



Maisons-Alfort, le 29 décembre 2014

LE DIRECTEUR GENERAL

AVIS

**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation
REGALIS PLUS à base de prohexadione-calcium,
de la société BASF FRANCE SAS**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour mission l'évaluation des dossiers de produits phytopharmaceutiques. Les avis formulés par l'agence comprennent :

- *L'évaluation des risques que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ;*
 - *L'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux ainsi que celle de leurs autres bénéfices éventuels ;*
 - *Une synthèse de ces évaluations assortie de recommandations portant notamment sur leurs conditions d'emploi.*
-

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation REGALIS PLUS à base de prohexadione-calcium, de la société BASF FRANCE SAS, pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

Le présent avis porte sur la préparation REGALIS PLUS destinée au traitement des pommiers, poiriers, cognassiers, nèfles, nashis et pommettes.

Il est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour cette préparation, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1107/2009¹ applicable depuis le 14 juin 2011 et dont les règlements d'exécution reprennent les annexes de la directive 91/414/CEE².

Cette préparation a été évaluée par l'Anses dans le cadre de la procédure zonale pour l'ensemble des Etats membres des zones Nord, Sud et Centre en tenant compte des doses revendiquées les plus élevées³. Dans le cas où l'évaluation nécessite d'être affinée au regard des exigences nationales en matière de gestion du risque, les doses revendiquées en France ont été utilisées.

Un rapport d'évaluation a été préparé par la France conformément au règlement (CE) n° 1107/2009.

¹ Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

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

³ SANCO document "risk envelope approach", European Commission (14 March 2011). Guidance document on the preparation and submission of dossiers for plant protection products according to the "risk envelope approach"; SANCO/11244/2011 rev. 5.

SYNTHESE DE L'EVALUATION

Les données prises en compte sont celles qui ont été jugées valides, soit au niveau communautaire, soit par l'Anses. L'avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux recommandations émises par l'Agence et n'a pas pour objet de retracer de façon exhaustive les travaux d'évaluation menés par l'Agence.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n°546/2011⁴. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques", réuni le 9 Juillet 2014, et consultation de l'ensemble des Etats membres de la zone Sud de l'Europe, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation REGALIS PLUS est un régulateur de croissance composé de 100 g/kg de prohexadione-calcium (pureté minimale de 92,8 %), se présentant sous la forme de granulés dispersables dans l'eau (WG), appliquée par pulvérisation. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

La prohexadione-calcium est une substance active approuvée⁵ au titre du règlement (CE) n° 1107/2009.

CONSIDERANT LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET LES METHODES D'ANALYSE :

• Spécifications

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

• Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation REGALIS PLUS ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente ni propriété explosive, ni propriété comburante. La préparation n'est pas inflammable, ni auto-inflammable à température ambiante (température d'auto-inflammabilité : 375°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 2,4 à température ambiante.

Les études de stabilité au stockage (2 semaines à 54°C et 2 ans à température ambiante dans l'emballage (PEHD⁶)) permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions.

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables.

Les résultats des tests de suspensibilité et de spontanéité de la dispersion de la substance active montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (concentrations de 0,03 % à 1,25 % (m/v). Les études ont montré que l'emballage (PEHD) est compatible avec la préparation.

⁴ Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

⁵ Règlement d'exécution (UE) n° 702/2011 de la Commission du 20 juillet 2011 portant approbation de la substance active prohexadione, conformément au règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) no 540/2011 de la Commission.

⁶ Polyéthylène haute densité.

• **Méthodes d'analyse**

Les méthodes de détermination de la substance active et des impuretés dans la substance active technique ainsi que la méthode d'analyse de la substance active dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires.

La préparation ne contient pas d'impureté déclarée pertinente, aucune méthode n'est donc nécessaire pour la détermination des impuretés dans la préparation.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus de la substance active dans les denrées d'origine végétale et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen sont conformes aux exigences réglementaires. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation une méthode de confirmation pour la détermination des résidus de la prohexadione-calcium dans l'eau.

Les usages revendiqués n'entraîneront pas de dépassement de LMR dans les denrées d'origine animale, aucune méthode n'est nécessaire dans ces matrices.

La substance active n'étant pas classée toxique (T) ou très toxique (T+), aucune méthode n'est nécessaire dans les fluides et tissus biologiques.

Les limites de quantification (LQ) de la substance active, dans les différents milieux sont les suivantes:

| Matrices | Composés analysés et Limites de quantification | |
|----------------------------------|---|---|
| Plantes (riches en eau, acides) | Prohexadione et ses sels exprimés en prohexadione-calcium | 0,01 mg/kg |
| Sol | Prohexadione et ses sels exprimés en prohexadione-calcium | 0,01 mg/kg |
| Eau de boisson et eau de surface | Prohexadione et ses sels exprimés en prohexadione-calcium | 0,05 µg/L <i>Méthode de confirmation à fournir</i> |
| Air | Prohexadione | 6,1 µg/m ³ |

La limite de quantification reportée est la plus faible s'il existe plusieurs méthodes validées pour une même matrice.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible⁷ (DJA) de la prohexadione-calcium, fixée lors de son approbation, est de **0,2 mg/kg p.c.⁸/j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé, obtenue dans une étude de toxicité par voie orale d'un an chez le chien.

La fixation d'une dose de référence aiguë⁹ (ARfD) pour la prohexadione-calcium n'a pas été jugée nécessaire lors de son approbation.

Les études réalisées avec à la préparation REGALIS PLUS donnent les résultats suivants :

- DL₅₀¹⁰ par voie orale chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c.¹¹ ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c ;
- CL₅₀¹² par inhalation chez le rat supérieure à 5,4 mg/L/4heures ;

⁷ La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁸ p.c. : poids corporel.

⁹ La dose de référence aiguë (ARfD) d'un produit chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

¹⁰ DL₅₀ : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

¹¹ p.c : poids corporel.

¹² CL₅₀ (concentration létale moyenne) est une valeur statistique de la concentration d'une substance dont l'exposition par inhalation pendant une période donnée provoque la mort de 50 % des animaux durant l'exposition ou au cours d'une période fixe faisant suite à cette exposition.

- Non Irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Sensibilisant par voie cutanée chez la souris.

La classification de la préparation REGALIS PLUS, déterminée au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification de la substance active et des formulants, ainsi que de leurs teneurs dans la préparation, figure à la fin de l'avis.

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur¹³ (AOEL) de la prohexadione-calcium, fixé lors de son approbation, est de **0,35 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé, obtenue dans une étude de 2 générations sur la reproduction chez le rat.

Absorption percutanée

Les valeurs retenues pour l'absorption percutanée de la prohexadione-calcium dans la préparation REGALIS PLUS sont de 13 % pour la préparation non diluée et 4 % pour la préparation diluée, déterminées à partir des résultats d'une étude *in vitro* sur épiderme humain réalisée avec la préparation REGALIS PLUS.

Estimation de l'exposition de l'opérateur¹⁴

Le pétitionnaire a effectué une estimation de l'exposition des opérateurs. Sur cette base, ainsi que dans le cadre de mesures de prévention des risques, il préconise aux opérateurs de porter :

- **pendant le mélange/chargement**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par dessus la combinaison précitée ;
- **pendant l'application - Pulvérisation vers le haut**
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - Combinaison de protection de catégorie III type 4 avec capuche ;
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par dessus la combinaison précitée.

Ces préconisations correspondent à des vêtements et équipements de protection individuelle effectivement disponibles sur le marché, et dont le niveau de confort apparaît compatible avec leur port lors des phases d'activité mentionnées. En ce qui concerne leur adéquation avec le niveau de protection requis, les éléments pris en compte sont détaillés ci-dessous.

¹³ AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

¹⁴ Opérateur/applicateur : personne assurant le traitement phytopharmaceutique sur le terrain.

L'exposition systémique des opérateurs a été estimée par l'Anses à l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model¹⁵), en tenant compte des taux d'absorption percutanée retenus et en considérant les conditions d'application suivantes :

| Usages | Dose maximale de préparation (dose en substance active) | Surface moyenne traitée par jour | Appareillage utilisé |
|---------------|--|-------------------------------------|---------------------------|
| Arboriculture | 2,5 kg/ha (250 g/ha de prohexadione calcium) | 8 ha/jour | Pulvérisateur à jet porté |

L'exposition estimée avec ce modèle, exprimée en pourcentage d'AOEL, est la suivante :

| Usage | Equipement | EPI et/ou combinaison de travail ¹⁶ | % AOEL de la prohexadione- calcium |
|---------------|------------------------------|---|--|
| Arboriculture | Pulvérisateur à jet porté | Avec port d'une combinaison de travail et de gants pendant le mélange/chargement et l'application | 1% |

L'estimation de l'exposition a été réalisée en prenant en compte le port d'une combinaison de travail et de gants par les opérateurs. Dans cette évaluation, un facteur de protection de 90 % a été pris en compte pour la combinaison de travail et les gants, en conformité avec les propositions de l'EFSA (EFSA, 2010¹⁷ et projet EFSA, 2014) et pour l'équipement de protection individuelle indiqué dans les préconisations ci-dessus dans le cas particulier des applications hautes avec un tracteur sans cabine.

Ces résultats montrent que l'exposition des opérateurs représente 1 % de l'AOEL de la prohexadione-calcium avec port d'une combinaison de travail et de gants pendant le mélange/chargement et l'application de la préparation.

Compte tenu de ces résultats, les risques sanitaires pour les opérateurs liés à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS sont considérés comme acceptables pour les usages en arboriculture dans les conditions ci-dessus, préconisées par le pétitionnaire.

Il convient de souligner que la protection apportée par la combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % elle-même peut être améliorée par le traitement déperlant préconisé et que les recommandations complémentaires, en particulier le port d'un EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée pour les phases de mélange/chargement et de nettoyage, sont également de nature à réduire l'exposition.

Estimation de l'exposition des personnes présentes¹⁸

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation, réalisée à partir du modèle EUROPOEM II¹⁹, est estimée à 0,4 % de l'AOEL pour la prohexadione-calcium pour un adulte de 60 kg, située à 5 mètres de la culture traitée et exposée pendant 5 minutes aux embruns de pulvérisation, pour les usages revendiqués. Les risques sanitaires pour les personnes présentes liés à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS sont considérés comme acceptables.

¹⁵ BBA German Operator Exposure Model ; modèle allemand pour la protection des opérateurs (Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Heft 277, Berlin 1992, en allemand).

¹⁶ La combinaison de travail n'est pas un EPI au sens de la directive 89/686/CEE du Conseil, du 21 décembre 1989, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux équipements de protection individuelle.

¹⁷ Ce facteur de protection est basé sur le résultat de différents essais terrain, en conditions réelles, revus récemment par l'EFSA : EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR); Scientific Opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents. EFSA Journal 2010;8(2):1501. [65 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1501. Available online: www.efsa.europa.eu.

¹⁸ Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.

¹⁹ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

Estimation de l'exposition des travailleurs²⁰

L'exposition du travailleur, réalisée à partir du modèle EUROPOEM II, est estimée à 37 % de l'AOEL de la prohexadione-calcium pour un adulte de 60 kg pour les usages revendiqués. Les risques sanitaires pour les travailleurs liés à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS sont donc considérés comme acceptables sans port d'équipement de protection individuelle

Dans le cas où le travailleur serait amené à intervenir sur les parcelles traitées, le pétitionnaire préconise de porter une combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant et des gants en nitrile certifiés EN 374-3.

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

Les données concernant les résidus, fournies dans le cadre de ce dossier, sont les mêmes que celles soumises pour l'approbation de la prohexadione-calcium. En complément de ces données, le dossier contient de nouvelles études mesurant les niveaux de résidus réalisées sur pommes.

Définition réglementaire du résidu

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle, est défini dans les plantes et dans les produits d'origine animale, comme la somme de la prohexadione et de ses sels exprimés en prohexadione-calcium.

Limites maximales de résidus

Les limites maximales applicables aux résidus (LMR) de la prohexadione-calcium sont fixées par le règlement (UE) No 241/2013.

Un avis motivé de l'EFSA (avril 2013)²¹ présente un bilan des LMR de la prohexadione-calcium, dans le cadre de l'article 12 du règlement (CE) N° 396/2005. Cet avis a fait l'objet d'une révision des LMR de la prohexadione, adoptée par la Commission Européenne (Document SANCO/10224/2014).

Essais résidus dans les végétaux

• Fruits à pépins

Les bonnes pratiques agricoles critiques (BPA) revendiquées pour le traitement des fruits à pépins sont de 2 applications, pour dose totale de 300 g/ha de prohexadione-calcium au maximum. La première application, à la dose maximale de 250 g/ha de prohexadione-calcium est effectuée entre les stades de croissance BBCH 60 et 69 (fin de floraison). Elle est suivie d'une seconde application à la dose maximale de 150 g/ha de prohexadione-calcium effectuée au plus tard au stade BBCH 75 (les fruits ont atteint environ 50 % de leur taille finale). Le délai avant récolte (DAR) revendiqué est donc de type F²².

D'après les lignes directrices européennes "*Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements*"²³, la culture des fruits à pépins est considérée comme majeure en Europe (Nord et Sud), et, en France, des essais conduits dans les deux zones sont requis.

8 essais sur pommiers ont été soumis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits dans le Nord (4 essais) et le Sud de l'Europe (4 essais), conformément aux BPA revendiquées. Dans ces conditions, les niveaux de résidus mesurés dans les fruits sont toujours inférieurs à la limite de quantification (LQ) des méthodes d'analyse utilisées, de 0,01 mg/kg au maximum.

En absence de résidu quantifiable, le nombre d'essais soumis est suffisant pour soutenir les usages revendiqués.

²⁰ Travailleur : toute personne intervenant sur une culture après un traitement phytopharmaceutique.

²¹ EFSA Journal 2013;11(4):3192. [36 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2013.3192. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal

²² DAR F: le délai avant récolte est lié au stade de la culture au moment de la dernière application, et n'est pas défini en nombre de jours.

²³ Commission of the European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection, working document Doc. 7525/VI/95-rev.9.

Les niveaux de résidus mesurés dans les fruits confirment que les BPA revendiquées permettront de respecter les LMR sur pommes, adoptées par la commission européenne, de 0,1 mg/kg pour la prohexadione-calcium.

Les lignes directrices européennes autorisent une extrapolation des résultats obtenus sur pommes à l'ensemble du groupe des fruits à pépins. En conséquence, les BPA revendiquées sur ces cultures permettront de respecter les LMR en vigueur de 0,1 mg/kg pour la prohexadione-calcium sur fruits à pépins, adoptées par la commission européenne.

Délais avant récolte

Fruits à pépins : F – La dernière application doit être effectuée au plus tard lorsque les fruits ont atteint environ 50 % de leur taille finale (BBCH 75).

Essais résidus dans les denrées d'origine animale

En prenant en compte les données disponibles relatives aux résidus et celles liées aux usages revendiqués, le niveau de substance active ingéré par les animaux d'élevage, estimé par un calcul d'apport journalier maximal théorique, n'est pas modifié. Par conséquent, les usages revendiqués n'engendreront pas de dépassement des LMR définies dans les denrées d'origine animale.

Essais résidus dans les cultures suivantes ou de remplacement

Les arbres fruitiers à pépins étant des cultures pérennes, les études concernant les cultures suivantes ou de remplacement ne sont pas requises.

Essais résidus dans les produits transformés

En raison du faible niveau de résidus dans les denrées susceptibles d'être consommées par l'homme, des études sur les effets des transformations industrielles et des préparations domestiques sur la nature et le niveau des résidus ne sont pas nécessaires.

Evaluation du risque pour le consommateur

Définition du résidu

Des études de métabolisme dans les plantes en traitement foliaire (pomme, arachide, orge et riz), ainsi que chez l'animal (chèvre allaitante et poule pondeuse), ont été réalisées pour l'approbation de la prohexadione-calcium. D'après ces études, le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur est défini, dans les plantes ainsi que dans les produits d'origine animale, comme la prohexadione et ses sels exprimés en prohexadione-calcium.

Evaluation de l'exposition

Le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été estimé en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA.

La fixation d'une dose de référence aiguë n'a pas été jugée nécessaire pour la substance active prohexadione-calcium. Un risque aigu n'est pas attendu pour le consommateur lors de l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS.

L'EFSA (Avril 2013) a réalisé une évaluation de risque liée aux usages de la prohexadione-calcium, prenant en compte les usages autorisés en Europe de cette substance active.

Les données concernant les résidus évaluées dans le cadre de ce dossier aboutissent à des valeurs de résidu médian équivalentes à celles considérées par l'EFSA et qui ont permis à l'Autorité de conclure à un risque chronique pour le consommateur considéré comme acceptable. En conséquence, le risque chronique pour le consommateur, liés aux usages de la préparation REGALIS PLUS, sont considérés comme acceptables.

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

Conformément aux exigences du règlement (CE) n°1107/2009, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. Les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées comme données d'entrée des modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus

dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS pour les usages considérés.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

En conditions contrôlées aérobies, les principaux processus de dissipation de la prohexadione-calcium dans les sols sont sa minéralisation (jusqu'à 66,5 % de la RA²⁴ après 30 jours) et la formation de résidus non-extractibles (maximum de 78,6 % de la RA après 15 jours). Aucun métabolite majeur (> 10 % de la RA) n'a été détecté.

En conditions anaérobies, la formation de résidus non-extractibles atteint 46,4 % de la RA après 12 heures. La minéralisation atteint 88,3 % de la RA après 32 jours. Aucun métabolite majeur (> 10 % de la RA) n'a été détecté. Cette voie de dégradation n'est pas considérée comme majeure.

Les études de photodégradation indiquent que la prohexadione-calcium est dégradée en un métabolite majeur, le métabolite despropionyl-prohexadione (15,2 % de la RA après 7 jours). Ce métabolite majeur a déjà été observé dans les études réalisées en conditions aérobies. Cependant, cette voie de dégradation n'est pas considérée comme majeure.

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

Les valeurs de PECsol pour la prohexadione-calcium ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)²⁵ et en considérant notamment les paramètres suivants : $DT_{50}^{26} = 4,1$ jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique de type SFO²⁷, $n = 8$ (EFSA, 2010).

La valeur de PECsol initiale maximale, couvrant les usages revendiqués²⁸ est de 0,140 mg/kg_{SOL} pour la prohexadione-calcium.

Persistence et accumulation

La prohexadione-calcium n'est pas considérée comme persistante au sens du règlement (UE) n°546/2011.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Selon la classification de McCall²⁹, la prohexadione-calcium est considérée comme moyennement mobile.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

Les risques de transfert de la prohexadione-calcium vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide du modèle FOCUS-PEARL 4.4.4, selon les recommandations du groupe FOCUS (2009)³⁰. Les paramètres d'entrée suivants ont été utilisés pour la prohexadione-calcium (EFSA, 2010) :

- $DT_{50} = 0,66$ jours (moyenne géométrique des valeurs observées au laboratoire, 20°C, $pF=2$, cinétique SFO, $n=8$),
- $K_{foc}^{31} = 204,5$ mL/g_{OC} (moyenne des valeurs observées, $n=4$),
- $1/n^{32} = 1,0$ (moyenne des valeurs observées, $n=4$).

²⁴ RA : radioactivité appliquée.

²⁵ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

²⁶ DT_{50} : durée nécessaire à la dégradation de 50% de la quantité initiale de substance

²⁷ SFO : déterminée selon une cinétique de 1er ordre simple (Simple First Order).

²⁸ SANCO document "risk envelope approach", European Commission (14 March 2011). Guidance document on the preparation and submission of dossiers for plant protection products according to the "risk envelope approach"; SANCO/11244/2011 rev. 5.

²⁹ McCall P.J., Laskowski D.A., Swann R.L., Dishburger H.J. (1981), Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis, In: Test protocols for environmental fate and movement of toxicants, Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Arlington, Va., USA.

³⁰ FOCUS (2009) "Assessing Potential for Movement of Active Substances and their Metabolites to Ground Water in the EU" Report of the FOCUS Ground Water Work Group, EC Document Reference Sanco/13144/2010 version 1, 604 pp.

³¹ K_{foc} : coefficient d'adsorption dans l'équation de Freundlich normalisé par la quantité de carbone organique du sol.

³² $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich.

Dans le cas des usages revendiqués, les PEC_{esu} calculées pour la prohexadione-calcium sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L (valeur maximale < 0,001 µg/L) pour l'ensemble des scénarios européens.

Aucun risque inacceptable de contamination des eaux souterraines par la prohexadione-calcium lié à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS n'est attendu.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

La prohexadione-calcium peut être dégradée par hydrolyse, la vitesse d'hydrolyse augmentant quand le pH diminue. Un métabolite majeur est formé: la despropionyl-prohexadione (maximum de 98,9 % et 26,8 % de la RA après 21 jours à respectivement pH 4 et 7).

Compte tenu de la vitesse de dissipation de la prohexadione-calcium en système eau-sédiment (DT₅₀ <2 jours), la photolyse n'est pas considérée comme une voie de dissipation majeure de la prohexadione-calcium.

La prohexadione-calcium n'est pas facilement biodégradable.

En systèmes eau-sédiment, le principal processus de dissipation de la prohexadione-calcium est la minéralisation (maximum 84 % de la RA après 100 jours). L'adsorption sur le sédiment représente un maximum de 13,8 % de la RA après 7 jours. La formation de résidus non extractibles représente un maximum de 12,5 % de la RA après 7 jours. Aucun métabolite majeur (> 10 % de la RA) n'a été détecté.

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

Les valeurs de PEC_{esu} par dérive, drainage et ruissellement pour la prohexadione-calcium ont été calculées à l'aide du modèle FOCUS Steps 1-2³³ (Step 1 et 2 ; pire cas) selon les recommandations du groupe FOCUS (2011)³⁴.

Les paramètres d'entrée suivants ont été utilisés : DT₅₀ eau, système total = 1,8 jours (moyenne géométrique des valeurs dans le système total, cinétique SFO, n=2).

Les valeurs de PEC_{esu} qui permettent d'établir les mesures de gestion pour protéger les organismes aquatiques (voir section écotoxicologie) sont présentés dans le tableau suivant :

| Substance | Modèle | PEC _{esu} max. (µg/L) |
|----------------------|--------------|--------------------------------|
| Prohexadione-calcium | FOCUS Step 2 | 29,2 |

Comportement dans l'air

Compte-tenu de sa pression de vapeur ($1,3 \times 10^{-5}$ Pa à 20°C), la prohexadione-calcium présente un potentiel de volatilisation négligeable depuis le sol mais présente un potentiel de volatilisation non négligeable depuis la surface des plantes, selon les critères définis par le document guide FOCUS (2008)³⁵. La DT₅₀ dans l'air de la prohexadione-calcium, calculée selon la méthode d'Atkinson, est de 1,3 jours. Le potentiel de transport atmosphérique sur de longues distances est donc considéré comme négligeable (FOCUS, 2008).

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

L'évaluation des risques a été conduite pour la dose saisonnière maximale de 3 kg/ha de préparation sauf indication contraire.

³³ Surface water tool for exposure predictions –Version 2.1.

³⁴ FOCUS (2011). "FOCUS Surface Water Scenarios in the EU Evaluation Process under 91/414/EEC". Report of the FOCUS Working Group on Surface Water Scenarios, EC Document Reference SANCO/4802/2001-rev.2. 245 pp.; 2001; updated version 2011.

³⁵ Focus (2008). "Pesticides in Air: considerations for exposure assessment". Report of the FOCUS working group on pesticides in air, EC document reference SANCO/10553/2006 rev 2 June 2008. 327 pp.

Effets sur les oiseaux

Risques aigus et à long-terme pour des oiseaux

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les oiseaux a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Risk Assessment for Birds and Mammals (EFSA, 2009) sur la base des données de toxicité de la substance active issues du dossier européen :

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c. (études de toxicité aiguë chez le canard colvert et le colin de Virginie) ;
- pour une exposition alimentaire, sur la DL₅₀ supérieure à la dose sans effet de 1214 mg/kg p.c. (étude de toxicité alimentaire chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 48,8 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

Les rapports toxicité/exposition (TER³⁶) ont été calculés, pour la substance active, conformément au règlement (CE) n°1107/2009, et comparés aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, respectivement de 10 pour le risque aigu et à court-terme et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Les TER aigu et long-terme, calculés en première approche en prenant en compte des niveaux de résidus standards dans les items alimentaires, étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus et à long-terme sont considérés comme acceptables pour les oiseaux pour les usages revendiqués.

| Type d'exposition | Oiseaux | Usage | TER | TER affiné | Seuil d'acceptabilité du risque |
|-----------------------------|-------------------|--------|-------|------------|---------------------------------|
| Prohexiadone-calcium | | | | | |
| Exposition aiguë | Petit Insectivore | Verger | > 142 | - | 10 |
| Exposition à long-terme | Petit Insectivore | Verger | 17 | - | 5 |

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

La substance active ayant un faible potentiel de bioaccumulation (log Pow³⁷ inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme négligeables.

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

Compte tenu des propriétés de la substance active et conformément au document guide (EFSA, 2009), l'évaluation des risques liés à l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation n'est pas nécessaire.

Effets sur les mammifères

Risques aigus et à long-terme pour des mammifères

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les mammifères a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Risk Assessment for Birds and Mammals (EFSA, 2009), sur la base des données de toxicité de la substance active issues du dossier européen :

- **Prohexiadone-calcium**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 5000 mg/kg p.c./j (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 35 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

- **REGALIS PLUS**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à une dose sans effet de 2000 mg préparation/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat).

³⁶ Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL₅₀, CL₅₀, dose sans effet, dose la plus faible présentant un effet) et l'exposition estimée, exprimées dans la même unité.

³⁷ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

Les rapports toxicité/exposition (TER) ont été calculés, pour la substance active, conformément au règlement (CE) n°1107/2009, et comparés aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, respectivement de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Les TER aigu et long terme, calculés en première approche en prenant en compte des niveaux de résidus standards dans les items alimentaires, étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus et à long terme sont considérés comme acceptables pour les mammifères pour les usages revendiqués.

| Type d'exposition | Mammifères | Usage | TER | TER affiné | Seuil d'acceptabilité du risque |
|-----------------------------|-----------------|--------|-------|------------|---------------------------------|
| Prohexiadone-calcium | | | | | |
| Exposition aiguë | Petit herbivore | Verger | > 122 | - | 10 |
| Exposition à long-terme | Gros herbivore | Verger | 51 | - | 5 |
| | Petit herbivore | Verger | 10 | - | |
| | Petit omnivore | Verger | 95 | - | |
| | Frugivore | Verger | 10 | - | |

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

La substance active ayant un faible potentiel de bioaccumulation (log Pow³⁸ inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme négligeables.

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

Compte tenu des propriétés de la substance active et conformément au document guide (EFSA, 2009), l'évaluation des risques liés à l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation n'est pas nécessaire.

Effets sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données du dossier européen de la substance active.

La PNEC³⁹ de la prohexadone-calcium est basée sur la valeur de CE₅₀⁴⁰ issue d'études des effets sur la croissance d'une algue et d'une plante aquatique supérieure à 1,2 mg/L, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 10 (PNEC prohexadone-calcium = 120 µg/L).

Des données de toxicité de la préparation REGALIS PLUS sont disponibles pour les poissons (CL₅₀⁴¹ 96h > 100 mg préparation/L), les invertébrés aquatiques (CE₅₀⁴² 48h > 100 mg préparation/L), les algues (CEy₅₀⁴³ 72h = 67,6 mg préparation/L ; CER₅₀⁴⁴ 72h > 100 mg préparation/L) et les plantes aquatiques (CEy₅₀ 7j = 16,2 mg préparation/L ; CER₅₀ 7j > 100 mg préparation/L). Ces données n'indiquent pas une toxicité de la préparation plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité aiguë de la substance active. De plus, cette substance ne présente pas de métabolite majeur. L'évaluation des risques est donc basée sur les données de toxicité de la substance active et selon les recommandations du document guide européen Sanco/3268/2001.

Les valeurs de TER ont été calculées sur la base des PEC déterminées à l'aide des outils FOCUSsw. Elles sont comparées aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, respectivement de 100 pour le risque aigu et de 10 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

³⁸ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

³⁹ PNEC : concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

⁴⁰ NOEC : No Observed Effect Concentration (concentration sans effet observé).

⁴¹ CL₅₀ : concentration entraînant 50 % de mortalité.

⁴² CE₅₀ : concentration entraînant 50 % d'effets.

⁴³ CEY₅₀ : concentration d'une substance produisant 50 % d'effet sur le rendement.

⁴⁴ CER₅₀ : concentration d'une substance produisant 50 % d'effet sur la croissance algale.

Seules les valeurs les plus critiques et conduisant aux mesures de gestion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

| Culture | Substance | Espèce | Valeur de référence [µg/L] | PECesu [µg/L] | TER _{LT} | Seuil | Mesures de gestion nécessaires |
|---------|----------------------|---|----------------------------|------------------------|-------------------|-------|--------------------------------|
| Pommier | Prohexadione-calcium | <i>Anabaena flos-aquae</i> ou <i>Lemna gibba</i> | EC ₅₀ > 1200 | 29,2 (FOCUS step 2) | >41 | 10 | ZNT = 5 m. |

En conclusion, les risques pour les organismes aquatiques peuvent donc être considérés comme acceptables avec une zone non-traitée d'une largeur de 5 mètres en bordure des points d'eau.

Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002. L'évaluation du risque pour les abeilles est basée sur les données de toxicité aiguë par voie orale et par contact de la préparation REGALIS PLUS et de la substance active (prohexadione-calcium : DL₅₀ contact supérieure à 100 µg sa/abeille et DL₅₀ orale supérieure à 100 µg sa/abeille; préparation REGALIS PLUS : DL₅₀ contact supérieure à 1136 µg préparation/abeille et DL₅₀ orale supérieure à 200 µg préparation/abeille).

Conformément au règlement (UE) n°545/2011⁴⁵, les quotients de risque (HQ⁴⁶) ont été calculés pour la dose maximale revendiquée pour la préparation. Les valeurs de HQ par contact et par voie orale étant inférieures à la valeur seuil de 50 proposée dans le règlement (UE) n°546/2011 (HQ < 2,5 par contact et voie orale pour la prohexadione-calcium, HQ par contact < 12,5 et par voie orale < 2,2 pour la préparation REGALIS PLUS), les risques pour les abeilles sont considérés comme acceptables pour la dose maximale de 2,5 kg préparation/ha pour une application.

Effets sur les arthropodes non-cibles autres que les abeilles

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles est basée sur des tests de laboratoire sur support inerte réalisés avec la préparation REGALIS PLUS sur les deux espèces standards (*Aphidius rhopalosiphi* (LR₅₀ > 5000 kg préparation/ha) et *Typhlodromus pyri* (LR₅₀ > 5000 kg préparation/ha)). Les valeurs de HQ en champ sont inférieures à la valeur seuil de 2, issue du document guide Escort 2, pour les usages sur pommier (HQ < 0,6 pour *A. rhopalosiphi* et < 0,6 pour *T. pyri*). De plus, 3 essais en champ ont été conduits pour confirmer l'absence de risque pour les populations d'acariens prédateurs dans des vergers de pommiers.

Les risques en champ et hors champ pour les arthropodes non-cibles sont considérés comme acceptables pour tous les usages revendiqués et aucune mesure de gestion n'est nécessaire.

Effets sur les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol

Les risques pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles sur la substance active (CL₅₀ > 1000 mg sa/kg sol sec) et la préparation REGALIS PLUS (CL₅₀ > 1000 mg préparation/kg sol sec ; NOEC = 296,3 mg préparation/kg sol sec).

Les TER pour la substance active et la préparation calculés en première approche étant supérieurs aux valeurs seuils (10 pour le risque aigu et 5 pour le risque à long terme) proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, les risques aigu et à long-terme sont acceptables pour les usages revendiqués.

⁴⁵ Règlement (UE) n° 545/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques.

⁴⁶ HQ ou QH : quotient de risque (Hazard Quotient).

| Composé | Exposition | Valeur de référence | [mg/kg sol] | PEC _{max} [mg/kg sol] | TER _A / TER _{LT} | Seuil |
|----------------------|------------|---------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Prohexadione-calcium | aiguë | LC ₅₀ | >1000 | 0,140 | >7413 | 10 |
| REGALIS PLUS | aiguë | LC ₅₀ | >1000 | 1,4 | >714 | 10 |
| | chronique | NOEC | 296,3 | 1,4 | 212 | 5 |

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des essais de toxicité sur la respiration du sol et sur la minéralisation de l'azote de la substance active prohexadione-calcium et de la préparation REGALIS PLUS (Effets < 25 % à 0,696 mg sa/kg sol sec après 28 jours et effets < 25 % à 33,3 mg préparation/kg sol sec après 28 jours) sont disponibles. Les résultats de ces essais ne montrent pas d'effet significatif sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol à des doses supérieures aux PEC maximales. Aucun effet néfaste sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol n'est donc attendu suite à l'application de la préparation REGALIS PLUS pour les usages revendiqués.

Effets sur les plantes non-cibles

Des essais de toxicité de la préparation REGALIS PLUS sur la levée des plantules et la vigueur végétative en conditions de laboratoire sont soumis dans le cadre de ce dossier (CE₅₀ > 2,5 kg préparation/ha pour toutes les espèces).

La comparaison des ER₅₀ basées sur les effets sur la biomasse des plantules et la germination avec la dose correspondant à la dérive de pulvérisation permet de conclure à des risques acceptables pour les plantes non-cibles en bordure des vergers (TER > 5).

En conclusion, les risques pour les plantes non-cibles adjacentes sont acceptables et aucune mesure de gestion n'est nécessaire.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Mode d'action

La prohexadione-calcium est une matière active de la famille des cyclohexane-triones. Le mode d'action principal de la prohexadione-calcium est de bloquer le fonctionnement des dioxygénases, en prenant la place de l'acide 2-oxoglutaric (acide ascorbique) co-substrat essentiel pour l'enzyme. Les dioxygénases interviennent à différents niveaux du métabolisme des plantes.

La prohexadione-calcium déclencherait des réactions de défense dans les pousses de pomme et de poire par modification qualitative et quantitative de leurs spectres de flavonoïdes et d'autres phénylpropanoïdes.

Essais préliminaires

La préparation REGALIS PLUS est une nouvelle formulation de la formulation REGALIS déjà autorisée en France sur pommier et poirier. Les essais fournis permettent de faire une comparaison des deux préparations en matière d'efficacité et de sélectivité et des recommandations d'emploi similaires sont revendiquées. Les doses revendiquées pour la préparation REGALIS PLUS sont donc jugées acceptables.

Essais d'efficacité

22 essais d'efficacité réalisés en 2010 et 2011 en Espagne, en Italie, en Grèce, en République Tchèque, en France et au Royaume-Uni ont été évalués afin de déterminer l'intérêt de la préparation REGALIS PLUS sur poiriers (6 essais) et sur pommiers (16 essais). Ces essais ont permis de comparer la préparation REGALIS PLUS à la préparation REGALIS à des doses d'emploi équivalentes, soit une application à la dose de 2,5 kg/ha ou deux applications à la dose de 1,25 ou 1,5 kg/ha sur pommier et poirier pour évaluer l'activité de régulation de la croissance (19 essais) et le contrôle du feu bactérien (3 essais en laboratoire).

- **Régulation de la croissance des pommiers et poiriers**

12 essais sur pommiers et 3 essais sur poiriers comparant les deux préparations à la dose de 2,5 kg/ha ne montrent pas de différence significative d'efficacité entre les deux préparations

REGALIS PLUS et REGALIS et dans la majorité des essais une réduction de la taille des pousses significative est observée par rapport au témoin non traité.

Dans 15 essais sur pommier et 4 essais sur poirier, deux applications des deux préparations à la dose de 1,25 ou 1,5 kg/ha ont été comparées. De plus, dans un essai espagnol, 3 applications ont été testées sur pommier aux doses de 1,5, 0,78 et 0,78 kg/ha. Ces différents essais n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative d'efficacité entre les deux préparations.

Les préparations REGALIS PLUS et REGALIS ont une activité similaire de régulation de la croissance des pousses chez le pommier et le poirier et les recommandations d'emploi de la préparation REGALIS peuvent donc s'appliquer à la préparation REGALIS PLUS.

- **Lutte contre le feu bactérien**

Sur pommier, deux essais réalisés en 2001 et 2005 en France avec la préparation REGALIS rappelle l'intérêt de la prohexadione-calcium pour lutter contre le feu bactérien avec 2 applications à la dose de 0,125 kg/hL (soit 1,25 kg/ha). Une étude de laboratoire réalisée en 2011 en France a permis de montrer la similitude d'efficacité entre les deux préparations contre le feu bactérien sur pommier aux deux doses : 2,5 kg/ha et 2x1,25 kg/ha. Une activité similaire contre le feu bactérien est donc mesurée pour les deux préparations REGALIS et REGALIS PLUS et les mêmes conditions d'emploi sont acceptables, soit 2 applications à la dose de 1,25 kg/ha.

Sur poirier, 4 essais réalisés en 1998, 2001, 2003 et 2008 en France avec la préparation REGALIS rappelle l'intérêt de la prohexadione-calcium pour lutter contre le feu bactérien avec 2 applications à la dose de 0,150 kg/hL (soit 1,5 kg/ha). Une étude réalisée en 2011 en Grèce a permis de confirmer l'intérêt de la préparation REGALIS, mais aucun essai n'a inclus la préparation REGALIS PLUS.

Cependant, les deux préparations se sont avérées similaires en matière d'efficacité pour la régulation de la croissance des pousses en poirier et en pommier et pour lutter contre le feu bactérien en pommier. Une activité similaire contre le feu bactérien du poirier est donc supposée et acceptée pour les deux préparations REGALIS et REGALIS PLUS et les mêmes conditions d'emploi sont acceptables soit 2 applications à la dose de 1,5 kg/ha.

- **Stimulateur de défenses naturelles contre *Aphis pomi*, *Aphis spiraecola*, *Eriosoma lanigerum*, *Dysaphis plantaginea*, *Cacopsylla pyri*, *Panonychus ulmi*, *Venturia inaequalis* et *Podosphaera leucotricha***

Lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation, pour les usages : « Pommier * Traitement des parties aériennes * Stimulateur de défenses naturelles » et « Poirier-cognassier-nashi * Traitement des parties aériennes * Stimulateur de défenses naturelles » pour lutter contre *Aphis pomi*, *Aphis spiraecola*, *Eriosoma lanigerum*, *Dysaphis plantaginea*, *Cacopsylla pyri*, *Panonychus ulmi*, *Venturia inaequalis* et *Podosphaera leucotricha*, 2 essais réalisés sur pommier sous serre ont permis de démontrer le potentiel de stimulateur des défenses naturelles de la plante de la prohexadione-calcium. Cependant, les essais d'efficacité n'ont pas été jugés suffisants pour accepter ces usages. En effet, les essais ne présentaient pas de préparation de référence, la plupart des essais n'étaient pas réalisés selon les Bonnes Pratiques d'Expérimentation et suivaient des méthodes inadaptées aux usages revendiqués, leur validité avait donc été mise en doute. De plus, l'efficacité observée était faible, non significativement différente du témoin non traité et aléatoire.

Un nouvel essai réalisé en 2011 en France pour l'usage « Régulateur de croissance » a permis de noter l'efficacité des 2 préparations REGALIS et REGALIS PLUS à la dose de 2,5 kg/ha et 2x1,25 kg/ha pour lutter contre *Podosphaera leucotricha* sur pommier. Les mêmes limites sont constatées en matière de qualité de l'essai et aucune différence statistique n'est constatée avec le témoin non traité en fréquence d'attaque sur feuilles même si, en tendance, une certaine efficacité de la préparation REGALIS PLUS semble apparaître.

Les résultats très aléatoires observés avec la préparation REGALIS ne permettent pas d'accepter l'usage pour la préparation REGALIS PLUS et de la même manière, des essais de

valeur pratique permettant de mettre en avant l'intérêt éventuel de la préparation dans le cadre d'un programme de traitement et dans des conditions pratiques d'utilisation auraient été souhaitables.

Essais de phytotoxicité, impact sur la qualité et le rendement

Plusieurs essais d'efficacité ont permis d'évaluer le risque d'impact négatif de la préparation REGALIS PLUS appliquée à la dose de 2,5 kg/ha sur les cultures de pommier et de poirier.

Aucun impact inacceptable sur le rendement en fruits commercialisables, sur la couleur ou le goût des pommes et des poires, sur le retour à fleur l'année n+1 et aucune augmentation de la rugosité n'ont été mis en évidence dans ces essais. Cependant, les variétés testées pour l'étude du retour à fleur l'année n+1 ne prennent pas en compte les deux variétés de poires considérées comme à risque avec la préparation REGALIS : Conférence et Doyenné du Comice. Le pétitionnaire maintient donc sur l'étiquette la recommandation suivante : « *Les applications de la préparation REGALIS PLUS, sur poirier peuvent avoir un impact sur le retour à fleur, observé sur les variétés Conférence et Doyenné du Comice.* ».

Impact sur la multiplication

Aucun symptôme de phytotoxicité sur les feuilles et les pousses n'a été observé au cours des différents essais. Aucune incidence, liée à l'utilisation de cette préparation, sur les organes susceptibles d'être utilisés pour la multiplication qui se fait exclusivement par greffage ou bouturage n'est donc attendue.

Impact sur les cultures suivantes

Le pommier et le poirier sont des cultures pérennes, sans rotation rapide, de ce fait aucun impact négatif n'est attendu sur les cultures suivantes suite à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS.

Impact sur les cultures adjacentes

Aucun effet inacceptable n'a été observé avec la préparation REGALIS sur les cultures adjacentes, il n'est donc pas attendu d'effet inacceptable de la préparation REGALIS PLUS utilisée selon les mêmes recommandations. De plus, la recommandation sur l'étiquette suffit à éviter les risques de phytotoxicité (raccourcissement) sur les cultures adjacentes : « *Le brouillard de pulvérisation étant susceptible d'avoir des effets raccourcissant sur les cultures voisines, il est impératif d'éviter l'entraînement sur celles-ci. Ne pas traiter par jour de vent.* ».

Résistance

Aucune étude n'a été fournie concernant la résistance. Le mode d'action de la substance active prohexadione-calcium comme stimulateur des défenses des plantes n'entraîne pas de fort risque d'apparition d'une résistance et pour la régulation de croissance, la question de la résistance n'est pas considérée comme pertinente.

CONCLUSIONS

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans le règlement (UE) n°546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire de la substance active, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation REGALIS PLUS ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les méthodes d'analyse sont considérées comme acceptables.

Les risques pour l'opérateur et le travailleur liés à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Les risques pour les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Les usages revendiqués sur fruits à pépins (pommier, poirier, cognassier, nèfle, nashi, pommette) n'entraîneront pas de dépassement des LMR en vigueur.

La fixation d'une dose de référence aiguë n'a pas été jugée nécessaire pour la substance active prohexadione-calcium. Un risque aigu n'est pas attendu pour le consommateur lors de l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS. Le risque chronique pour le consommateur lié à l'utilisation de la préparation REGALIS PLUS est considéré comme acceptable pour ces usages.

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

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

- B.** Les données biologiques soumises dans le cadre de ce dossier ont permis de démontrer l'efficacité de la préparation REGALIS PLUS aux doses revendiquées, uniquement pour les usages limitation de la croissance des organes aériens sur pommier et poirier pour 1 et 2 applications et des usages sur feu bactérien sur pommier et poirier.

Le niveau d'efficacité de la préparation REGALIS PLUS, en tant que stimulateur des défenses naturelles sur pommier et poirier, n'est pas considéré comme satisfaisant pour les divers ravageurs et maladies visés. Des essais de valeur pratique permettant de mettre en évidence l'intérêt éventuel de la préparation dans le cadre d'un programme de traitement et dans des conditions pratiques d'utilisation auraient été souhaitables.

Les recommandations suivantes doivent être maintenues sur l'étiquette :

- Le brouillard de pulvérisation étant susceptible d'avoir des effets raccourcissant sur les cultures voisines, il est impératif d'éviter l'entraînement sur celles-ci. Ne pas traiter par jour de vent.
- Les applications de la préparation REGALIS PLUS, sur poirier peuvent avoir un impact sur le retour à fleur, observé sur les variétés Conférence et Doyenné du Comice.

Le risque d'apparition de résistance est considéré comme faible.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation REGALIS PLUS dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous et en annexe 2.

Classification de la substance active selon le règlement (CE) n°1272/2008

| Substance active | Référence | Ancienne classification | Nouvelle classification | |
|----------------------|---|-------------------------|---------------------------------|---|
| | | | Catégorie | Code H |
| Prohexadione-calcium | Anses selon le règlement (CE) n°1272/2008 | non classée | Toxicité chronique, catégorie 3 | H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. |

Classification de la préparation REGALIS PLUS selon la directive 1999/45/CE et le règlement (CE) n°1272/2008

| Ancienne classification ⁴⁷ | Nouvelle classification ⁴⁸ | |
|--|--|--|
| | Catégorie | Code H |
| Xi : Irritant R43 : Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau | Sensibilisation cutanée, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 2 | H317 : Peut provoquer une allergie cutanée H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme |
| S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés | Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur | |

Délai de rentrée : 48 heures en cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006⁴⁹.

Conditions d'emploi

- pour l'opérateur, porter :
 - **pendant le mélange/chargement**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par dessus la combinaison précitée ;
 - **pendant l'application - Pulvérisation vers le haut**
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - Combinaison de protection de catégorie III type 4 avec capuche ;
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
 - **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par dessus la combinaison précitée.

⁴⁷ Directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relative à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

⁴⁸ Nouvelle classification adaptée par l'Anses selon le règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 « classification, labelling and packaging ») applicable aux préparations à partir du 1^{er} juin 2015.

⁴⁹ Arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article L. 253-1 du code rural. JO du 21 septembre 2006.

- **SP1** : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Éviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes].
- **SPe3** : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau. (En cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006).
- **Limites maximales de résidus** : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne⁵⁰.
- **Délai avant récolte** : Fruits à pépins : F – La dernière application doit être effectuée au plus tard lorsque les fruits ont atteint environ 50 % de leur taille finale (BBCH 75).

Recommandations de l'Anses pour réduire les expositions

Il convient de rappeler que l'utilisation d'un matériel adapté et entretenu et la mise en œuvre de protections collectives constituent la première mesure de prévention contre les risques professionnels, avant la mise en place de protections complémentaires comme les protections individuelles.

En tout état de cause, le port de combinaison de travail dédiée ou d'EPI doit être associé à des réflexes d'hygiène (ex : lavage des mains, douche en fin de traitement) et à un comportement rigoureux (ex : procédure d'habillage/déshabillage). Les modalités de nettoyage et de stockage des combinaisons de travail et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Description des emballages

Bouteille en PEHD (contenance : 0,15 L, 0,25 L, 0,5 L, 1 L ; 1 L eco-pack ; 1,6 L ou 2,2 L)
Bidon en PEHD (contenance : 3 L; 5 L ; 5 L eco-pack ; 10 L ou 10 L eco-pack)

Commentaires sur les préconisations agronomiques figurant sur l'étiquette

Maintenir les précautions suivantes :

- Le brouillard de pulvérisation étant susceptible d'avoir des effets raccourcissant sur les cultures voisines, il est impératif d'éviter l'entraînement sur celles-ci. Ne pas traiter par jour de vent.
- Les applications de la préparation REGALIS PLUS, sur poirier peuvent avoir un impact sur le retour à fleur, observé sur les variétés Conférence et Doyenné du comice.

Données post-autorisation

Fournir dans un délai de 2 ans :

- Une méthode de confirmation pour la détermination des résidus de la prohexadione-calcium dans l'eau.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : REGALIS PLUS, régulateur de croissance, prohexadione-calcium, WG, pommier, poirier, cognassier, nêfle, nashi, pommette, PAMM.

⁵⁰ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOUE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

Annexe 1

Usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation REGALIS PLUS

| Substance active | Composition de la préparation | Doses de substance active |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Prohexadione-calcium | 100 g/kg | 250 g sa/ha |

| Usages | Dose d'emploi préparation <i>Dose substance active</i> | Nombre d'application | Délai avant récolte (DAR) |
|---|--|----------------------|---|
| 12603807 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Limitation de la croissance des organes aériens <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Poirier, Cognassier, Nèfle, Nashi, Pommette</i> | 2,5 kg/ha (= 0,250 kg/hL**) 250 g sa/ha | 1* | 60 à 69 |
| 12603807 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Limitation de la croissance des organes aériens <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Poirier, Cognassier, Nèfle, Nashi, Pommette</i> | 1,5 kg/ha (= 0,150 kg/hL**) 150 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : 60 à 69 2 ^{ème} application : 71 à 75 |
| 12603807 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Limitation de la croissance des organes aériens <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Poirier, Cognassier, Nèfle, Nashi, Pommette</i> | 1 kg/ha (= 0,100 kg/hL**) 100 g sa/ha | 3* | 1 ^{ère} et 2 ^{ème} applications : 60 à 69 3 ^{ème} application : 71 à 75 |
| 12603303 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Feu bactérien <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Nèfle, Pommette</i> | 1,25 kg/ha (= 0,1250 kg/hL**) 125 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : 60 à 69 2 ^{ème} application : 71 à 75 |
| 12603303 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Feu bactérien <u>Portée des usages</u> <i>Poirier, Cognassier, Nashi</i> | 1,5 kg/ha (= 0,150 kg/hL**) 150 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : 60 à 69 2 ^{ème} application : 71 à 75 |
| 00237001 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Stimulation des défenses naturelles <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Nèfle, Pommette</i> | 1,25 kg/ha (= 0,1250 kg/hL**) 125 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : 60 à 69 2 ^{ème} application : 71 à 75 |
| 00237001 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Stimulation des défenses naturelles <u>Portée des usages</u> <i>Poirier, Cognassier, Nashi</i> | 1,5 kg/ha (= 0,150 kg/hL**) 150 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : 60 à 69 2 ^{ème} application : 71 à 75 |

* Sur la saison, la dose ne doit pas dépasser 3 kg/ha.

**L'expression des doses en arboriculture se fait, pour des raisons pratiques, en litres ou kilogrammes par hectolitre, et non pas en litres ou kg /ha. La référence étant une base de 1000 litres de bouillie par ha. C'est pourquoi la dose est exprimée ici des deux façons pour les usages en arboriculture.

Annexe 2

Usages proposés pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation REGALIS PLUS

| Usages | Dose d'emploi préparation <i>Dose substance active</i> | Nombre maximal d'applications | Délai avant récolte (DAR) | Avis |
|--|--|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| 12603807 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Limitation de la croissance des organes aériens <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Poirier, Cognassier, Nèfle, Nashi, Pommette</i> | 2,5 kg/ha (= 0,250 kg/hL**) 250 g sa/ha | 1* | BBCH 60 à 69 | Favorable |
| 12603807 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Limitation de la croissance des organes aériens <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Poirier, Cognassier, Nèfle, Nashi, Pommette</i> | 1,5 kg/ha (= 0,150 kg/hL**) 150 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : BBCH 60 à 69 2 ^{ème} application : BBCH 71 à 75 | Favorable |
| 12603807 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Limitation de la croissance des organes aériens <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Poirier, Cognassier, Nèfle, Nashi, Pommette</i> | 1 kg/ha (= 0,100 kg/hL**) 100 g sa/ha | 3* | 1 ^{ère} et 2 ^{ème} application : BBCH 60 à 69 3 ^{ème} application : BBCH 71 à 75 | Défavorable (Efficacité) |
| 12603303 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Feu bactérien <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Nèfle, Pommette</i> | 1,25 kg/ha (= 0,1250 kg/hL**) 125 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : BBCH 60 à 69 2 ^{ème} application : BBCH 71 à 75 | Favorable |
| 12603303 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Feu bactérien <u>Portée des usages</u> <i>Poirier, Cognassier, Nashi</i> | 1,5 kg/ha (= 0,150 kg/hL**) 150 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : BBCH 60 à 69 2 ^{ème} application : BBCH 71 à 75 | Favorable |
| 00237001 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Stimulation des défenses naturelles <u>Portée des usages</u> <i>Pommier, Nèfle, Pommette</i> | 1,25 kg/ha (= 0,1250 kg/hL**) 125 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : BBCH 60 à 69 2 ^{ème} application : BBCH 71 à 75 | Défavorable (Efficacité) |
| 00237001 - Pommier - Poirier * Traitement des parties aériennes * Stimulation des défenses naturelles <u>Portée des usages</u> <i>Poirier, Cognassier, Nashi</i> | 1,5 kg/ha (= 0,150 kg/hL**) 150 g sa/ha | 2* | 1 ^{ère} application : BBCH 60 à 69 2 ^{ème} application : BBCH 71 à 75 | Défavorable (Efficacité) |

*La dose d'application ne doit pas dépasser 250 g/ha de prohexadione-calcium lors du premier stade d'application compris entre BBCH 60-69 (fin de floraison) et 150 g/ha de prohexadione-calcium lors du deuxième stade d'application compris entre BBCH 71-75 (les fruits ont atteint environ 50% de leur taille finale). La dose maximale totale par saison est de 300 g/ha de prohexadione-calcium ; la dernière application doit être effectuée au plus tard lorsque les fruits ont atteint environ 50% de leur taille finale (BBCH 75).

**L'expression des doses en arboriculture se fait, pour des raisons pratiques, en litres ou kilogrammes par hectolitre, et non pas en litres ou kg /ha. La référence étant une base de 1000 litres de bouillie par ha. C'est pourquoi la dose est exprimée ici des deux façons pour les usages en arboriculture.