

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à l'inscription de substances dans le règlement (CE) n° 2003/2003
dans le cadre de la 6^{ème} ATP

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 29 juillet 2011 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) d'une demande d'avis sur l'inscription de substance à la 6^{ème} ATP du règlement (CE) n° 2003/2003 – points (3).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le règlement (CE) n° 2003/2003 sur les engrais minéraux (inorganiques) fait l'objet d'adaptations au progrès technique (ATP) régulières. La 6^{ème} ATP est en cours d'instruction, le vote par les Etats membres est programmé au mois de septembre 2011. Cette ATP modifie le règlement par ajout :

- d'un agent chélatant : N,N'-di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-diacetic acid (HBED, N° CAS : 35998-29-9),
- d'un agent complexant (le premier) : Lignosulfonic acid (LS, N° CAS : 8062-15-5)
- de deux inhibiteurs de nitrification : dicyandiamide (N° CAS : 461-58-5)/1,2,4 triazole (N°CAS : 288-88-0) (DCD/TZ ; mélange prévu dans un ratio de 10 :1) et 1,2,4 triazole/3-methylpyrazole (N° CAS : 1453-58-3) (TZ/MP ; mélange prévu dans un ratio 2 :1)
- d'un inhibiteur d'uréase : N-(2-nitrophenyl)-phosphoric triamide (2-NPT) (N°CAS : 874819-71-3).

La DGAI indique que les autorités Belges font mention d'informations concernant des effets sur la reproduction et sur la neurotoxicité pour le methylpyrazole et le 1,2,4 triazole.

Un avis de l'Anses est sollicité sur l'inscription de ces substances dans le règlement (CE) n° 2003/2003 dans le cadre de la 6^{ème} ATP ainsi que pour un inhibiteur de nitrification, le

DMPP (dimethyl pyrazole phosphate) (N° CAS : 202842-98-6) dont l'inscription dans ce règlement est prévue en 2013.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été conduite sur la base de rapports réalisés par les unités d'évaluation de la Direction des produits réglementés concernées, afin d'instruire les questions relatives aux effets potentiels sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement.

La méthode d'expertise mise en œuvre s'est appuyée sur les exigences du règlement (CE) n° 2003/2003.

Les données sur les substances ont été recherchées à partir des bases de données de l'ECHA¹, du CIRC², ainsi que sur des rapports émis par des instances internationales (EFSA³, US-EPA⁴, OCDE, JECFA⁵). Une interrogation des bases PubMed et Scopus afin d'identifier les données disponibles dans la littérature scientifique a également été conduite. Les modèles de QSAR DEREK/TOXTREE ont été utilisés pour analyser les activités potentielles de ces substances sur la santé, en relation avec leurs structures moléculaires. Les informations issues d'études soumises à l'Anses ont également été consultées.

L'analyse présentée a pour finalité d'identifier les informations disponibles concernant des effets de ces substances qui seraient susceptibles d'être préjudiciables sur la santé des hommes, des animaux ou des plantes, et l'environnement, considérant que les éléments recueillis dans le cadre de cette saisine ne permettent pas de présenter une analyse quantitative des risques.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

Les éléments recueillis dans les sources préalablement indiquées et jugés les plus pertinents sont résumés ci-après.

1) Analyse de l'agent chélatant « HBED »

Peu de données bibliographiques sont disponibles sur la toxicité du n,n'-bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-n,n'-diacetic acid. Cette substance n'est pas inscrite à l'annexe VI du règlement (CE) N°1272/2008⁶, n'appartient pas à la liste des agents classés par le CIRC, et n'apparaît pas dans la base de données REACH.

Des données de la littérature (Bergeron *et al.*, 1999⁷ ; Bergeron *et al.*, 2002⁸) rapportent une faible toxicité aiguë/subaiguë par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse. Une

¹ ECHA : European Chemicals Agency

² CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

³ EFSA : Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire

⁴ US-EPA : U.S. Environmental Protection Agency

⁵ JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

⁶ Règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

⁷ Bergeron RJ, Wiegand J, Brittenham GM. HBED: the continuing development of a potential alternative to deferoxamine for iron-chelating therapy. *Blood*. 1999 Jan 1 ; 93(1):370-5.

⁸ Bergeron RJ, Wiegand J, Brittenham GM. HBED ligand: preclinical studies of a potential alternative to deferoxamine for treatment of chronic iron overload and acute iron poisoning. *Blood*. 2002 Apr 15 ; 99(8):3019-26

recherche bibliographique sur les effets cancérigènes, reprotoxiques ou mutagènes a été infructueuse. Enfin, le modèle QSAR DEREK a mis en évidence une structure d'alerte pour la sensibilisation qui indique un potentiel sensibilisant.

Aucune information sur le comportement et les effets dans l'environnement n'a été identifiée pour cette substance.

Les données identifiées sont insuffisantes pour évaluer le HBED. L'Agence ne peut donc se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 indiquant que « dans des conditions normales d'utilisation, il n'y a pas d'effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux ou des plantes, ni sur l'environnement » pour le HBED.

2) Analyse de l'agent complexant « Acide lignosulfonique »

Les sels de l'acide lignosulfonique sont utilisés dans l'industrie pour leurs propriétés d'agent dispersant, de liant, de complexant et d'émulsifiant. Le lignosulfonate de calcium est utilisé comme additif alimentaire en tant qu'agent d'encapsulation et de support. Le JECFA a proposé d'établir, pour ce dernier, une DJA⁹ de 20 mg/kg/j, basée sur la plus forte dose testée dans une étude de 90 jours chez le rat.

L'acide lignosulfonique et ses sels dérivés sont inscrits dans la liste des « inert ingredients permitted for Use in Nonfood use pesticide » de l'US-EPA.

Cette substance n'est pas inscrite à l'annexe VI du règlement (CE) N°1272/2008.

Aucune information sur le comportement et les effets dans l'environnement n'a été identifiée sur la substance.

Les informations identifiées ne mettent pas en évidence dans des conditions normales d'utilisation, d'effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux conformément à l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003.

Cependant, en l'absence d'éléments identifiés, les effet préjudiciables sur l'environnement dans des conditions normales d'utilisation n'ont pas pu être évalués.

En conclusion, l'Agence ne peut se prononcer sur l'inscription de l'acide lignosulfonique au règlement (CE) n° 2003/2003.

3) Analyse du mélange, inhibiteur de nitrification « 1,2,4 triazole/3-methylpyrazole (TZ/MP)»

Aucune donnée sur le mélange de ces deux composés n'a été identifiée.

- **3-methylpyrazole**

Le 3-methylpyrazole est utilisé comme matière première dans de nombreuses synthèses chimiques (colorants, médicaments, pesticides...).

Il est également utilisé en agriculture en tant qu'inhibiteur de nitrification.

Le 3-methylpyrazole n'est pas inscrit à l'annexe VI du Règlement (CE) n°1272/2008.

Il n'est pas listé dans la base de données du CIRC.

Aucune donnée toxicologique n'a été identifiée.

Une recherche à l'aide des modèles QSAR DEREK/TOXTREE n'a révélé aucune alerte.

La recherche bibliographique est restée infructueuse.

⁹ DJA : Dose journalière admissible

Aucune information sur le comportement et les effets dans l'environnement n'a été identifiée sur la substance.

Les données sont insuffisantes pour évaluer le 3-méthylpyrazole. L'Agence ne peut donc se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 indiquant que « dans des conditions normales d'utilisation, il n'y a pas d'effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux ou des plantes, ni sur l'environnement » pour le 3-méthylpyrazole.

- **1,2,4-triazole (TZ)**

Identification des effets préjudiciables pour la santé humaine, les animaux et l'environnement

Le 1,2,4-triazole est utilisé comme matière première dans de nombreuses synthèses chimiques (médicaments et substances phytopharmaceutiques notamment). C'est un métabolite mis en évidence dans les plantes et l'environnement et commun à de nombreux fongicides triazolés. A ce titre il a fait l'objet d'une évaluation toxicologique par l'US-EPA en 2006 et l'EFSA en 2007¹⁰.

Sur la base des études disponibles, le profil toxicologique du 1,2,4-triazole est le suivant :

Toxicocinétique et métabolisme :

Le 1,2,4-triazole est rapidement et extensivement absorbé par voie orale. Il est largement distribué dans l'organisme et très peu métabolisé. Il ne s'accumule pas et est éliminé rapidement, essentiellement dans les urines sous forme inchangée.

Toxicité aiguë :

Le 1,2,4-triazole est nocif en cas d'ingestion ($DL_{50}^{11} = 1648$ mg/kg chez le rat). Il est irritant pour les yeux.

Toxicité à court terme :

Les études expérimentales relatives à la toxicité à court terme mettent en évidence une neurotoxicité avec une atteinte du système nerveux central (baisse du poids du cerveau, lésions cérébelleuses, convulsions et tremblements chez le rat et la souris) et du système nerveux périphérique (dégénérescence des nerfs périphériques chez le rat). Aux mêmes doses, des signes cliniques de neurotoxicité ont également été mis en évidence (tremblements, fasciculations musculaires, diminution de l'activité locomotrice et troubles comportementaux) chez le rat.

Des effets sur les organes reproducteurs sont observés avec une baisse de poids des testicules associée à des modifications histopathologiques chez la souris et une augmentation des corps jaunes chez le rat.

Les doses sans effet toxique sont de 33 mg/kg p.c./j et de 80 mg/kg p.c./j chez le rat et la souris respectivement.

¹⁰ US-EPA 2006: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compounds. Risk Assessment Type: Single Chemical Aggregate (<http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/tetraHHRA.pdf>)
EFSA 2007 : Pesticide Risk Assessment Peer Review (PRAPeR), 2007a. Report from PRAPeR 14 (Expert Meeting on Toxicology), 25 January 2007. Unpublished.

¹¹ 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.

Effets génotoxiques :

Au regard des résultats obtenus dans une batterie de tests, le 1,2,4-triazole ne présente pas de potentiel génotoxique ou mutagène.

Effets cancérogènes :

Aucune donnée n'est disponible.

Effets sur la reproduction et développement :

Une étude sur deux générations chez le rat a mis en évidence des effets sur la fertilité (changements morphologiques du sperme, baisse des sites d'implantation et infertilité) ainsi que des effets de toxicité générale (baisse du gain de poids) et de neurotoxicité (baisse du poids du cerveau, lésions cérébelleuses).

La dose sans effet toxique pour les parents et la dose sans effet toxique pour la reproduction issues de cette étude sont de 17,5 mg/kg p.c./j.

La dose sans effet pour la progéniture est supérieure à 35,8 mg/kg p.c./j (dose maximale testée).

Le 1,2,4-triazole induit une toxicité pour le développement du rat et du lapin.

Chez le rat, une baisse de poids corporel, une augmentation des variations squelettiques et des testicules ectopiques chez les fœtus sont rapportés concomitamment à une baisse du gain de poids corporel chez les mères. A une dose plus forte, une augmentation des pertes post-implantatoires et des malformations (fentes palatines, hydronéphroses) sont observées.

La dose sans effet toxique pour les mères et la dose sans effet fœtotoxique issues de cette étude sont de 30 mg/kg p.c./j.

Chez le lapin, une baisse de poids et une augmentation des malformations du tractus urinaire chez les fœtus sont observées en présence d'une forte toxicité chez les mères.

La dose sans effet toxique pour les mères et la dose sans effet fœtotoxique issues de cette étude sont de 40 mg/kg p.c./j.

L'EFSA a établi les valeurs toxicologiques de référence suivantes.

- DJA de 0,02 mg/kg/j (d'après une étude de reproduction sur 2 générations réalisée chez le rat, avec un facteur de sécurité de 1000) ;
- ARfD¹² de 0,06 mg/kg/j (d'après une étude de développement réalisée chez le rat, avec un facteur de sécurité de 500).

Le 1,2,4-triazole est inscrit à l'annexe VI du règlement (CE) n°1272/2008 et son classement est le suivant :

Toxicité pour la reproduction cat.2 H361d : susceptible de nuire au fœtus

Toxicité aiguë cat .4 H302 : nocif en cas d'ingestion

Irritation oculaire cat.2 H319 : provoque une sévère irritation des yeux

L'EFSA rapporte également des effets potentiels sur l'altération de la fertilité dans certaines études et à ce titre un classement supplémentaire pourrait être justifié.

Evaluation au regard du risque pour les consommateurs

Le 1,2,4-triazole est un métabolite commun aux substances appartenant à la famille des triazoles et peut être intégré dans la définition du résidu, pour l'évaluation du risque pour le consommateur dans le cadre du règlement (CE) n° 1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

¹² ARfD = Acute Reference Dose (quantité de résidus maximale journalière)

Le 1,2,4-triazole peut être absorbé par les plantes cultivées. Dans la plante, le 1,2,4-triazole se conjugue rapidement avec la sérine pour former la triazole alanine, qui peut elle-même être oxydée pour former l'acide triazole acétique. Ces deux métabolites sont également des métabolites communs aux triazoles et font également l'objet d'une évaluation au niveau de l'EFSA.

Chez les animaux d'élevage potentiellement exposés via leur alimentation à des résidus de triazole, c'est le 1,2,4-triazole qui est principalement retrouvé, les 2 autres métabolites étant absents. Le 1,2,4-triazole est ainsi inclus dans la définition du résidu de certaines triazoles dans les denrées d'origine animale.

Une connaissance des expositions potentielles relatives aux utilisations du 1,2,4-triazole dans le cadre du règlement (CE) n° 2003/2003 permettrait de réaliser une évaluation quantitative du risque pour le consommateur. En effet une DJA et une ARfD ont été proposées pour le 1,2,4-triazole par l'EFSA lors de l'évaluation européenne de substances actives phytopharmaceutiques du groupe des triazoles.

Il convient de rappeler que les quantités de 1,2,4-triazole attendues à l'hectare du fait de l'utilisation de fongicides triazolés sont estimés à une dizaine de grammes par hectare au maximum pour une substance donnée. En revanche, une utilisation en tant qu'engrais pourrait conduire à des apports plus élevés, et induire une exposition des consommateurs plus importante que celle liée aux seuls produits de protection des plantes. Par conséquent, dans l'état actuel des connaissances, sans indication de la dose d'utilisation annuelle du 1,2,4-triazole et de son niveau dans les denrées consommées, l'évaluation ne peut être effectuée et la sécurité du consommateur ne peut être garantie.

Evaluation au regard du risque pour les applicateurs

Une évaluation du risque pour l'utilisateur serait nécessaire afin d'estimer les effets potentiels de la substance dans les conditions d'utilisation.

Une connaissance des expositions potentielles relatives aux utilisations du 1,2,4-triazole dans le cadre du règlement (CE) n° 2003/2003 permettrait de réaliser une évaluation quantitative du risque pour l'applicateur.

Evaluation au regard du risque pour l'environnement

Le 1,2,4 triazole est un métabolite commun aux pesticides de la famille des triazoles. Il est issu de leur dégradation dans le sol et l'eau.

Les propriétés liées à son comportement dans le sol ont été approuvées au niveau européen en 2007 et une nouvelle analyse de la DT_{50} ¹³ de ce composé a récemment été réalisée par les autorités anglaises¹⁴ :

- Vitesse de dégradation : $DT_{50} = 7,4$ jours définie en 2007 et révisée conformément aux documents guides en vigueur à 67,1 jours (moyenne géométrique des études laboratoires, normalisée à 20 °C et $pF=2$ ¹⁵, cinétique DFOP¹⁶, $n=3$),
- Mobilité : K_{foc} ¹⁷ = 89 mL/gOC, $1/n$ ¹⁸ = 0,92 (moyenne arithmétique, $n=4$), le classant comme très fortement mobile selon la classification de McCall¹⁹.

¹³ DT_{50} : durée nécessaire à la dégradation de 50% de la quantité initiale de substance

¹⁴ Commission Regulation n°1107/2009. Triazole Derived Metabolite : 1,2,4-Triazole. Proposed revision to DT50. July 2011

¹⁵ $pF2$: capacité de rétention en eau d'un sol à un potentiel matriciel de 2 (capacité au champ)

¹⁶ DFOP : déterminée selon une cinétique bi-exponentielle (Double First-Order in Parallel)

¹⁷ K_{foc} : coefficient d'adsorption dans l'équation de Freundlich normalisé par la quantité de carbone organique du sol (oc)

¹⁸ $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich

¹⁹ 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.

Compte tenu des propriétés relatives à la persistance et à l'adsorption, le 1,2,4 triazole a un potentiel de transfert vers les eaux souterraines important. Dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009 et au regard de ses propriétés toxicologiques, les concentrations prévisibles estimées²⁰ dans les eaux souterraines ne doivent pas dépasser le seuil réglementaire de 0,1 µg.L⁻¹.

Il a été calculé que les concentrations prévisibles estimées dans les eaux souterraines étaient supérieures à 0,1 µg.L⁻¹ pour des doses apportées supérieures à 10 g.ha⁻¹ par an.

Par ailleurs, ce composé étant stable à l'hydrolyse, il pourrait être persistant dans les eaux de surface.

En conclusion, les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du 1,2,4-triazole indiquent qu'un effet préjudiciable, sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu. Par ailleurs, les données sur le 3-méthylpyrazole sont insuffisantes pour réaliser une évaluation. En conséquence, l'Agence ne peut recommander l'inscription du mélange TZ/MP au règlement (CE) n° 2003/2003.

4) Analyse du mélange inhibiteur de nitrification « Dicyandiamide/1,2,4 triazole (DCD/TZ)»

Les données sur le 1,2,4-triazole ayant été exposées au préalable, seul le dicyandiamide est donc abordé ci-dessous.

Aucune donnée sur le mélange de ces deux composés n'est disponible.

- **Dicyandiamide.**

Identification des effets préjudiciables pour la santé humaine, les animaux et les végétaux et sur l'environnement

Le dicyandiamide est une substance chimique de base utilisée dans de nombreux domaines industriels.

Il est également utilisé en agriculture en tant qu'inhibiteur de nitrification.

Le dicyandiamide n'est pas inscrit à l'annexe VI du Règlement (CE) n°1272/2008.

Il n'est pas listé dans la base de données du CIRC²¹.

Les informations toxicologiques suivantes sont issues du dossier SIDS (Screening Information Dataset) publié par l'OCDE en 2003²².

Toxicocinétique et métabolisme :

Aucune information spécifique au dicyandiamide n'est disponible.

Toxicité aiguë :

Le dicyandiamide n'est pas nocif en cas d'ingestion (DL₅₀ > 30 000 mg/kg chez le rat).

Sur la base de données expérimentales et humaines, le dicyandiamide est considéré comme irritant pour la peau. Aucune donnée n'est disponible quant à l'irritation oculaire.

Le dicyandiamide n'est pas sensibilisant dans trois études chez le cobaye.

²⁰ La concentration de produits phytosanitaires est estimée à l'aide des modèles FOCUS-PEARL 3.3.3 et MACRO 4.4.2., selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)

²¹ CIRC Centre International de recherche sur le cancer (<http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>)

²² OCDE 2003 : SIDS INITIAL ASSESSMENT DICYANDIAMIDE (<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/461585.pdf>)

Toxicité à court terme :

Une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement réalisée chez le rat n'a révélé aucune toxicité (dose maximale testée : 1000 mg/kg p.c./j).

Effets génotoxiques :

Au regard des résultats obtenus dans un test d'Ames et un test d'aberration chromosomique sur pneumocyte de hamster chinois, le dicyandiamide ne présente pas de potentiel génotoxique ou mutagène.

Cancérogénèse :

Une étude de deux ans par voie orale réalisée chez le rat n'a pas mis en évidence d'effet cancérogène à la dose maximale testée de 2000 mg/kg p.c./j.

La dose sans effet toxique est supérieure ou égale à 2000 mg/kg p.c./j.

Effets sur la reproduction et le développement :

Dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement réalisée chez le rat, aucun impact lié au traitement, sur les paramètres de reproduction ni sur le développement n'a été observé (dose maximale testée : 1000 mg/kg p.c./j).

La dose sans effet toxique est supérieure ou égale à 1000 mg/kg p.c./j.

Au regard des données disponibles, le dicyandiamide présente une faible toxicité systémique. Il est irritant pour la peau et en l'absence de données, potentiellement irritant pour les yeux.

Aucune donnée sur les effets sur l'environnement n'a pu être identifiée.

Des études réalisées sur trèfle blanc²³ montrent que le dicyandiamide (DCD) a un effet négatif sur le rendement de cette culture aux doses supérieures ou égales à 25 kg.ha⁻¹. Sur la base de cette étude, un effet préjudiciable sur les plantes ne peut être exclu.

Les informations identifiées sur le dicyandiamide ne mettent pas en évidence dans des conditions normales d'utilisation, d'effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux conformément à l'article 14 du règlement (CE) n°2003/2003.

Cependant, en absence d'éléments identifiés sur le dicyandiamide, les effets préjudiciables sur l'environnement dans des conditions normales d'utilisation n'ont pas pu être évalués.

En conclusion, les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du mélange Dicyandiamide/1,2,4 triazole indiquent qu'un effet préjudiciable, sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu, l'Agence ne peut recommander l'inscription du mélange DCD/TZ au règlement (CE) n°2003/2003.

5) Analyse de l'inhibiteur d'uréase « 2-NPT »

La recherche bibliographique a été infructueuse : cette substance n'est pas inscrite à l'annexe VI du règlement (CE) N°1272/2008, n'appartient pas à la liste des agents classés par le CIRC. Aucune structure d'alerte n'a été mise en évidence par les modèles QSAR DEREK et TOXTREE.

Les données disponibles étant insuffisantes, l'Agence ne peut se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 indiquant que « dans des conditions

²³ Belastegui Macadam X.M. *et al.*, Journal of Plant Physiology, n°160, 2003

normales d'utilisation, il n'y a pas d'effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux ou des plantes, ni sur l'environnement » pour le 2-NPT.

6) Analyse de l'inhibiteur de nitrification « Dimethyl pyrazole phosphate » (DMPP)

Identification des effets préjudiciables pour la santé humaine, les animaux et l'environnement

La recherche bibliographique réalisée a été infructueuse. Aucune structure d'alerte n'a été mise en évidence par les modèles QSAR DEREK/TOXTREE. Dans une étude de toxicité subchronique de 90 jours par voie orale chez le rat, des modifications cellulaires de l'épithélium olfactif sont observées à partir de 69,2 mg/kg p.c./j ainsi qu'une atteinte rénale et hépatique à la plus forte dose (353 mg/kg p.c./j).

La dose sans effet toxique issue de cette étude est de 13.6 mg/kg p.c./j.

Une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations par voie orale chez le rat et une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat indiquent que des effets potentiels sur l'altération de la fertilité et la survenue d'effets néfastes pour l'enfant pendant la grossesse ne peuvent être exclus.

Sur la base des données évaluées, l'Agence ne peut pas exclure des effets préjudiciables sur la santé des hommes ou des animaux pour le DMPP dans des conditions normales d'utilisation.

Evaluation au regard du risque pour l'environnement

Le DMPP est un inhibiteur de nitrification. Des études sur son comportement dans l'environnement définissent la vitesse de dégradation ainsi que sa mobilité :

- Vitesse de dégradation : $DT_{50} = 23$ jours (valeur maximale en laboratoire, $n=2$),
- Mobilité : $K_{foc} = 45$ mL/gOC (moyenne arithmétique, $n=3$), le classant comme très fortement mobile selon la classification de McCall ²⁴.

Le DMPP a donc un comportement dans le sol similaire à celui du 1,2,4-triazole, et présente un potentiel de transfert vers les eaux souterraines important. Compte tenu de ses propriétés toxicologiques, et en fonction des quantités pouvant être utilisées, un transfert vers les eaux souterraines ne peut être exclu.

En conclusion, les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du DMPP indiquent qu'un effet préjudiciable, sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu. L'Agence ne peut donc recommander l'inscription du mélange DMPP au règlement (CE) n°2003/2003.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet les recommandations suivantes, qui relèvent de son domaine de compétence, sur la proposition de 6^{ème} adaptation au progrès technique du règlement (CE) n° 2003/2003 sur les engrais minéraux (inorganiques) qui vise à ajouter des substances au règlement, ainsi que sur le DMPP (dimethyl pyrazole phosphate) dont l'ajout est prévu ultérieurement.

²⁴ 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.

Les données identifiées sont insuffisantes pour évaluer le HBED. L'Agence ne peut se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 qui indique que « dans des conditions normales d'utilisation, il n'y a pas d'effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux ou des plantes, ni sur l'environnement » pour le HBED.

Les informations identifiées sur l'acide lignosulfonique ne mettent pas en évidence dans des conditions normales d'utilisation, d'effet préjudiciable sur la santé des hommes et des animaux conformément à l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003. Cependant, en l'absence d'éléments identifiés, les effets préjudiciables sur l'environnement dans des conditions normales d'utilisation n'ont pas pu être évalués.

En conclusion, l'Agence ne peut se prononcer sur l'inscription de l'acide lignosulfonique au règlement (CE) n° 2003/2003.

Les données étant insuffisantes pour évaluer le 3-méthylpyrazole (MP), l'Agence ne peut se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 pour cette substance.

Par ailleurs, les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du 1,2,4-triazole (TZ) indiquent qu'un effet préjudiciable, sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu.

En conclusion, les données sur le 3-méthylpyrazole étant insuffisantes pour réaliser une évaluation, l'Agence ne peut donc recommander l'inscription du mélange TZ/MP au règlement (CE) n° 2003/2003.

Les informations identifiées sur le dicyandiamide (DCD) ne mettent pas en évidence dans des conditions normales d'utilisation, d'effet préjudiciable sur la santé des hommes et des animaux conformément à l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003.

Cependant, en l'absence d'éléments identifiés sur le DCD, les effets préjudiciables sur l'environnement dans des conditions normales d'utilisation n'ont pas pu être évalués.

En conclusion, les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du mélange DCD/TZ indiquent qu'un effet préjudiciable, sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu. L'Agence ne peut donc recommander l'inscription du mélange DCD/TZ au règlement (CE) n° 2003/2003.

Les données identifiées sont insuffisantes pour évaluer le 2-NPT. L'Agence ne peut donc se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 pour cette substance.

Les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du DMPP indiquent qu'un effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu. L'Agence ne peut donc recommander l'inscription du mélange DMPP au règlement (CE) n° 2003/2003.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Agent chélatant, HBED, agent complexant, acide lignosulfonique, inhibiteurs de nitrification, dicyandiamide, 1,2,4 triazole, 3-méthylpyrazole, inhibiteur d'uréase, 2-NPT, DMPP.