études sont requises

La toxicité, la pathogénicité et l'infectiosité aiguës par voie orale du micro-organisme doivent être signalées.

5.2.2.2. Toxicité, pathogénicité et infectiosité aiguës par inhalation

Situations dans lesquelles les études sont requises

La toxicité, la pathogénicité et l'infectiosité par inhalation ([1]) du micro-organisme doivent être signalées.

5.2.2.3. Dose unique intrapéritonéale/sous-cutanée

L'essai intrapéritonéal/sous-cutané est considéré comme un mode hautement sensible de mise en évidence, notamment, de l'infectiosité.

Situations dans lesquelles les études sont requises

L'injection intrapéritonéale est systématiquement requise pour tous les micro-organismes. Toutefois, dans le cas où leur température maximale de croissance et de multiplication est inférieure à 37 °C, il est laissé à l'appréciation des spécialistes de décider s'il est préférable de substituer une injection sous-cutanée à l'injection intrapéritonéale.

5.2.3. *Essais de génotoxicité*

Situations dans lesquelles les études sont requises

Si le micro-organisme produit des exotoxines au sens du point 2.8, ces toxines et tout autre métabolite pertinent présents dans le milieu de culture doivent aussi être soumis à des essais de génotoxicité pratiqués, si possible, sur une forme purifiée de la substance chimique.

Lorsque les études de base ne révèlent pas la formation de métabolites toxiques, la décision de réaliser des études portant sur le micro-organisme lui-même doit reposer sur l'avis de spécialistes concernant l'importance et la validité des données de base. Dans le cas des virus, il y a lieu d'examiner le risque de mutagenèse insertionnelle dans les cellules de mammifères et le risque de cancérogénicité.

Objet des essais

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.

Il importe d'adopter une attitude souple, les autres essais à réaliser devant être fonction de l'interprétation des résultats à chaque étape.

([1]) L'étude d'inhalation peut être remplacée par une étude intratrachéale.

▼B

Conditions d'essai([1])

La génotoxicité des micro-organismes cellulaires doit être étudiée, dans la mesure du possible, après fractionnement cellulaire. Il convient de motiver le choix de la méthode de préparation de l'échantillon.

La génotoxicité des virus doit être étudiée sur des isolats infectieux.

5.2.3.1. Études in vitro

Situations dans lesquelles les études sont requises

Les résultats des essais de mutagenèse in vitro (dosage bactérien relatif à la mutation génique, essai de clastogénicité sur des cellules de mammifères et essai de mutation génique sur des cellules de mammifères) doivent être fournis.

5.2.4. *Étude sur cultures cellulaires*

Ces informations sont requises pour les micro-organismes à réplication intracellulaire tels que les virus, les viroïdes, certaines bactéries et certains protozoaires, sauf dans les cas où il ressort clairement des informations prévues aux sections 1, 2 et 3 que le micro-organisme concerné ne se réplique pas dans les organismes à sang chaud. Une étude doit être réalisée sur des cultures de cellules ou de tissus humains provenant de différents organes, sélectionnés par exemple sur la base des organes potentiellement ciblés par l'infection. Si les cultures de cellules ou de tissus humains provenant d'organes spécifiques ne sont pas disponibles, il est permis d'utiliser des cultures de cellules et de tissus provenant d'autres mammifères. En ce qui concerne les virus, la capacité d'interagir avec le génome humain est un élément clé.

5.2.5. *Informations concernant la toxicité et la pathogénicité à court terme*

Objet des essais

Les études de toxicité à court terme doivent être conçues pour fournir des informations sur la quantité de micro-organisme pouvant être tolérée sans provoquer d'effets toxiques dans les conditions de l'étude. Ces études fournissent des données utiles sur les risques encourus par les personnes qui manipulent et utilisent des préparations contenant le micro-organisme. En particulier, les études à court terme donnent un aperçu déterminant des effets cumulés possibles du micro-organisme et des risques encourus par les travailleurs qui y sont exposés de façon intensive. En outre, elles fournissent 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 au micro-organisme et, en outre, d'établir ou d'indiquer notamment:

— la relation entre la dose et les effets nocifs,

— la toxicité du micro-organisme, y compris le cas échéant la DSENO pour les toxines,

— les organes ciblés, le cas échéant,

— l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets, avec description exhaustive des modifications comportementales et des éventuelles constatations macropathologiques à l'inspection post mortem,

— les effets toxiques particuliers et les changements pathologiques provoqués,

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

([1]) Les méthodes d'essai actuelles étant conçues pour les substances chimiques solubles, il est nécessaire de les adapter aux micro-organismes.

▼B

— si possible, le mode d'action toxique, et

— les dangers relatifs associés aux diverses voies d'exposition.

Une estimation de l'élimination du micro-organisme dans les organes principaux doit être effectuée au cours de l'étude de toxicité à court terme.

Celle-ci doit comprendre par ailleurs des recherches sur les seuils de pathogénicité et d'infectiosité.

Situations dans lesquelles les études sont requises

La toxicité à court terme du micro-organisme (vingt-huit jours au minimum) doit être décrite.

Le choix du type d'essai doit être justifié. La durée de l'étude doit être décidée en fonction des données relatives à la toxicité aiguë et à l'élimination du micro-organisme.

La meilleure voie d'administration doit être choisie sur l'avis de spécialistes.

5.2.5.1. Effets sur la santé d'une exposition répétée par inhalation

Les informations sur les effets sur la santé d'une exposition répétée par inhalation sont considérées comme nécessaires, particulièrement pour l'évaluation des risques sur le lieu de travail. L'exposition répétée pourrait affecter la capacité d'élimination de l'hôte (humain), notamment en renforçant la résistance du micro-organisme. En outre, pour une bonne évaluation des risques, il convient d'étudier la toxicité après exposition répétée aux contaminants, au milieu de croissance, aux coformulants et au micro-organisme, sans oublier que les coformulants contenus dans le produit phytopharmaceutique peuvent influer sur la toxicité et l'infectiosité d'un micro-organisme.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Des informations sur l'infectiosité, la pathogénicité et la toxicité à court terme du micro-organisme (voie respiratoire) sont exigées, à moins que les informations déjà fournies ne suffisent pour évaluer les effets sur la santé humaine. Cela peut être le cas s'il est démontré que le matériel soumis à l'essai ne comporte aucune fraction inhalable et/ou qu'aucune exposition répétée n'est envisagée.

5.2.6. *Traitement proposé: mesures de premiers soins et traitement médical*

Les premiers soins à appliquer en cas d'infection ou de contamination des yeux doivent être prévus.

Les traitements thérapeutiques à appliquer en cas d'ingestion ou de contamination des yeux ou de la peau doivent faire l'objet d'une description exhaustive. Des informations relatives à l'efficacité des traitements thérapeutiques de substitution fondées sur l'expérience pratique ou, à défaut, sur des considérations théoriques, doivent être fournies le cas échéant,

de même que des informations sur la résistance aux antibiotiques.

(FIN DU NIVEAU I)

▼B

NIVEAU II

5.3. **Études spécifiques de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité**

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer des études complémentaires pour clarifier les effets nocifs sur l'homme.

Des études de toxicité, de pathogénicité et d'infectiosité chroniques ainsi que de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction doivent notamment être effectuées lorsque les résultats des études précédentes indiquent que le micro-organisme peut avoir des effets à long terme sur la santé. Dans les cas où il y a production d'une toxine, des études cinétiques doivent en outre être effectuées.

Les études requises doivent être conçues sur une base individuelle, compte tenu des paramètres spécifiques à examiner et des objectifs à atteindre. Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

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

Situations dans lesquelles les études sont requises

Si les résultats des études in vitro sont tous négatifs, des essais supplémentaires doivent être entrepris sur la base des autres informations utiles disponibles. Il peut s'agir d'une étude in vivo ou d'une étude in vitro utilisant un système métabolique différent de celui ou de ceux précédemment employés.

Si l'essai cytogénétique in vitro est positif, il convient d'effectuer un essai in vivo sur des cellules somatiques (analyse des cellules en métaphase dans la moelle osseuse des rongeurs ou essai des micronoyaux sur des 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 de l'ADN (UDS), ou un «spot test» chez la souris.

5.5. **Génotoxicité — études in vivo sur cellules germinales**

Objet et conditions des essais

Voir le point 5.4 de la partie A.

Situations dans lesquelles les études sont requises

Si l'un quelconque des résultats des essais effectués in vivo sur des cellules somatiques est positif, la réalisation d'un essai in vivo pour déterminer les effets sur les cellules germinales peut se justifier. La nécessité d'effectuer ces essais doit être examinée au cas par cas compte tenu des autres informations disponibles relatives notamment aux modalités d'utilisation et aux situations prévisibles d'exposition. Des essais appropriés (tels que l'essai de mutation létale dominante) devront permettre d'examiner l'interaction avec l'ADN, de déterminer le risque d'effets héréditaires et, si possible, d'en évaluer quantitativement l'héritabilité. Compte tenu de la complexité des études quantitatives, il est reconnu que le recours à ce type d'études suppose une justification solide.

(FIN DU NIVEAU II)

5.6. **Synthèse: toxicité, pathogénicité et infectiosité pour les mammifères et évaluation globale**

Une synthèse de toutes les données et informations fournies en application des points 5.1 à 5.5 doit être présentée; elle doit comporter une évaluation détaillée et critique desdites données qui réponde aux lignes directrices et critères d'appréciation et de décision en mettant l'accent, en particulier, sur les risques et dangers réels et potentiels présentés pour l'homme et les animaux, et apprécie l'ampleur, la qualité et la fiabilité de la base de données.

▼B

Il doit être expliqué si l'exposition des animaux ou des êtres humains a des implications pour la vaccination ou le contrôle sérologique.

6. RÉSIDUS DANS OU SUR LES PRODUITS, LES DENRÉES ALIMENTAIRES ET LES ALIMENTS POUR ANIMAUX TRAITÉS

Introduction

i) Les informations fournies, associées à celles présentées pour une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour réaliser une évaluation des risques pour les êtres humains et/ou les animaux découlant d'une exposition au micro-organisme ou aux traces de résidus et métabolites (toxines) qu'il laisse dans ou sur les végétaux ou produits végétaux.

ii) En outre, les informations fournies doivent être suffisantes pour:

— permettre une décision quant à l'approbation du micro-organisme,

— fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute approbation,

— le cas échéant, fixer les limites maximales de résidus, les délais avant récolte destinés à protéger les consommateurs et les délais d'attente destinés à protéger les travailleurs amenés à manipuler les récoltes et les produits traités.

iii) Pour l'évaluation des risques liés aux résidus, les données expérimentales concernant les niveaux d'exposition aux résidus ne sont pas systématiquement exigées dès lors qu'il peut être démontré que le micro-organisme et ses métabolites ne sont pas dangereux pour l'homme aux concentrations prévues pour l'utilisation autorisée. Les éléments de démonstration correspondants peuvent être fondés sur des sources bibliographiques publiques, l'expérience pratique et les informations visées aux sections 1, 2, 3 et 5.

6.1. **Persistance et probabilité de multiplication dans ou sur les cultures, les aliments pour animaux ou les denrées alimentaires**

Une estimation dûment justifiée de la persistance/compétitivité du micro-organisme et des métabolites secondaires pertinents (en particulier les toxines) dans ou sur les cultures, dans les conditions environnementales habituelles au moment de l'utilisation prévue et après celle-ci doit être fournie, en tenant compte notamment des informations prévues à la section 2.

En outre, le dossier de demande doit préciser dans quelle mesure et sur quelle base on estime que le micro-organisme possède (ou non) la faculté de se multiplier dans ou sur les végétaux ou produits végétaux ou lors des opérations de transformation des produits crus.

6.2. **Informations complémentaires requises**

Les consommateurs peuvent être exposés aux micro-organismes pendant un temps considérable à la suite de la consommation de denrées alimentaires traitées. Il convient donc d'établir les effets potentiels sur les consommateurs sur la base d'études de chronicité ou de semi-chronicité visant à définir, aux fins de la gestion des risques, un seuil toxicologique (DJA, par exemple).

6.2.1. *Résidus non viables*

On entend par micro-organisme non viable un micro-organisme incapable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique.

▼B

Si les informations fournies en application des points 2.4 et 2.5 ont amené à conclure à la persistance d'une quantité sensible du micro-organisme ou de métabolites produits par celui-ci, en particulier des toxines, il y a lieu de fournir un relevé exhaustif des données expérimentales sur les résidus visées à la présente annexe, partie A, section 6, dès lors que le micro-organisme et/ou ses toxines sont susceptibles de se trouver sur ou dans les denrées alimentaires ou aliments pour animaux traités à des concentrations supérieures à celles observées en conditions naturelles ou dans un état phénotypique différent.

Conformément au règlement (CE) n° 1107/2009, les conclusions relatives à la différence entre les concentrations naturelles et une concentration élevée due au traitement par le micro-organisme doivent se fonder sur des données obtenues par la voie expérimentale, et non sur des extrapolations ou calculs effectués à partir de modèles.

Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

6.2.2. *Résidus viables*

Si les informations fournies en application du point 6.1 suggèrent qu'il y a persistance d'une quantité sensible du micro-organisme sur ou dans les produits, denrées alimentaires ou aliments pour animaux traités, il y a lieu d'en étudier les effets possibles sur l'homme et/ou les animaux, sauf s'il est démontré au titre de la section 5 que le micro-organisme et ses métabolites et/ou les produits issus de leur dégradation ne sont pas dangereux pour l'homme dans l'état et aux concentrations correspondant à l'utilisation autorisée.

Conformément au règlement (CE) n° 1107/2009, les conclusions relatives à la différence entre les concentrations naturelles et une concentration élevée due au traitement par le micro-organisme doivent se fonder sur des données obtenues par la voie expérimentale, et non sur des extrapolations ou calculs effectués à partir de modèles.

La persistance de résidus viables doit faire l'objet d'une attention particulière si les informations portées au titre des points 2.3 et 2.5 ou de la section 5 révèlent une infectiosité ou une pathogénicité touchant les mammifères et/ou si toute autre information suggère un danger pour les consommateurs et/ou les travailleurs. Dans ce cas, les autorités compétentes peuvent exiger des études semblables à celles prévues dans la partie A.

Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

6.3. **Résumé et évaluation du comportement des résidus, sur la base des données fournies conformément aux points 6.1 et 6.2**

7. DEVENIR ET COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Introduction

i) Les informations sur l'origine, les propriétés et la survie du micro-organisme et de ses métabolites résiduels ainsi que sur l'utilisation proposée du micro-organisme forment la base de l'évaluation de son devenir et de son comportement dans l'environnement.

Des données expérimentales sont normalement exigées, à moins qu'il puisse être démontré que cette évaluation est réalisable à partir des informations déjà disponibles. Les éléments de démonstration correspondants peuvent être fondés sur des sources bibliographiques publiques, l'expérience pratique et les informations visées aux sections 1 à 6. On s'intéressera particulièrement à la fonction du micro-organisme dans les processus environnementaux.

ii) Les informations fournies, associées aux autres informations pertinentes, notamment à celles qui concernent une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour permettre l'évaluation du devenir et du comportement du micro-organisme, de ses traces de résidus et de ses toxines dès lors que ceux-ci présentent un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement.

▼B

iii) En particulier, les informations fournies doivent être suffisantes pour:

— permettre une décision quant à l'approbation du micro-organisme,

— fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute approbation,

— fixer les pictogrammes (une fois introduits), les mentions d'avertissements et les mentions de danger et conseils de prudence appropriés pour la protection de l'environnement, à faire figurer sur l'emballage (récipients),

— prévoir la dispersion, le devenir et le comportement dans l'environnement du micro-organisme et de ses métabolites ainsi que les cinétiques associées,

— déterminer les mesures nécessaires pour réduire au maximum la contamination de l'environnement et l'incidence sur les espèces non ciblées.

iv) Tout métabolite pertinent (c'est-à-dire préoccupant pour la santé humaine et/ou l'environnement) produit par l'organisme soumis aux essais dans toutes les conditions environnementales appropriées doit faire l'objet d'une caractérisation. Dans les cas où des métabolites pertinents sont présents dans le micro-organisme ou produits par ce dernier, les données prévues à la présente annexe, partie A, section 7, peuvent être exigées dès lors que toutes les conditions ci-après sont réunies:

— le métabolite pertinent est stable hors du micro-organisme (voir point 2.8),

— l'effet toxique du métabolite pertinent est indépendant de la présence du micro-organisme,

— le métabolite pertinent est susceptible d'être présent dans l'environnement à des concentrations considérablement plus élevées que dans des conditions naturelles.

v) Les informations disponibles sur les liens avec des souches sauvages apparentées présentes dans la nature doivent être prises en compte.

vi) Avant d'engager les études visées ci-après, le demandeur est tenu d'obtenir l'accord des autorités compétentes sur l'opportunité de mener de telles études et, dans l'affirmative, sur le type d'études à entreprendre. Les informations visées aux autres sections doivent également être prises en considération.

7.1. **Persistance et multiplication**

Il convient de fournir, si nécessaire, des informations pertinentes sur la persistance et la multiplication du micro-organisme dans tous les milieux environnementaux, sauf s'il peut être démontré que toute exposition des différents milieux considérés au micro-organisme est improbable, en accordant une attention particulière:

— à la compétitivité dans les conditions environnementales normales au moment de l'utilisation proposée et après celle-ci,

— à la dynamique de population sous des climats marqués par des extrêmes à caractère saisonnier ou régional (étés particulièrement chauds, hivers particulièrement froids, précipitations abondantes) et aux pratiques agricoles mises en œuvre après l'application du produit.

▼B

Une estimation chiffrée de la présence du micro-organisme concerné sur une durée donnée après utilisation du produit dans les conditions proposées doit être indiquée.

7.1.1. *Sols*

Les informations sur la viabilité/la dynamique de population doivent être présentées pour plusieurs types de sols cultivés ou non cultivés caractéristiques des différentes régions de l'Union européenne où l'utilisation du produit est prévue ou déjà effective. Il y a lieu à cet effet d'observer les dispositions prévues dans la partie A, point 7.1, introduction, en ce qui concerne le choix, le mode de prélèvement et la manipulation des sols. S'il est prévu d'utiliser l'organisme soumis aux essais en association avec d'autres constituants tels que la laine de roche, ceux-ci doivent être inclus dans la batterie d'essais.

7.1.2. *Eau*

Des informations doivent être fournies sur la viabilité/la dynamique de population du micro-organisme dans les systèmes sédimentaires/hydrauliques, tant dans l'obscurité qu'en pleine lumière.

7.1.3. *Air*

En cas de préoccupations particulières liées à l'exposition des opérateurs, des travailleurs ou de toute autre personne présente, des informations sur les concentrations dans l'air peuvent être nécessaires.

7.2. **Mobilité**

La propagation éventuelle du micro-organisme et des produits issus de sa dégradation dans tous les milieux environnementaux doit faire l'objet d'une évaluation, sauf s'il peut être démontré que toute exposition des différents milieux considérés au micro-organisme est improbable. Dans cette perspective, on s'intéressera particulièrement à l'utilisation prévue (au champ ou sous serre, en application sur les sols ou sur les cultures, par exemple), au cycle biologique du micro-organisme et à ses différents stades, à la présence de vecteurs, à la persistance et à la capacité du micro-organisme de coloniser des habitats adjacents.

La propagation, la persistance et les distances probables de dissémination appellent une attention particulière si une toxicité, une infectiosité ou une pathogénicité ont été rapportées ou si d'autres informations suggèrent la possibilité d'un danger pour les personnes, les animaux ou l'environnement. Dans ce cas, les autorités compétentes peuvent exiger des études semblables à celles prévues dans la partie A. Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

8. EFFETS SUR LES ORGANISMES NON CIBLÉS

Introduction

i) Les informations concernant l'identité et les propriétés biologiques ainsi que les informations complémentaires visées aux sections 1, 2, 3 et 7 sont essentielles pour l'évaluation des effets sur les espèces non ciblées. En complément, des informations utiles sur, d'une part, le devenir et le comportement du micro-organisme dans l'environnement et, d'autre part, les teneurs en résidus des végétaux figurent, respectivement, aux sections 7 et 6. Associées aux renseignements concernant la nature de la préparation et son mode d'utilisation, elles permettent de définir la nature de l'exposition potentielle et d'en délimiter l'étendue. Les informations fournies au titre de la section 5 sont essentielles pour évaluer les effets sur les mammifères et les mécanismes en jeu.

   Des données expérimentales sont normalement exigées, à moins qu'il ne puisse être démontré que l'évaluation des effets sur les organismes non ciblés est réalisable à partir des informations déjà disponibles.

ii) La sélection des organismes non ciblés à inclure dans l'étude des effets sur l'environnement doit être fondée sur la nature du micro-organisme (notamment la spécificité de l'hôte, le mode

▼B

d'action et le mode de fonctionnement écologique de l'organisme). Ces éléments doivent permettre de choisir en vue des essais les organismes appropriés, à savoir, par exemple, des organismes étroitement apparentés à l'organisme ciblé.

iii) Les informations fournies, jointes à celles qui concernent une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer les effets sur les espèces non ciblées (flore et faune) ayant une importance pour l'environnement et pour lesquelles une exposition au micro-organisme peut être dangereuse. Ces effets peuvent être dus à une exposition unique, prolongée ou répétée et peuvent être réversibles ou irréversibles.

iv) En particulier, les informations fournies sur le micro-organisme, associées aux autres informations pertinentes et aux informations relatives à une ou plusieurs préparations contenant le micro-organisme, doivent être suffisantes pour:

— permettre une décision quant à l'approbation du micro-organisme,

— fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute approbation,

— permettre une évaluation des risques à court terme comme à long terme pour les espèces non ciblées (populations, communautés et processus, selon le cas),

— classer le micro-organisme selon le danger biologique qu'il présente,

— préciser les précautions à prendre pour protéger les espèces non ciblées, et

— fixer les pictogrammes (une fois introduits), les mentions d'avertissements et les mentions de danger et les conseils de prudence appropriés pour la protection de l'environnement, à faire figurer sur l'emballage (récipients).

v) Il y a lieu de mentionner tous les effets potentiellement nocifs constatés au cours des investigations de routine sur les effets environnementaux. Il convient également, sur demande des autorités compétentes, d'effectuer et de relater les études supplémentaires qui se révéleraient nécessaires pour recenser les mécanismes susceptibles d'être en cause et évaluer l'importance des effets constatés. Il est indispensable de rapporter toutes les données et informations biologiques disponibles concourant à l'évaluation du profil écologique du micro-organisme.

vi) Pour toutes les études, la dose moyenne employée, exprimée en unités formant colonie par kilogramme (UFC/kg) de masse corporelle ainsi que dans d'autres unités appropriées, doit être mentionnée.

vii) Des études séparées sur les métabolites pertinents (notamment les toxines) peuvent s'imposer lorsque ces produits peuvent présenter un risque non négligeable pour les organismes non ciblés et que les résultats des études concernant le micro-organisme ne permettent pas d'évaluer leurs effets. Avant d'engager les travaux, le demandeur est tenu d'obtenir l'accord des autorités compétentes sur l'opportunité de mener de telles études et, dans l'affirmative, sur le type d'études à entreprendre. Les informations visées aux sections 5, 6 et 7 doivent être prises en considération.

▼B

viii) Pour faciliter l'évaluation des résultats obtenus et de leur portée, il y a lieu, dans la mesure du possible, d'utiliser pour les différents essais prescrits la même souche (ou origine certifiée) de chacune des espèces concernées.

ix) Les essais sont obligatoires, sauf s'il peut être démontré que l'organisme non ciblé ne sera pas exposé au micro-organisme. S'il est démontré que le micro-organisme n'a aucun effet toxique, pathogène ou infectieux sur les vertébrés ou les végétaux, les investigations se limitent aux réactions des organismes non ciblés appropriés.

8.1. **Effets sur les oiseaux**

Objet des essais

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les oiseaux.

8.2. **Effets sur les organismes aquatiques**

Objet des essais

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les organismes aquatiques.

8.2.1. *Effets sur les poissons*

Objet des essais

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les poissons.

8.2.2. *Effets sur les invertébrés d'eau douce*

Objet des essais

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les invertébrés d'eau douce.

8.2.3. *Effets sur la croissance des algues*

Objet des essais

Des informations doivent être fournies en ce qui concerne les effets sur la croissance des algues, leur taux de croissance et leur capacité de récupération.

8.2.4. *Effets sur les végétaux autres que les algues*

Objet des essais

Des informations doivent être fournies en ce qui concerne les effets sur les végétaux autres que les algues.

8.3. **Effets sur les abeilles**

Objet des essais

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les abeilles.

8.4. **Effets sur les arthropodes autres que les abeilles**

Objet des essais

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les arthropodes autres que les abeilles. Les espèces à inclure dans les essais doivent être sélectionnées sur la base des usages potentiels des produits phytopharmaceutiques concernés (application foliaire ou au sol, par exemple). Il convient

▼B

d'accorder une attention particulière aux micro-organismes utilisés aux fins de lutte biologique et à ceux qui jouent un rôle important dans la lutte intégrée contre les organismes nuisibles.

8.5. **Effets sur les vers de terre**

Objet des essais

Des informations doivent être fournies sur la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité pour les vers de terre.

8.6. **Effets sur les micro-organismes non ciblés présents dans les sols**

Les effets sur les micro-organismes non ciblés pertinents et sur leurs prédateurs (par exemple, des protozoaires, dans le cas des inoculants bactériens) doivent être signalés. Un avis de spécialistes est exigé pour décider s'il convient d'engager des études complémentaires. Cette décision doit prendre en considération les informations disponibles au titre de la présente section mais également d'autres sections, notamment les données relatives à la spécificité du micro-organisme et aux situations d'exposition prévues. Les observations réalisées lors d'essais d'efficacité peuvent également fournir à cet égard des informations utiles. Une attention particulière doit être accordée aux micro-organismes utilisés dans le cadre de la gestion intégrée des cultures.

8.7. **Études supplémentaires**

Les études supplémentaires peuvent comprendre d'autres études de l'exposition aiguë portant sur des espèces ou des systèmes supplémentaires (tels qu'un réseau d'égouts) ou des études de niveaux supérieurs consacrées, par exemple, aux effets chroniques ou sublétaux sur certains organismes non ciblés ou encore aux effets sur leur reproduction.

Avant d'entamer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes pour le type d'études à effectuer.

9. SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DES INCIDENCES SUR L'ENVIRONNEMENT

Une synthèse et une évaluation de toutes les données concernant l'incidence sur l'environnement doivent être élaborées conformément aux lignes directrices établies par les autorités compétentes des États membres au sujet du format de telles synthèses et évaluations. Elles doivent comporter une évaluation détaillée et critique desdites données qui réponde aux lignes directrices et critères d'appréciation et de décision en mettant l'accent, en particulier, sur les risques et dangers réels et potentiels présentés pour l'environnement et pour les espèces non ciblées, et apprécie l'ampleur, la qualité et la fiabilité de la base de données. Une attention particulière doit être accordée aux points suivants:

— la dissémination et le devenir dans l'environnement ainsi que les cinétiques associées,

— l'identification des espèces et des populations non ciblées susceptibles d'être affectées ainsi que l'ampleur de leur exposition potentielle,

— la détermination des précautions nécessaires pour éviter ou réduire au maximum la contamination de l'environnement et protéger les espèces non ciblées.