

MEMORIAL
Journal Officiel
du Grand-Duché de
Luxembourg



MEMORIAL
Amtsblatt
des Großherzogtums
Luxemburg

RECUEIL DE LEGISLATION

A — N° 7

10 février 1997

Sommaire

PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES

Règlement ministériel du 14 janvier 1997 modifiant les annexes du règlement grand-ducal du 14 décembre 1994 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques page **498**

Règlement ministériel du 14 janvier 1997 modifiant les annexes du règlement grand-ducal du 14 décembre 1994 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

*Le Ministre de l'Agriculture, de la Viticulture
et du Développement rural,*

Le Ministre de la Santé,

Le Ministre du Travail,

Vu le règlement grand-ducal du 14 décembre 1994 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et notamment l'article 26;

Vu la directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, telle que modifiée par les directives 94/79/CE du 21 décembre 1994, 95/35/CE du 14 juillet 1995, 95/36/CE du 14 juillet 1995, 96/12/CE du 8 mars 1996, 96/46/CE du 16 juillet 1996 et 96/68/CE du 21 octobre 1996;

Arrêtent:

Art. 1^{er}. Les annexes III et IV du règlement grand-ducal du 14 décembre 1994 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques sont modifiées comme suit:

- 1) A l'annexe III le chapitre intitulé « Introduction » et la partie A, intitulée « Substances chimiques » sont remplacés par l'annexe 1 du présent règlement.
- 2) A l'annexe IV le chapitre intitulé « Introduction » et la partie A, intitulée « Préparations chimiques » sont remplacés par l'annexe 2 du présent règlement.

Art. 2. Le présent règlement sera publié au Mémorial.

Luxembourg, le 14 janvier 1997.

*Le Ministre de l'Agriculture, de la Viticulture
et du Développement rural,*
Fernand Boden

Le Ministre de la Santé,
Johny Lahure

Le Ministre du Travail,
Jean-Claude Juncker

Dir. 91/414; 94/79, 95/35, 96/12, 96/46 et 96/68.

Annexe 1

INTRODUCTION

L'information doit:

- 1.1. comprendre un dossier technique fournissant les informations nécessaires pour évaluer les risques prévisibles, immédiats ou à plus long terme, que la substance peut comporter pour l'homme, les animaux et l'environnement et contenant au moins les résultats des études visées ci-après;
- 1.2. le cas échéant, être recueillie conformément à la version la plus récente des lignes directrices, visées ou décrites dans la présente annexe; pour les études commencées avant le 1^{er} février 1995, l'information doit être recueillie conformément à des lignes directrices adéquates, validées à l'échelon national ou international, ou, en leur absence, à des lignes directrices acceptées par le service;
- 1.3. comprendre, si la ligne directrice ne convient pas ou n'est pas décrite, ou si l'on a utilisé une autre ligne directrice que celles qui sont visées dans la présente annexe, une justification de la ligne directrice utilisée qui soit acceptable pour le service;
En particulier lorsqu'il est fait référence dans cette annexe à une méthode CEE qui est la transposition d'une méthode mise au point par une organisation internationale (par exemple, l'OCDE), la commission d'agrément peut accepter que l'information requise soit recueillie conformément à la version la plus récente de cette méthode si au début des études la méthode CEE n'a pas encore été mise à jour.
- 1.4. comprendre, si le service l'exige, une description complète des lignes directrices utilisées, à moins qu'il n'y soit fait référence ou qu'elles soient décrites dans la présente annexe, ainsi qu'une description complète de toute variante ainsi que sa justification, acceptable pour le service;
- 1.5. comprendre un rapport complet et impartial des études menées ainsi que leur description complète ou une justification acceptable pour le service lorsque:
 - certaines données ou informations particulières qui ne semblent pas nécessaires en raison de la nature de la substance ou des utilisations qui en sont proposées ne sont pas fournies; ou
 - il n'est pas scientifiquement nécessaire ou techniquement possible de fournir les informations et les données.

- 1.6. le cas échéant, avoir été recueillie conformément aux dispositions de la directive 86/609/CEE, du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou d'autres fins scientifiques.
- 2.1. Les essais et analyses doivent être effectués conformément aux principes fixés dans la directive 87/18/CEE, du 18 décembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques, lorsqu'ils ont pour but de recueillir des données sur les propriétés intéressant la santé humaine et animale ou l'environnement et/ou sur la sécurité dans ces domaines.
- 2.2. Par dérogation au point 2.1., les essais et les analyses, visant à recueillir des données sur les propriétés et/ou la sécurité des substances en ce qui concerne les abeilles et les arthropodes utiles autres que les abeilles peuvent être confiés à des services ou des organismes d'essais officiels ou officiellement reconnus remplissant au moins les conditions stipulées aux points 2.2 et 2.3 de l'introduction de l'annexe IV.
Cette dérogation s'applique aux essais qui ont effectivement débuté au plus tard le 31 décembre 1999.
- 2.3. Par dérogation au point 2.1, les essais contrôlés sur les résidus, effectués conformément aux dispositions de la section 6 "Résidus dans ou sur les produits, la nourriture et l'alimentation traités", avec des produits phytosanitaires contenant les substances actives déjà présentes sur le marché deux ans après la notification de la directive, peuvent être réalisés par des services ou des organismes d'essais officiels ou officiellement reconnus, remplissant au minimum les conditions visées aux points 2.2 et 2.3 de l'introduction de l'annexe III.
Cette dérogation s'applique aux essais contrôlés sur les résidus ayant effectivement débuté au plus tard le 31 décembre 1997.

Partie A

Substances chimiques

1. Identité de la substance active

L'information fournie doit permettre d'identifier chaque substance active avec précision, d'en définir la spécification et d'en caractériser la nature. Ces données et informations sont requises pour toutes les substances actives, sauf indication contraire.

1.1. Demandeur (nom, adresse, etc.)

Indiquer le nom et l'adresse du demandeur (adresse permanente dans la Communauté), ainsi que le nom, la position, le numéro de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

Lorsque, en outre, le demandeur a un bureau, un agent ou un représentant dans l'Etat membre auquel la demande d'insertion à l'annexe I est présentée et s'il est différent, dans l'Etat membre rapporteur nommé par la Commission, indiquer le nom et l'adresse du bureau, de l'agent ou du représentant local, ainsi que le nom, la position, le numéro de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

1.2. Fabricant (nom, adresse, y compris l'emplacement de l'installation)

Indiquer le nom et l'adresse du ou des fabricants de la substance active, ainsi que le nom et l'adresse de chaque installation dans laquelle la substance active est fabriquée. Indiquer un point de contact (de préférence central, avec nom, numéro de téléphone et de télécopieur), auquel seront envoyées les informations d'actualisation et où il sera répondu aux questions qui se posent au sujet de la technologie de fabrication, des procédés et de la qualité du produit (y compris, le cas échéant, au sujet des lots individuels).

Si l'emplacement ou le nombre des fabricants est modifié après l'insertion de la substance active dans l'annexe I, notifier de nouveau l'information requise à la Commission et aux Etats membres.

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

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

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

Indiquer la dénomination chimique précisée à l'annexe I de la directive 65/548/CEE ou, si la dénomination ne figure pas dans cette directive, conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA.

1.5. Numéro(s) de code développement du fabricant

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

1.6. Numéro CAS, numéro CEE et numéro CIMAC (si disponibles)

Indiquer le numéro CA, le numéro CEE (EINECS ou ELINCS) et le numéro CIMAC, lorsqu'ils existent.

1.7. Formule moléculaire et formule développée, masse moléculaire

Indiquer la formule moléculaire, la masse moléculaire et la formule développée de la substance active et, le cas échéant, la formule développée de chaque stéréo-isomère et isomère optique présent dans la substance active.

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

Indiquer pour chaque installation la méthode de fabrication, en termes d'identité des matières de départ, de procédés chimiques utilisés ainsi que d'identité des sous-produits et des impuretés présents dans le produit fini. L'information sur l'ingénierie des procédés n'est généralement pas requise.

Lorsque l'information fournie concerne un système de production pilote, l'information requise doit de nouveau être fournie lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées.

1.9. Spécification de la pureté de la substance active exprimée en grammes par kilogramme

Indiquer la teneur minimale, en g/kg de substance active pure (à l'exclusion des isomères inactifs), de la matière manufacturée entrant dans la fabrication des produits préparés.

Lorsque l'information fournie concerne un système de production pilote, l'information requise doit de nouveau être fournie à la Commission et aux Etats membres lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées et si les changements intervenus dans la production modifient la spécification de la pureté.

1.10. Identité des isomères, impuretés et additifs (par exemple des stabilisants), avec la formule développée et la teneur exprimée en grammes par kilogramme

Indiquer la teneur maximale en g/kg des isomères inactifs ainsi que le ratio entre la teneur en isomères/diastéro-isomères, le cas échéant. En outre, indiquer la teneur maximale en g/kg de chaque composant autre que les additifs, y compris les sous-produits et les impuretés. Pour les additifs, indiquer la teneur en g/kg.

Pour chaque composant présent à raison de 1 g/kg ou plus, fournir les informations suivantes, le cas échéant:

- dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA,
- nom commun ISO ou nom commun proposé, s'il est disponible,
- numéro CAS, numéro CEE (Einecs ou Elincs) et numéro CIMAC, s'ils sont disponibles,
- formule moléculaire et formule développée,
- masse moléculaire et
- teneur maximale en g/kg.

Lorsque le procédé de fabrication est tel que des impuretés et des sous-produits particulièrement indésirables en raison de leurs propriétés toxicologiques, écotoxicologiques ou environnementales peuvent être présents dans la substance active, déterminer et indiquer la teneur en chacun de ces composés. Dans ces cas, indiquer les méthodes d'analyse utilisées et les limites de détermination, qui doivent être suffisamment faibles pour chaque composé important. De plus, fournir les informations suivantes, le cas échéant:

- dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA,
- nom commun ISO ou nom commun proposé, s'il est disponible,
- numéro CAS, numéro CEE (Einecs ou Elincs) et numéro CIMAC, s'ils sont disponibles,
- formule moléculaire et formule développée,
- masse moléculaire et
- teneur maximale en g/kg.

Lorsque l'information fournie concerne un système de production pilote, les informations requises doivent de nouveau être fournies lorsque les méthodes et procédures de production à l'échelle industrielle se sont stabilisées, si les changements intervenus dans la production modifient la spécification de la pureté.

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

Lorsque des composants sont ajoutés à la substance active, avant la fabrication du produit préparé, pour protéger sa stabilité et faciliter sa manipulation, il y a lieu d'indiquer également leur dénomination commerciale. De plus, fournir les informations suivantes sur ces additifs, le cas échéant:

- dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et des CA,
- nom commun ISO ou nom commun proposé, s'il est disponible,
- numéro CAS, numéro CEE (Einecs ou Elincs) et numéro CIMAC, s'ils sont disponibles,
- formule moléculaire et formule développée,
- masse moléculaire et
- teneur maximale en g/kg.

Pour les composants ajoutés, autres que la substance active et que les impuretés résultant du procédé de fabrication, indiquer la fonction du composant (additif):

- agent antimoissant,
- antigel,
- liant,
- tampon,

- agent dispersant,
- stabilisant,
- autres (préciser).

1.11. **Profil analytique des lots**

Analyser des échantillons représentatifs de la substance active pour déterminer leur teneur en substance active pure, isomères inactifs, impuretés et additifs, selon le cas. Les résultats d'analyse transmis doivent comprendre des données quantitatives, en termes de teneur en g/kg pour tous les composants présents à raison de plus de 1 g/kg; normalement, ils doivent porter sur 98 % au moins de la matière analysée. Déterminer et communiquer la teneur réelle en composants particulièrement indésirables en raison de leurs propriétés toxicologiques, écotoxicologiques ou environnementales. Les données communiquées doivent comprendre les résultats d'analyse d'échantillons individuels ainsi qu'un sommaire de ces données, destiné à indiquer la teneur minimale ou maximale et typique en chaque composant important, selon le cas.

Lorsqu'une substance active est produite dans plusieurs installations, il convient de fournir ces informations séparément pour chacune des installations.

Par ailleurs, si nécessaire et possible, il convient d'analyser des échantillons de la substance active produite en laboratoire ou dans des systèmes pilotes de production lorsque ces matériels ont servi à fournir des données toxicologiques ou écotoxicologiques.

2. **Propriétés physiques et chimiques de la substance active**

Introduction

i) L'information fournie doit décrire les propriétés physiques et chimiques des substances actives; avec d'autres informations importantes, elle doit permettre de les caractériser. En particulier, L'information fournie doit permettre:

- d'identifier les risques physiques, chimiques et techniques liés aux substances actives,
- de classer les substances actives sur le plan du risque,
- de choisir les restrictions et conditions appropriées à associer à l'insertion de substances à l'annexe I et
- de spécifier les phrases appropriées sur le plan du risque et de la sécurité.

Les informations et données visées sont requises pour toutes les substances actives, sauf précision contraire.

ii) Les informations fournies, associées à celles concernant les préparations importantes, doivent permettre d'identifier les risques physiques, chimiques et techniques liés aux préparations, de classer ces dernières et d'établir que des préparations peuvent être utilisées sans difficulté inutile et sont telles que l'homme, les animaux et l'environnement soient exposés le moins possible, compte tenu du mode d'utilisation.

iii) Indiquer dans quelle mesure les substances actives dont l'insertion à l'annexe I est demandée sont conformes aux spécifications correspondantes de la FAO (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture). Préciser et justifier les divergences par rapport à ces spécifications.

iv) Dans des cas précis, les tests doivent être réalisés sur une substance active purifiée répondant à des spécifications données. Dans ces cas, il y a lieu d'indiquer les principes de la (des) méthode(s) de purification. Indiquer le degré de pureté de cette matière d'essai, qui doit être aussi élevé que le permet la meilleure technologie disponible. Fournir une justification en bonne et due forme dans les cas où le degré de pureté atteint est inférieur à 980 g/kg.

Cette justification doit démontrer que toutes les possibilités techniquement réalisables et acceptables de production de la substance active pure ont été envisagées.

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

2.1.1. Déterminer et indiquer le point de fusion ou, le cas échéant, le point de congélation ou de solidification de la substance active purifiée, conformément à la méthode CEE A 1. Les mesures doivent être effectuées jusqu'à 360 °C.

2.1.2. Pour les substances actives qui sont liquides, déterminer et indiquer, le cas échéant, le point d'ébullition de ces substances conformément à la méthode CEE A 2. Les mesures doivent être effectuées jusqu'à 360°C.

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

2.2. **Densité relative**

Pour les substances actives liquides ou solides, déterminer et indiquer la densité relative de la substance active purifiée conformément à la méthode CEE A 3.

2.3. **Pression de vapeur (en Pa), volatilité (par exemple constante de la loi de Henry)**

2.3.1. Indiquer la pression de vapeur de la substance active purifiée, selon la méthode CEE A 4. Lorsque cette pression est inférieure à 10-5 Pa, la pression de vapeur à 20 ou 25 °C peut être estimée par une courbe de pression de vapeur.

2.3.2. Pour les substances actives solides ou liquides, déterminer la volatilité (constante de la loi de Henry) de la substance active purifiée, ou la calculer à partir de sa solubilité dans l'eau et de la pression de vapeur et l'indiquer (en Pa x m³ x mol⁻¹).

2.4. Aspect (état physique, couleur et odeur, s'ils sont connus)

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

2.4.2. Donner une description de toute odeur associée à la substance active manufacturée et à la substance active purifiée, constatée lors de la manipulation des matières en laboratoire ou dans les installations de production.

2.5. Spectres (ultraviolet/visible - UV/VIS - , infrarouge - IR-, résonance magnétique nucléaire - RMN , spectrométrie de masse - SM), extinction moléculaire aux longueurs d'onde adéquates

2.5.1. Déterminer et indiquer les spectres suivants, avec un tableau des caractéristiques du signal nécessaires à l'interprétation, ultraviolet/visible (UV/VIS), infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire (RMN) et spectrométrie de masse (SM) de la substance active purifiée et extinction moléculaire aux longueurs d'onde adéquates. Déterminer et indiquer les longueurs d'onde auxquelles l'extinction moléculaire a lieu dans le spectre UV/visible; si nécessaire, y inclure une longueur d'onde à la plus haute valeur d'absorption au-dessus de 290 nm.

Pour les substances actives qui sont des isomères optiques résolus, mesurer et indiquer leur pureté optique.

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

2.6. Solubilité dans l'eau, notamment influence du pH (4 à 10) sur la solubilité

Déterminer et indiquer, conformément à la méthode CEE A 6, la solubilité dans l'eau des substances actives purifiées à la pression atmosphérique. Effectuer ces déterminations dans la gamme neutre (c'est-à-dire dans de l'eau distillée en équilibre avec le dioxyde de carbone atmosphérique). Lorsque la substance active est capable de former des ions, effectuer les déterminations dans la gamme acide (pH 4 à 6) et dans la gamme alcaline (pH 8 à 10).

Lorsque la stabilité de la substance active dans les milieux aqueux ne permet pas de déterminer la solubilité dans l'eau, fournir une justification reposant sur les données d'essai.

2.7. Solubilité dans les solvants organiques

Déterminer et indiquer la solubilité des substances actives fabriquées dans les solvants organiques suivants, à une température de 15 à 25 °C, si elle est inférieure à 250 g/kg; préciser la température appliquée:

- hydrocarbure aliphatique: de préférence n-heptane,
- hydrocarbure aromatique: de préférence xylène,
- hydrocarbure halogéné: de préférence 1,2-dichloro-éthane,
- alcool: de préférence méthanol ou alcool isopropylique,
- acétone: de préférence acétone,
- ester: de préférence acétate d'éthyle.

Si un ou plusieurs de ces solvants ne convient pas à une substance active donnée (par exemple s'il réagit avec la substance testée), il(s) peut (peuvent) être remplacé(s) par d'autres solvants. Dans ce cas, justifier les choix effectués au niveau de la structure et de la polarité des solvants.

2.8. Coefficient de partage n-octanol/eau, notamment influence du pH (4 à 10)

Déterminer le coefficient de partage n-octanol/eau de la substance active purifiée et l'indiquer selon la méthode CEE A 8. Analyser l'incidence du pH (4 à 10) lorsque la substance est acide ou basique selon sa valeur pKa (<12 pour les acides, >2 pour les bases).

2.9. Stabilité dans l'eau, taux d'hydrolyse, dégradation photochimique, proportion et identité du (des) produit(s) de dégradation, constante de dissociation, notamment influence du pH (4 à 9)

2.9.1. Déterminer le taux d'hydrolyse des substances actives purifiées (généralement substance active marquée, d'une pureté 95 %), pour chacune des valeurs du pH 4, 7 et 9, en atmosphère stérile et en l'absence de lumière, et l'indiquer conformément à la méthode CEE C 7. Pour les substances ayant un faible taux d'hydrolyse, ce taux peut être déterminé à 50°C ou à une autre température appropriée.

Si une dégradation se produit à 50° C, déterminer le taux de dégradation à une autre température et tracer un graphique d'Arrhenius pour permettre d'estimer l'hydrolyse à 20 °C. Indiquer l'identité des produits formés par hydrolyse et la constante de vitesse observée. Indiquer aussi la valeur DT 50 estimée.

2.9.2. Pour les composés ayant un coefficient d'absorption moléculaire (décimal) $(E) > 10$ ($1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) à une longueur d'onde $\lambda \geq 290$ nm, déterminer et indiquer la phototransformation directe dans l'eau purifiée (par exemple distillée), à une température comprise entre 20 et 25°C, d'une substance active purifiée généralement marquée à la lumière artificielle et en atmosphère stérile, si nécessaire en utilisant un agent de solubilisation. Ne pas utiliser d'activateurs tels que l'acétone comme co-solvant ou comme agent de solubilisation. La source de lumière doit simuler la lumière du soleil et être équipée de filtres qui excluent les radiations à des longueurs d'onde $\lambda < 290$ nm. Indiquer l'identité des produits de dégradation formés qui sont présents à tout moment pendant la réalisation de l'étude dans des quantités ≥ 10 % de la substance active ajoutée, fournir un bilan matière permettant de tenir compte de 90 % au moins de la radioactivité appliquée et indiquer la demi-vie photochimique.

- 2.9.3. Si cela est nécessaire pour étudier la phototransformation directe, déterminer et indiquer le rendement quantique de la photodégradation directe dans l'eau, les calculs permettant d'estimer la durée de vie théorique de la substance active dans la couche supérieure des systèmes aqueux et la durée de vie réelle de la substance.
La méthode est décrite dans les directives modifiées de la FAO relatives aux critères écotoxicologiques d'homologation des pesticides.
- 2.9.4. Lorsqu'une dissociation dans l'eau se produit, déterminer et indiquer conformément à la ligne directrice n° 112 de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) la (les) constante(s) de dissociation (valeur pKa) des substances actives purifiées. Indiquer l'identité des produits de dissociation formés, reposant sur des considérations théoriques. Si la substance active est un sel, indiquer la valeur pKa du principe actif.
- 2.10. Stabilité dans l'air, dégradation photochimique, identité du (des) produit(s) de dégradation**
Présenter une estimation de la dégradation photochimique oxydative (autotransformation indirecte) de la substance active.
- 2.11. Inflammabilité, y compris auto-inflammabilité**
- 2.11.1. Déterminer l'inflammabilité des substances actives fabriquées qui sont solides, gazeuses ou qui dégagent des gaz très inflammables, et l'indiquer conformément à la méthode CEE A 10, A 11 ou A 12, selon le cas.
- 2.11.2. Déterminer l'auto-inflammabilité des substances actives manufacturées et l'indiquer conformément à la méthode CEE A 15 ou A 16, selon le cas et/ou, si nécessaire, selon l'essai en cage Bowes-Cameron des Nations unies (Recommandations des Nations unies sur le transport des marchandises dangereuses, chapitre 14, n° 143.4).
- 2.12. Point d'éclair**
Déterminer le point d'éclair des substances actives manufacturées ayant un point de fusion inférieur à 40°C et l'indiquer conformément à la méthode CEE A 9; il convient de n'utiliser que des méthodes en vase clos.
- 2.13. Propriétés explosives**
Si nécessaire, déterminer et indiquer conformément à la méthode CEE A 14 les propriétés explosives des substances actives manufacturées.
- 2.14. Tension superficielle**
Déterminer et indiquer la tension superficielle selon la méthode CEE A 5.
- 2.15. Propriétés oxydantes**
Déterminer les propriétés oxydantes des substances actives manufacturées et les indiquer conformément à la méthode CEE A 17, sauf lorsque l'examen de leur formule développée établit de manière relativement incontestable que la substance active considérée est incapable de réagir exothermiquement avec une matière combustible. Dans ces cas, il suffit de fournir ces informations pour justifier la non-détermination des propriétés oxydantes de la substance.
- 3. Autres informations sur la substance active**
- Introduction**
- i) L'information fournie doit indiquer à quelles fins il est envisagé d'utiliser les préparations contenant la substance active ou à quelles fins elles vont l'être et préciser quels seront la dose appliquée et le mode d'utilisation prévus ou proposés.
- ii) L'information fournie doit préciser les méthodes et précautions normales à suivre dans la manipulation, le stockage et le transport de la substance active.
- iii) Les études, données et informations présentées ainsi que d'autres études, données et informations pertinentes doivent préciser et justifier les méthodes et précautions à suivre en cas d'incendie et identifier les produits de combustion alors obtenus. Il convient de prévoir en fonction de la structure chimique et des propriétés physiques et chimiques de la substance active, les produits de combustion susceptibles de se former en cas d'incendie.
- iv) Les études, données et informations présentées ainsi que d'autres études, données et informations pertinentes doivent démontrer que les mesures proposées conviennent dans des situations d'urgence.
- v) Les informations et données précitées sont requises pour toutes les substances actives, sauf indication contraire.
- 3.1. Fonction, par exemple fongicide, herbicide, insecticide, répulsif, régulateur de croissance**
La fonction, choisie parmi celles énumérées ci-après, doit être précisée:
- acaricide,
 - bactéricide,
 - fongicide,
 - herbicide,
 - insecticide,
 - molluscicide,
 - nématicide,
 - régulateur de croissance végétale,

- répulsif,
- rodenticide,
- médiateur chimique,
- taupicide,
- virucide,
- autres (à préciser).

3.2. Effets sur les organismes nuisibles, par exemple poison par contact, par inhalation, poison stomacal, fongitoxique ou fongistatique, etc., systémique ou non chez les végétaux

3.2.1. Indiquer la nature des effets sur les organismes nuisibles:

- action par contact,
- action par ingestion,
- action par inhalation,
- action fongitoxique,
- action fongistatique,
- déshydratant,
- inhibiteur de la reproduction,
- autres (à préciser).

3.2.2. Indiquer si la substance active est transportée dans des végétaux et, le cas échéant, si ce déplacement est apoplastique, symplastique ou les deux.

3.3. Domaine d'utilisation envisagé, par exemple champ, serre, stockage de produits végétaux, jardinage

Préciser, parmi ceux indiqués ci-après le(s) domaine(s) d'utilisation, actuel(s) et proposé(s), des préparations contenant la substance active:

- utilisation en pleine terre, comme en agriculture, horticulture, sylviculture, viticulture,
- serre,
- agrément,
- désherbage des terres non cultivées,
- jardinage,
- plantes d'intérieur,
- stockage de produits végétaux,
- autres (à préciser).

3.4. Organismes nuisibles combattus et cultures et produits protégés ou traités

3.4.1. Préciser l'utilisation actuelle et envisagée en termes de cultures, groupes de cultures, végétaux ou produits végétaux traités et, le cas échéant, protégés.

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

3.4.3. Le cas échéant, indiquer les effets obtenus, par exemple la suppression des pousses, le retardement de la maturation, la diminution de la longueur des tiges, une meilleure fécondation, etc.

3.5. Mode d'action

3.5.1. Dans la mesure où il a été élucidé, indiquer le mode d'action de la substance active au niveau, le cas échéant, du (des) mécanisme(s) biochimique(s) et physiologique(s) ainsi que du (des) procédé(s) biochimique(s). S'ils sont disponibles, indiquer les résultats des études expérimentales en la matière.

3.5.2. Lorsqu'on sait que pour exercer l'effet recherché, la substance active doit être transformée en métabolite ou en produit de dégradation après application ou utilisation des préparations qui la contiennent, fournir au sujet du métabolite ou produit de dégradation actif les informations suivantes, faisant référence et appel aux informations contenues aux points 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 et 9, le cas échéant:

- dénomination chimique conformément à la nomenclature de l'UICPA et du CA,
- nom commun ISO ou nom commun proposé,
- numéro CAS, numéro CEE (Einecs et Elincs) et numéro CIMAC, s'il est disponible,
- formule empirique et formule développée et
- masse moléculaire.

3.5.3. Fournir les informations disponibles sur la formation des métabolites et produits de dégradation actifs, et notamment:

- les procédés, mécanismes et réactions impliqués,
- les données cinétiques et autres données concernant la vitesse de conversion et, s'il est connu, le facteur limitant pour la vitesse,
- les facteurs environnementaux et ceux ayant une incidence sur la vitesse et l'importance de la conversion.

3.6. **Informations sur l'apparition ou l'apparition éventuelle du développement d'une résistance et stratégies de réponse**

Lorsqu'il en existe, fournir des informations sur l'apparition éventuelle du développement d'une résistance ou d'une résistance croisée.

3.7. **Méthodes et précautions recommandées en matière de manipulation, stockage, transport ou incendie**

Fournir une fiche de données de sécurité visée à l'article 27 de la directive 67/548/CEE du Conseil pour toutes les substances actives.

3.8. **Procédures de destruction ou de décontamination de la substance active**

3.8.1. Incinération contrôlée

Dans de nombreux cas, la manière préférée ou l'unique manière d'éliminer en toute sécurité des substances actives, des matières contaminées ou des emballages contaminés est de les soumettre à une incinération contrôlée dans un incinérateur agréé.

Lorsque la teneur en halogènes de la substance active est supérieure à 60 %, indiquer le comportement pyrolytique de la substance active dans des conditions contrôlées (y compris, le cas échéant, l'apport précis en oxygène et le temps de séjour fixé) à 800 °C et la teneur en dibenzo-p-dioxines et dibenzo-furanes polyhalogénés dans les produits de la pyrolyse. Le demandeur doit fournir des instructions détaillées sur la sécurité d'élimination.

3.8.2. Divers

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

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

Indiquer les procédures de décontamination de l'eau, en cas d'accident.

4. **METHODES D'ANALYSE**

Introduction

Les dispositions du présent point s'appliquent exclusivement aux méthodes d'analyse requises pour le contrôle et le suivi postérieurs à l'autorisation.

Pour les méthodes d'analyse utilisées pour la production des données requises par la présente directive ou à d'autres fins, le demandeur est tenu de fournir une justification de la méthode utilisée, si nécessaire, des directives spécifiques seront mises au point pour de telles méthodes sur la base des mêmes normes que celles requises pour les méthodes de contrôle et de suivi postérieurs à l'autorisation.

La description des méthodes d'analyse doit être fournie et contenir toutes les données utiles concernant l'équipement, les matériels et les conditions d'application.

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

Les définitions suivantes s'appliquent aux fins du présent chapitre.

Impuretés:	tout composant autre que la substance active pure, comprise dans la substance active technique y compris les isomères non actifs provenant du processus de fabrication ou de la dégradation survenue durant le stockage.
Impuretés caractéristiques:	impuretés posant des problèmes d'ordre toxicologique et/ou écotoxicologique ou environnemental.
Impuretés significatives:	impuretés représentant une quantité dans la substance active technique égale ou supérieure à 1 g/kg.
Métabolites:	métabolites, y compris les produits résultant de la dégradation ou de la réaction de la substance active.
Métabolites caractéristiques:	métabolites posant des problèmes d'ordre toxicologique et/ou écotoxicologique ou environnemental.

A la demande, les échantillons suivants doivent être fournis:

- i) des étalons pour analyse de la substance active pure;
- ii) des échantillons de la substance active technique;
- iii) des étalons pour l'analyse des métabolites caractéristiques et de tous les autres composants compris dans la définition de résidu;
- iv) si disponibles, des échantillons des substances de référence des impuretés caractéristiques.

4.1. **Méthodes d'analyse de la substance active technique**

Les définitions ci-après sont applicables à la présente section.

Spécificité: la spécificité est la capacité de la méthode de discerner la substance recherchée à mesurer des autres substances.

Linéarité:	la Linéarité est la capacité de la méthode, dans une plage donnée, de fournir une corrélation linéaire acceptable entre les résultats et la concentration d'analyse dans l'échantillon.
Exactitude:	l'exactitude est la mesure dans laquelle la valeur obtenue par l'analyse dans l'échantillon correspond à la valeur de référence reconnue (cf. par ex. ISO 5725).
Précision:	la précision est le degré de concordance des résultats de tests indépendants, pratiqués dans les conditions prescrites. Répétabilité: la précision obtenue dans des conditions répétables, c'est-à-dire des conditions dans lesquelles les résultats de tests indépendant sont obtenus par l'application de la même méthode à un matériel d'essai identique, dans un même laboratoire et par un même opérateur utilisant un même équipement à de brefs intervalles de temps. La reproductibilité n'est pas requise pour la substance active technique (pour la définition de la reproductibilité, voir ISO 5725)

4.1.1. Il y a lieu de présenter et de décrire dans leur intégralité, les méthodes qui permettent: de déterminer la substance active pure présente dans la substance active technique conformément au dossier présenté aux fins d'inclusion de la substance à l'annexe I. L'applicabilité des méthodes actuelles de la CIMAP doit être signalée.

4.1.2. Il convient également de présenter des méthodes qui permettent de doser, dans la substance active technique les impuretés et les additifs (les stabilisants, par exemple)significatifs et/ou caractéristiques.

4.1.3. Spécificité linéarité, exactitude et répétabilité

4.1.3.1. La spécificité des méthodes présentées doit être démontrée et consignée. Il y a lieu, en outre, de déterminer l'ampleur de l'interférence des autres substances (isomères; impuretés, additifs) présentes dans la substance active technique.

Les interférences d'autres composantes peuvent être considérées comme des erreurs systématiques dans l'évaluation de l'exactitude de des méthodes proposées pour le dosage de la substance active pure dans la substance active technique, néanmoins, une explication; doit être donnée pour toute interférence contribuant pour plus de 3 % de la quantité totale dosée.

Le degré de l'interférence doit être déterminé également pour les méthodes de détermination des impuretés,

4.1.3.2. La linéarité des méthodes proposées dans une plage appropriée doit être déterminée et consignée. Pour le dosage de la substance pure, la plage d'étalonnage doit dépasser (au moins 20 % la teneur nominale la plus élevée et la plus basse de la substance recherchée dans les solutions à analyser en cause. Pour l'étalonnage, on doit effectuer une double mesure d'au moins trois concentrations différentes ou une mesure simple de cinq concentrations. Les procès-verbal doivent contenir l'équation de la courbe d'étalonnage et le coefficient de corrélation ainsi que des documents relatifs à l'analyse, représentatifs et dûment étiquetés, par exemple des chromatogrammes.

4.1.3.3. Le critère d'exactitude est requis pour le dosage de la substance pure et les impuretés significatives; et/ou importantes dans la substance active technique.

4.1.3.4. Au moins cinq dosages sont normalement requis pour la répétabilité du dosage de la substance active pure. L'écart type relatif (% ETR) doit être mentionné. Les valeurs aberrantes observées par une méthode appropriée au test de Dixon ou de Grubbs, par exemple peuvent être négligées, mais leur écart doit toujours être signalé et leur apparition doit faire l'objet d'une tentative d'explication.

4.2. Méthodes de détection des résidus

Ces méthodes doivent permettre de détecter la substance active et/ou les métabolites caractéristiques. Pour chaque méthode et pour chaque matière représentative, il y a lieu de déterminer expérimentalement et de consigner la spécificité, la précision, la possibilité de récupération et la limite de détermination.

En principe, les méthodes proposées doivent permettre la détection de multiples résidus, une méthode multirésidus standard doit faire l'objet d'une évaluation et d'un rapport pour voir si elle convient. Lorsque ces méthodes ne sont pas des méthodes multirésidus ou sont incompatibles avec celles-ci, une méthode de remplacement doit être proposée. Si cette exigence aboutit à la proposition d'un nombre de méthodes excessif pour des composés particuliers une "méthode relative à la partie commune" peut être acceptable.

Les définitions ci-après sont applicables au présent chapitre.

Spécificité: La spécificité est la capacité d'une méthode de discerner la substance recherchée à mesurer des autres substances.

Précision: La précision est le degré de concordance des résultats de tests indépendants obtenus dans des conditions déterminées.

La répétabilité est la précision obtenue dans des conditions répétables, c'est-à-dire des conditions dans lesquelles les résultats de tests indépendants sont obtenus par l'application d'une même méthode à un matériel d'essai identique, dans un même laboratoire et par un même opérateur utilisant un même équipement à de brefs intervalles de temps.

Reproductibilité: étant donné que la définition; de la reproductibilité dans les

- publications pertinentes (par exemple dans ISO 5725) n'est généralement pas praticable pour des méthodes d'analyse de résidu, la reproductibilité dans le contexte de la présente directive se définit comme une validation de la répétabilité de la récupération de matières représentatives et à des niveaux de concentration représentatifs par au moins un laboratoire qui est indépendant de celui qui a initialement validé l'étude (ce laboratoire indépendant peut être dans la même firme) (validation de laboratoires indépendants).
- Récupération:** Le pourcentage de la quantité de substance active ou de métabolite caractéristique ajouté initialement à un échantillon de la matrice appropriée, qui ne contient aucun niveau détectable de la substance recherchée.
- Limite de détermination:** La limite de détermination (souvent appelée limite de quantification) est la plus faible concentration testée à laquelle on obtient une récupération moyenne acceptable (normalement 70 à 110 % avec un écart type relatif de préférence 20 %; dans certains cas justifiés, des taux moyens de récupération inférieurs ou supérieurs ainsi que des écarts types relatifs supérieurs peuvent être acceptables).
- 4.2.1. Résidus dans et/ou sur des végétaux, produits végétaux, denrées alimentaires (d'origine végétale et animale), aliments pour animaux**
- Les méthodes proposées doivent convenir pour le dosage de tous les composants compris dans la définition du résidu proposée conformément aux dispositions du chapitre 6 points 6.1 et 6.2 en vue de permettre aux États membres de déterminer la conformité avec les limites maximales de résidus établies ou de déterminer le niveau de transfert aux travailleurs.
- La spécificité des méthodes doit permettre le dosage de tous les composants compris dans la définition du résidu et/ou des métabolites pertinents; une technique supplémentaire de confirmation doit être appliquée, si appropriée.
- La répétabilité doit être déterminée et mentionnée. Les échantillons d'essai d'analyse identiques peuvent, autant que possible, être préparés à partir d'un même échantillon traité sur le terrain contenant les résidus rencontrés. Par ailleurs, les échantillons d'essai peuvent être préparés à partir d'un échantillon commun non traité dont les aliquotes ont été portées au(x) niveau(x) requis.
- Les résultats d'une validation de laboratoire indépendant doivent être mentionnés.
- La limite de détermination ainsi que la récupération individuelle et moyenne doivent être déterminées et consignées. L'écart type relatif global et l'écart type relatif pour chaque niveau de supplémentation doivent être mentionnés.
- 4.2.2. Résidus présents dans le sol**
- Il y a lieu de proposer des méthodes d'analyse du sol permettant de déterminer le précurseur et/ou les métabolites importants.
- La spécificité des méthodes doit permettre la détermination du précurseur et/ou métabolites importants à l'aide d'une technique de confirmation supplémentaire, si appropriés.
- La répétabilité, la récupération et la limite de détermination, y compris la récupération individuelle et la récupération moyenne doivent être déterminées et mentionnées. L'écart type relatif global ainsi que l'écart type relatif pour chaque niveau de supplémentation doivent être déterminés expérimentalement et consignés.
- La limite de détermination proposée ne doit pas dépasser une concentration qui a un impact inacceptable pour les organismes non ciblés ou à cause des effets phytotoxiques. Normalement la limite de détermination proposée ne devrait pas dépasser 0,05 mg/kg.
- 4.2.3. Résidus présents dans l'eau (y compris l'eau potable, l'eau souterraine et l'eau de surface)**
- Il y a lieu de proposer des méthodes d'analyse de l'eau permettant de déterminer le précurseur et/ou les métabolites caractéristiques.
- La spécificité des méthodes doit permettre la détermination du précurseur et/ou métabolites importants à l'aide d'une technique de confirmation supplémentaire, si approprié.
- La répétabilité, la récupération et la limite de détermination, y compris la récupération individuelle et la récupération moyenne, doivent être déterminées et mentionnées. L'écart type relatif global ainsi que l'écart type relatif doivent être déterminés expérimentalement et mentionnés pour chaque degré de supplémentation.
- Pour l'eau potable, la limite de détermination proposée ne doit pas dépasser 0,1 µg/l. Pour l'eau de surface, elle ne doit pas dépasser une concentration qui a un impact inacceptable pour les organismes non ciblés conformément à l'annexe VII.
- 4.2.4. Résidus présents dans l'air**
- Il y a lieu de proposer des méthodes de détermination de la substance active et/ou des métabolites caractéristiques présentes dans l'air pendant ou peu de temps après l'application sauf si on peut justifier que l'exposition des opérateurs travailleurs ou spectateurs est peu probable.
- La spécificité des méthodes doit permettre la détermination du précurseur et/ou métabolites caractéristiques à l'aide d'une technique de confirmation supplémentaire si approprié.

La répétabilité, la récupération et la limite de détermination, y compris la récupération individuelle et la récupération moyenne, doivent être déterminées et mentionnées. L'écart type relatif global ainsi que l'écart type relatif doivent être déterminés expérimentalement et mentionnés pour chaque degré de supplémentation.

La limite de détermination proposée doit tenir compte de valeurs limites pertinentes pour la santé ou de degrés d'exposition caractéristiques.

4.2.5. Résidus présents dans les liquides et tissus organiques

Il y a lieu de proposer des méthodes d'analyse appropriées lorsqu'une substance active est classée comme toxique ou hautement toxique.

La spécificité des méthodes doit permettre la détermination du précurseur et/ou des métabolites importants à l'aide d'une technique de confirmation, si approprié.

La répétabilité, la récupération et la limite de détermination, y compris la récupération individuelle et la récupération moyenne, doivent être déterminées et mentionnées. L'écart type relatif global ainsi que l'écart type relatif doivent être déterminés expérimentalement et consignés pour chaque degré de supplémentation.

5. ÉTUDES TOXICOLOGIQUES ET DE MÉTABOLISME

Introduction

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

- permettre une décision quant à l'inclusion éventuelle de la substance active dans l'annexe I,
- fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute inclusion dans l'annexe I,
- classer la substance active quant au danger,
- fixer une dose journalière acceptable pertinente (DJA) pour l'homme,
- fixer des niveaux acceptables d'exposition de l'opérateur (NAEO),
- fixer les symboles des dangers, les indications relatives aux dangers et les phrases types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'homme, des animaux et de l'environnement à faire figurer sur l'emballage (conteneurs),
- définir les mesures adéquates en soins d'urgence ainsi que les mesures appropriées concernant le diagnostic correct et les traitements thérapeutiques en cas d'empoisonnement chez l'homme
- permettre une évaluation concernant la nature et l'ampleur des risques pour l'homme, les animaux (espèces normalement nourries et élevées ou consommées par l'homme) et des risques pour d'autres espèces de vertébrés non ciblés.

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

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

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

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

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

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

et de métabolisme se rapportant aux métabolites et aux produits cataboliques ne doivent être effectuées que si la toxicité du métabolite ne peut pas être déduite des résultats disponibles se rapportant à la substance active.

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

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

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

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre:

- une évaluation du taux et de l'importance de l'absorption,
- une évaluation de la distribution dans les tissus et du taux ainsi que de l'importance de l'excrétion de la substance à tester et des métabolites importants,
- l'identification des métabolites et du schéma métabolique.

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

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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

Ligne directrice pour l'essai

Directive 87/302/CEE de la Commission, du 18 novembre 1987, portant neuvième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, partie B, Toxicocinétique.

5.2. **Toxicité aiguë**

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

- la toxicité de la substance active,
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations macro-pathologiques à l'inspection *post mortem*, si possible, le mode d'action toxique
- le danger relatif lié à diverses voies d'exposition.

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

5.2.1. Toxicité orale

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à l'annexe de la directive 92/69/CEE de la Commission, du 31 juillet 1992, portant dix-septième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, méthode B1 ou B1 bis.

5.2.2. Toxicité dermale

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

5.2.3. Toxicité inhalatoire

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

- est un gaz, notamment liquéfié,
- doit être utilisée comme fumigant,
- doit être incorporée dans une préparation fumigène, un aérosol ou produisant la vapeur,
- doit être utilisée à l'aide d'un équipement de nébulisation,
- a une pression de vapeur > 1×10^{-2} Pa et doit être incorporée dans des préparations à utiliser dans des espaces clos tels que des magasins ou des serres,
- doit être incorporée dans des préparations poudreuses contenant une proportion significative de particules d'un diamètre < 50 μm (> 1% sur la base du poids) ou
- doit être incorporée dans des préparations à appliquer selon un procédé produisant une proportion significative de particules ou de gouttelettes d'un diamètre < 50 μm (> 1% sur la base du poids).

Ligne directrice pour l'essai

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

5.2.4. Irritation de la peau

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

5.2.5. Irritation des yeux

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

5.2.6. Sensibilisation de la peau

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

5.3. Toxicité à court terme

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

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

- la relation entre la dose et les effets néfastes;
- la toxicité de la substance active, y compris, si possible, le NOAEL,

- les organes cibles, si pertinent,
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques de l'empoisonnement avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations macropathologiques à l'inspection *post mortem*,
- les effets toxiques particuliers et les changements pathologiques produits,
- le cas échéant, la persistance et la réversibilité de certains effets toxiques observés, à la suite d'une interruption d'administration,
- si possible, le mode d'action toxique et
- le danger relatif lié à diverses voies d'exposition.

5.3.1. Etude de 28 jours par voie orale

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

5.3.2. Etude de 90 jours par voie orale

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Lignes directrices pour l'essai

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

5.3.3. Autres voies

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

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

Lignes directrices pour l'essai

- Etude de toxicité dermique de 28 jours: directive 92/69/CEE, méthode B9.
- Etude de toxicité dermique de 90 jours directive 87/302/CEE, partie B, étude de toxicité dermique subchronique.
- Etude de toxicité de 28 jours par inhalation: directive 92/691/CEE, méthode B8.
- Etude de toxicité de 90 jours par inhalation: directive 87/302/CEE, partie B, étude de toxicité subchronique par inhalation.

5.4. Essais de génotoxicité

But de l'essai

Ces études présentent un intérêt pour:

- la prédiction du pouvoir génotoxique,
- l'identification précoce des cancérigènes génotoxiques,
- l'explication du mécanisme d'action de certains cancérigènes.

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

5.4.1. Études *in vitro*

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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

Lignes directrices pour les essais

Des exemples d'essais acceptables sont notamment les suivants:

- directive 92/69/CEE, méthode B14 - Essai de mutation reverse sur *Salmonella typhimurium*,
- directive 92/69/CEE, méthode B10 - Essai de cytogénétique *in vitro* sur mammifère,
- directive 87/302/CEE, partie B, cellules de mammifère *in vitro*, essai de mutation génique.

5.4.2. Études *in vivo* sur cellules somatiques

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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

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

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

Lignes directrices pour les essais

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

- directive 92/691/CEE, méthode B12 - Test du micronoyau,
- directive 87/302/CEE, partie B, «spot test» chez la souris,
- directive 92/69/CEE, méthode B11 - Essai de cytogénétique *in vivo* sur la moelle osseuse de mammifère - Analyse chromosomique.

5.4.3. Études *in vivo* sur cellules germinales

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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

5.5. Toxicité à long terme et cancérogénèse

Buts de l'essai

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

- identifier les effets néfastes résultant de l'exposition à la substance active,
- identifier les organes cibles, si pertinent,
- établir la relation dose-réponse,
- identifier les changements dans les signes et les manifestations de toxicité observés
- fixer le NOAEL.

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

- pour identifier les effets cancérogènes résultant de l'exposition à la substance active,
- déterminer les espèces et la spécificité organique des tumeurs induites,
- établir la relation dose-réponse et
- pour les cancérogènes non génotoxiques, identifier la dose maximale sans effet néfaste (dose seuil).

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Conditions d'essai

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

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

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

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

- l'identification de l'espèce et de la souche, le nom du fournisseur et l'identification de la colonie spécifique si le fournisseur est implanté dans plusieurs sites géographiques,
- le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée,
- la description des conditions générales dans lesquelles les animaux ont été maintenus, y compris le type ou la marque de la ration alimentaire et, si possible, les quantités consommées,
- l'âge approximatif, exprimé en jours, des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort,
- la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (par exemple, maladies, infections),
- le nom du laboratoire et des experts scientifiques chargés de la réalisation de l'étude et de la collecte et de l'interprétation des données pathologiques relatives à l'étude
- une déclaration relative à la nature des tumeurs qui peuvent avoir été combinées pour produire une quelconque des données d'incidence

Les doses expérimentées, y compris la dose la plus élevée, doivent être sélectionnées sur la base des résultats d'essais à court terme et, si elles sont disponibles, à la date de programmation des études considérées sur base des données de métabolisme et de la toxicocinétique. La dose la plus élevée appliquée dans l'étude de la cancérogénicité devrait produire des signes de toxicité minimale, telle qu'une légère atténuation du gain de poids corporel (moins de 10%), sans provoquer de nécrose tissulaire ou de saturation métabolique ni d'altération substantielle de la durée de vie normale due à des effets autres que des tumeurs. Si l'étude de toxicité à long terme est effectuée séparément, la dose la plus élevée devrait produire des signes évidents de toxicité sans provoquer une létalité excessive. Des doses plus élevées, produisant une toxicité excessive, ne sont pas considérées comme pertinentes pour les évaluations à effectuer.

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

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

Ligne directrice pour le test

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

5.6. Test de reproduction

Les effets néfastes pour la reproduction sont de deux types:

- troubles de la fertilité mâle ou femelle
- effets sur le développement normal de la descendance (toxicité du développement).

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

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

- l'identification de l'espèce et de la souche, le nom du fournisseur et l'identification de la colonie spécifique si le fournisseur est implanté dans plusieurs sites géographiques,
- le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée,

- la description des conditions générales dans lesquelles les animaux ont été maintenus, y compris le type ou la marque de la ration alimentaire et, si possible, les quantités consommées,
- l'âge approximatif, exprimé en jours, des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort,
- la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (par exemple, maladies, infections)
- le nom du laboratoire et des experts scientifiques chargés de la réalisation de l'étude et de la collecte et de l'interprétation des données toxicologiques relatives à l'étude.

5.6.1. Études sur plusieurs générations

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

- identifier les effets directs et indirects sur la reproduction d'une exposition à la substance active,
- identifier le taux d'accroissement des effets toxiques globaux (constatés lors des essais de toxicité chronique et à court terme),
- fixer la relation dose-réponse,
- identifier les changements dans les signes et manifestations de toxicité observés
- fixer le NOAEL.

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

Études supplémentaires

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

- études séparées pour les mâles et les femelles,
- études en trois étapes («segment»)
- test de létalité dominante pour la fertilité mâle,
- accouplements croisés de mâles traités avec des femelles non traitées et vice-versa,
- effet sur la spermatogenèse,
- effets sur l'ovogenèse,
- motilité, mobilité et morphologie des spermatozoïdes
- étude de l'activité hormonale.

5.6.2. Études de développement

But des essais

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

- identifier les effets directs et indirects sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition à la substance active
- identifier toute toxicité chez la mère,
- établir la relation entre les réponses observées et la dose tant chez la femelle que dans sa descendance,
- identifier les changements de signes et de manifestations de toxicité observés et
- fixer le NOAEL.

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Les essais doivent toujours être effectués.

Conditions d'essai

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

Ligne directrice pour les essais

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

5.7. **Études de neurotoxicité retardée**

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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

Ligne directrice pour les essais

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

5.8. **Autres études toxicologiques**

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

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

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

5.8.2. Études complémentaires sur la substance active

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

- des études sur l'absorption, la distribution, l'excrétion et le métabolisme,
- des études sur le potentiel neurotoxique,
- des études sur le potentiel immunotoxicologique,
- des études par d'autres voies d'administration.

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

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

5.9. **Données médicales**

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5.9.3. Observations sur l'exposition de la population en général et, le cas échéant, études épidémiologiques
- Lorsqu'elles existent et qu'elles sont étayées par des données sur les degrés et la durée d'exposition, et réalisées conformément à des normes 1) reconnues, des études épidémiologiques présentent un intérêt particulier et doivent être soumises.
- 5.9.4. Diagnostic de l'empoisonnement (détermination de la substance active, de métabolites) signes spécifiques d'empoisonnement, tests cliniques
- Une description détaillée des signes et symptômes cliniques d'empoisonnement, y compris les signes et symptômes précoces ainsi que les détails complets des tests cliniques utiles pour des fins diagnostiques doit, le cas échéant, être fournie et comporter des informations détaillées sur l'évolution au cours du temps concernant l'ingestion, l'exposition cutanée ou l'inhalation de diverses quantités de la substance active.
- 5.9.5. Traitement proposé: premiers soins, antidotes, traitement médical
- Les premiers soins à appliquer en cas d'empoisonnement (réel ou supposé) et en cas de contamination des yeux doivent être prévus.
- Les traitements thérapeutiques à appliquer en cas d'empoisonnement ou de contamination des yeux, y compris, éventuellement, l'utilisation d'antidote, doivent faire l'objet d'une description détaillée. Les informations fondées sur l'expérience pratique, éventuellement disponible, et, dans d'autres cas sur des considérations théoriques, telles que l'efficacité de traitements thérapeutiques de remplacement, doivent être fournies le cas échéant. Les contre-indications liées à certains traitements, particulièrement ceux touchant les "problèmes médicaux généraux" et les conditions doivent être décrites.
- 5.9.6. Effets prévisibles d'un empoisonnement
- S'ils sont connus, les effets prévisibles d'un empoisonnement et la durée de ceux-ci doivent être décrits et comprendre:
- l'impact du type, du niveau et de la durée de l'exposition ou de l'ingestion et
 - les laps de temps variables entre l'exposition ou l'ingestion et le commencement du traitement.

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

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

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

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

Sur la base de ces données des propositions fondées scientifiquement, relatives à la fixation d'une DJA, d'un NAE0 (de NAE0) concernant la substance active, doivent être présentés.

6. RESIDUS DANS OU SUR LES PRODUITS TRAITES, LES DENREES ALIMENTAIRES ET LES ALIMENTS POUR ANIMAUX

Introduction

i) Les informations fournies, considérées avec celles données pour une ou plusieurs préparations contenant la substance active, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour l'homme provenant des résidus de la substance active et des métabolites pertinents, produits de dégradation et de réaction restant dans l'aliment. En outre, les informations fournies doivent être suffisantes pour:

- permettre d'arrêter une décision relative à la possibilité d'inclusion de la substance active dans l'annexe I,
- préciser les conditions appropriées ou restrictions à prévoir pour toute inclusion dans l'annexe I.

ii) Une description détaillée (spécification) de la substance utilisée, visée au point 1.11 doit être fournie.

iii) Les études devraient être effectuées conformément aux instructions disponibles pour les procédures d'analyse réglementaires des résidus phytopharmaceutiques contenus dans les denrées alimentaires¹⁾

iv) Le cas échéant, les données sont analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Donner des informations complètes sur l'analyse statistique.

v) Stabilité des résidus pendant le stockage

Il peut être nécessaire d'effectuer des études sur la stabilité des résidus pendant le stockage. Sauf si un composé est réputé par ailleurs volatil ou instable, les données ne sont pas requises pour les échantillons extraits et analysés dans les trente jours à compter du prélèvement des échantillons (six mois s'il s'agit d'une substance radiomarquée), pourvu que ceux-ci soient généralement congelés dans les vingt-quatre heures suivant le prélèvement des échantillons.

Des études au moyen de substances non radiomarquées doivent être effectuées avec des substrats représentatifs et, de préférence, sur des échantillons provenant de cultures ou d'animaux traités contenant des résidus. En cas d'impossibilité, en revanche, des fractions aliquotes d'échantillons de contrôle préparés devraient être additionnées d'une quantité connue de produit chimique avant d'être entreposées dans des conditions de stockage normales.

Si la dégradation au cours du stockage est significative (plus de 30 %), il peut être nécessaire de modifier les conditions de stockage ou de ne pas stocker les échantillons avant analyse et de répéter les études dans lesquelles les conditions de stockage n'étaient pas satisfaisantes.

Il convient de présenter des informations détaillées sur la préparation de l'échantillon et les conditions de stockage (température et durée) des échantillons et extraits. Les données concernant la stabilité au stockage sur la base d'extraits d'échantillons devront aussi être exigées sauf si les échantillons sont analysés dans un délai de vingt-quatre heures après leur extraction.

6.1. Métabolisme, distribution et expression du résidu dans les végétaux

B u t d e s e s s a i s

Les objectifs de ces études sont les suivants:

- permettre une estimation des résidus finaux totaux dans la fraction pertinente des produits de la récolte qui ont été traités selon le programme prévu,
- identifier les composants principaux du résidu final total,
- indiquer la distribution des résidus entre les fractions pertinentes du produit de la récolte,
- quantifier les composants principaux du résidu et établir l'efficacité des méthodes d'extraction de ces composants,
- fixer la définition et l'expression d'un résidu.

S i t u a t i o n s d a n s l e s q u e l l e s l e s e s s a i s s o n t r e q u i s

Ces études doivent toujours être effectuées sauf s'il est possible de prouver qu'aucun résidu ne reste sur les végétaux/produits végétaux utilisés comme denrées alimentaires ou aliments pour animaux.

C o n d i t i o n s d e s e s s a i s

Les études de métabolisme doivent porter sur des cultures ou catégories de culture dans lesquelles seraient utilisés des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active.

Si l'on considère une vaste gamme d'utilisations sur diverses catégories de cultures ou dans la catégorie des fruits, il convient d'effectuer des études sur au moins trois cultures sauf s'il peut être justifié qu'un métabolisme différent est peu probable. Dans les cas où l'utilisation est prévue sur diverses catégories de cultures les études doivent être représentatives des catégories visées. A cet effet, les cultures peuvent être considérées comme appartenant à une des cinq catégories suivantes: légumes racines, cultures à feuilles, fruits, légumineuses et oléagineux, céréales. Si des études existent pour les cultures appartenant à trois de ces catégories et que les résultats démontrent que le mode de dégradation est similaire pour l'ensemble de ces trois catégories, il est peu probable que des études complémentaires soient nécessaires, sauf si l'on peut s'attendre à un métabolisme différent. Les études de métabolisme doivent aussi prendre en compte les diverses propriétés de la substance active et la méthode d'application prévue.

Evaluation des résultats des diverses études à donner au sujet du point et de la voie d'absorption (par exemple par les feuilles ou les racines) et de la distribution des résidus entre les parties caractéristiques de la culture au moment de la récolte (l'accent étant placé en particulier sur les parties pouvant être utilisées pour l'alimentation humaine ou animale). Si la substance active ou les métabolites pertinents ne sont pas absorbés par la culture en donner l'explication. Les informations sur le mode d'action et les propriétés physico-chimiques de la substance active peuvent être utilisées pour interpréter les données des essais.

6.2. Métabolisme, distribution et expression des résidus dans les animaux d'élevage

B u t d e s e s s a i s

Les objectifs de ces études sont les suivants:

- identifier les principaux composants du résidu final total dans les produits animaux comestibles,
- chiffrer le taux de dégradation et d'excrétion du résidu total dans certains produits animaux (lait ou oeufs) et excréments animaux,
- indiquer la distribution des résidus entre les produits animaux comestibles pertinents,
- quantifier les principaux composants du résidu et démontrer l'efficacité des méthodes d'extraction de ces composants,
- établir des données pouvant servir à la prise d'une décision sur la nécessité d'effectuer des études sur l'alimentation animale conformément au point 6.4,
- prendre une décision quant à la définition et l'expression d'un résidu.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les études du métabolisme sur des animaux, tels que les ruminants en lactation (par exemple la chèvre ou la vache ou la volaille en période de ponte, ne sont requises que si l'utilisation du pesticide peut aboutir à la constitution de taux de résidus significatifs dans les aliments pour animaux (0,1 mg/kg de la ration fourragère totale ingérée, sauf cas spéciaux concernant par exemple des substances actives accumulables. S'il apparaît que les voies du métabolisme diffèrent dans des proportions significatives chez le rat par rapport aux ruminants, une étude sur le porc doit être effectuée sauf si l'on prévoit que l'absorption par les porcs ne sera pas significative.

6.3. *Essais relatifs aux résidus*

But des essais

Les objectifs de ces études sont les suivants:

- quantifier les concentrations de résidus maximales probable contenues dans les cultures traitées, au moment de la récolte ou de la sortie du stock conformément aux bonnes pratiques agricoles proposées et
- déterminer, le cas échéant, le rythme de diminution des dépôts du produit phytopharmaceutique.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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

Les données d'essais relatifs aux résidus seront proposées dans le dossier de l'annexe III pour les utilisations de produits phytopharmaceutiques pour lesquels l'autorisation est demandée à la date d'introduction d'un dossier d'insertion de la substance active dans l'annexe I.

Conditions des essais

Les essais contrôlés devraient correspondre aux bonnes pratiques agricoles limites proposées. Les conditions d'essai doivent prendre en considération les concentrations de résidus maximales pouvant raisonnablement se présenter (par exemple, nombre maximal d'applications proposées, utilisation de la dose maximale prévue, délais minimaux avant la récolte, périodes de détention ou de stockage), mais restant représentatives des conditions réalistes les plus défavorables dans lesquelles la substance active serait utilisée.

Il faut produire et présenter un nombre suffisant de données pour confirmer que les schémas sont valables pour les régions et l'éventail des conditions susceptibles d'être rencontrées dans les régions en cause pour lesquelles l'utilisation du produit est recommandée.

Pour la fixation du programme d'essais contrôlés il faudrait normalement prendre en considération des facteurs comme les différences climatiques entre zones de production, les différences dans les méthodes de production (par exemple, utilisation en plein air ou utilisation en serre), les époques de production, les types de formulation, etc.

En général, pour un ensemble comparable de conditions, les essais devraient être effectués sur au moins deux périodes de végétation. Toutes les dérogations devraient être pleinement justifiées.

Le nombre exact d'essais nécessaires peut difficilement être fixé sans évaluation préliminaire des résultats d'essai. Les exigences quant aux données minimales s'appliquent exclusivement si la comparabilité peut être établie entre zones de production, c'est-à-dire au sujet du climat, des méthodes et des périodes de végétation, etc. Dans l'hypothèse où toutes les autres variables (climat, etc.) sont comparables, un minimum de huit essais représentatifs de la zone de production proposée est exigé pour les grandes cultures. Pour les cultures d'importance mineure, il est normalement exigé quatre essais représentatifs de la zone de production proposée.

Etant donné le degré d'homogénéité intrinsèquement supérieur pour les résidus obtenus avec des traitements postérieurs à la récolte ou sur des cultures protégées, les essais relatifs à une période de production peuvent être acceptés. Pour les traitements postérieurs à la récolte, on exige par principe, au moins quatre essais effectués de préférence en différents endroits sur diverses variétés. Une série d'essais doit être réalisée pour chaque méthode d'application et type de stockage à moins qu'il soit possible d'identifier clairement la situation la plus défavorable quant aux résidus.

Le nombre d'études réalisées par période de végétation peut être réduit s'il peut être démontré que les niveaux de résidus dans les végétaux/produits végétaux seront inférieurs à la limite de détermination.

Si une partie significative de la culture comestible existe au moment de l'application, la moitié des essais contrôlés concernant les résidus relatés devrait inclure des données destinées à remettre en évidence l'effet du facteur temps sur la concentration de résidus présents (courbes de dégradation des résidus), sauf s'il peut être démontré que la culture comestible n'est pas touchée par l'application du produit phytopharmaceutique dans les conditions d'utilisation proposées.

6.4. *Etudes sur l'alimentation des animaux*

But des essais

L'objectif de ces études est de déterminer le taux de résidus contenus dans les produits animaux et provenant des résidus contenus dans les aliments pour animaux ou cultures fourragères.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les études relatives à l'alimentation des animaux ne sont requises que:

- si des concentrations significatives de résidus (0,1 mg/kg de la ration fourragère totale distribuée, sauf cas particuliers comme celui des substances actives qui s'accumulent) se produisent dans les végétaux ou parties de végétaux (par exemple résidus de nettoyage, déchets) utilisées pour l'alimentation animale
- si les études du métabolisme indiquent que des concentrations significatives de résidus (0,01 mg/kg ou une concentration supérieure à la limite de détermination, si celle-ci était supérieure à 0,01 mg/kg) peuvent se présenter dans tout tissu animal comestible, compte tenu des concentrations de résidus présentes dans les aliments potentiels pour animaux obtenues à la suite de l'administration d'une dose.

Le cas échéant, des études distinctes, relatives à l'alimentation des animaux pour les ruminants en lactation et/ou la volaille en période de ponte devraient être présentées. S'il ressort des études du métabolisme présentées conformément aux dispositions du point 6.2 que les voies métaboliques diffèrent dans des proportions significatives pour le porc comparativement aux ruminants, une étude sur l'alimentation des porcs doit être effectuée, sauf si l'on prévoit que l'absorption par les porcs ne sera pas significative.

Conditions des essais

En général, l'aliment est administré selon trois dosages (concentration de résidus prévue, concentration trois à cinq fois supérieure et dix fois supérieure à la concentration prévue). La dose unique est calculée sur la base d'une ration fourragère théorique.

6.5. Effets de la transformation industrielle et/ou des préparations domestiques

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La décision quant à la nécessité d'effectuer des études relatives à la transformation dépend:

- de la place prise par un produit transformé dans la ration alimentaire ou fourragère,
- de la concentration des résidus dans le végétal ou produit végétal à transformer,
- des propriétés physico-chimiques de la substance active ou des métabolites en cause et
- de la possibilité que des produits de dégradation toxicologiquement significatifs puissent être découverts après la transformation des végétaux ou du produit végétal.

Des études relatives à la transformation ne sont normalement pas nécessaires si aucun résidu significatif ou décelable par analyse ne se présente dans le végétal ou le produit végétal à transformer, ou si la dose journalière théorique maximale est inférieure à 10 % de la dose journalière acceptable. En outre, des études relatives à la transformation ne sont normalement pas nécessaires pour les végétaux ou produits végétaux essentiellement consommés crus, à l'exception de ceux comprenant une fraction non comestible (par exemple agrumes, bananes, kiwis) où des données relatives à la distribution entre la peau et la pulpe peuvent être requises.

L'expression "résidu significatif" s'applique généralement à des concentrations supérieures à 0,1 mg/kg. Si le pesticide en cause se caractérise par une toxicité aiguë élevée et/ou une faible dose journalière acceptable, envisager d'effectuer des études relatives à la transformation pour des résidus décelables d'une concentration inférieure à 0,1 mg/kg.

Des études relatives aux effets sur la nature du résidu ne sont normalement pas requises si on n'applique normalement que des opérations physiques simples n'impliquant pas de changement de la température du végétal ou du produit végétal, comme le lavage, l'épluchage ou le pressage.

6.5.1. Effets sur la nature des résidus

But des essais

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

Conditions de l'essai

En fonction de la concentration et de la nature chimique du résidu contenu dans le produit cru, diverses conditions d'hydrolyse (simulant les opérations de transformation caractéristiques) représentatives doivent être examinées, le cas échéant. Il se peut aussi qu'il faille analyser les effets de processus autres que l'hydrolyse, lorsque les propriétés de la substance active ou des métabolites laissent supposer la présence de produits de dégradation toxicologiquement significatifs à la suite de ces processus. Les études sont normalement conduites avec une substance active radiomarquée.

6.5.2. Effets sur les concentrations de résidus

But des essais

Les principaux objectifs des présentes études sont les suivants:

- déterminer la distribution quantitative des résidus dans les divers produits intermédiaires et finis et estimer les facteurs de transfert,
- permettre une estimation plus réaliste de l'ingestion de résidus par la ration alimentaire ou fourragère.

Conditions des essais

Les études relatives à la transformation doivent être représentatives des méthodes de transformation domestiques et/ou véritablement industrielles.

Dans le premier cas, il est habituellement nécessaire d'effectuer seulement un ensemble fondamental d'«études de bilan», représentatives des procédés communs applicables à des végétaux ou produits végétaux présentant des concentrations significatives de résidus. Le choix de ces procédés représentatifs doit être justifié. La technologie à appliquer dans les études relatives à la transformation devrait toujours correspondre aussi étroitement que possible aux conditions réelles normalement rencontrées. Il convient d'établir un bilan analysant sous l'angle de leur masse, les résidus contenus dans tous les produits intermédiaires et finis. L'établissement d'un tel bilan permet aussi de reconnaître toutes concentrations ou réductions des résidus dans les produits particuliers et de déterminer aussi les facteurs de transfert correspondants.

Si es produits végétaux transformés prennent une place importante dans la ration, et si l'«étude de bilan» indique qu'il pourrait se produire un transfert significatif de résidus dans le produit transformé, trois «études de suivi» doivent être effectuées en vue de déterminer la concentration des résidus ou les facteurs de dilution.

6.6. **Résidus contenus dans les cultures suivantes**

But de l'essai

L'objectif des présentes études est de permettre une évaluation des résidus pouvant être contenus dans les cultures suivantes.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Si des données obtenues conformément à l'annexe III point 7.1 ou à l'annexe IV point 9.1 démontrent que des concentrations significatives de résidus (supérieures à 10 % de la quantité de substance active appliquée représentant le total de la substance active non modifiée et de ses principaux métabolites ou produits de dégradation) demeurent dans le sol ou les produits végétaux, tels que la paille ou les matières organiques jusqu'à l'époque des semis ou de la plantation des cultures suivantes, et pourraient faire que la concentration de résidus soit supérieure à la limite de détermination dans les cultures suivantes au moment de la récolte, il convient d'examiner a situation quant aux résidus. Ceci comprend l'analyse de la nature du résidu contenu dans les cultures suivantes et suppose au moins une estimation théorique du niveau de ces résidus. Si la probabilité de présence de résidus dans les récoltes suivantes ne peut pas être exclue, des études du métabolisme et de la distribution devraient être effectuées et suivies, si nécessaire, d'essais en champs.

Conditions de l'essai

Si une estimation théorique des résidus contenus dans les cultures suivantes est effectuée, donner des détails complets ainsi qu'une justification.

Si des études de métabolisme et de distribution ainsi que des essais en champs sont nécessaires, il convient de les effectuer sur des cultures représentatives choisies comme représentant une pratique agricole normale.

6.7. **Limites maximales de résidus proposées et définition d'un résidu**

Les limites maximales de résidus proposées doivent être totalement justifiées notamment par la production, le cas échéant, des données complètes relatives à l'analyse statistique appliquée.

Pour juger des composés à inclure dans la définition d'un résidu, il convient de tenir compte de l'importance toxicologique des composés, des quantités pouvant être présentes et de l'applicabilité es méthodes d'analyse proposées pour le contrôle après autorisation et à des fins de suivi.

6.8. **Propositions relatives aux délais d'attente avant récolte pour les utilisations envisagées, ou aux délais de rétention ou de stockage en cas d'utilisations postérieures à la récolte**

Les propositions doivent être entièrement justifiées.

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

Il convient d'établir de manière réaliste la prévision de l'ingestion par le régime alimentaire ou fourrager, ce qui peut se faire de manière progressive et aboutir à une prévision de plus en plus réaliste de l'ingestion. Prendre éventuellement en considération d'autres sources d'exposition caractéristiques tels que les résidus de médicaments, notamment vétérinaires.

6.10. **Résumé et évaluation du comportement des résidus**

Un résumé et une évaluation de toutes les données exposées dans la présente section doivent être effectués conformément aux lignes directrices établies par les autorités compétentes des Etats membres au sujet du format de tels résumés et évaluations. Le document doit comprendre une estimation détaillée et critique de ces données dans le contexte des lignes directrices et critères importants pour l'évaluation et la prise de décision, une importance particulière étant accordée aux risques éventuels ou réels pour l'homme et les animaux et à l'importance, la qualité et la fiabilité de la base de données ainsi qu'à l'importance toxicologique de tout métabolite rencontré chez les animaux autres que les mammifères.

Un diagramme schématique doit être établi pour le trajet métabolique dans les végétaux et animaux avec une brève explication de la distribution et des modifications chimiques en cause.-

7. **DEVENIR ET COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT**

Introduction

i) Les informations fournies jointes à celles concernant une ou plusieurs préparations contenant la substance active, devront être suffisantes pour permettre une évaluation du devenir et du comportement de la substance

active dans l'environnement, ainsi que du comportement des espèces non cibles pouvant être menacées par une exposition à la substance active, ses métabolites et produits de dégradation et de réaction quand ils peuvent avoir une incidence toxicologique ou environnementale.

ii) En particulier les informations fournies relatives à la substance active, jointes à d'autres informations pertinentes, ainsi que celles concernant une ou plusieurs préparations contenant la substance active, devront être suffisantes pour:

- permettre une décision quant à l'inclusion éventuelle de la substance active dans l'annexe I,
- fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute inclusion dans l'annexe I,
- classer la substance active quant aux risques,
- fixer les symboles de danger, les indications relatives au danger et les phrases types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'environnement, à faire figurer sur l'emballage (conteneurs),
- prévoir la dispersion, le devenir et le comportement dans l'environnement de la substance active et des métabolites et produits de dégradation et de réaction significatifs ainsi que les durées correspondantes,
- identifier les espèces et populations non cibles menacées en raison d'une exposition éventuelle,
- identifier les mesures nécessaires afin de minimiser la contamination de l'environnement et l'incidence sur les espèces non cibles.

iii) Une description détaillée (spécification) du matériau utilisé mentionnée à la section 1 point 11 doit être fournie. Lorsque les essais sont effectués avec la substance active, le matériau utilisé doit posséder les spécifications du produit utilisé dans la fabrication des préparations à autoriser, sauf s'il s'agit d'un produit radiomarké.

Si des études sont effectuées avec de la substance active produite en laboratoire ou dans une installation pilote, elles doivent être répétées avec de la substance active fabriquée industriellement, sauf s'il peut être justifié que le matériau test utilisé est essentiellement le même pour les essais et les évaluations à caractère environnemental.

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

v) Il peut être nécessaire d'effectuer des études séparées concernant les métabolites, les produits de dégradation ou de réaction quand ces produits peuvent constituer un risque significatif pour les organismes non cibles ou la qualité de l'eau, du sol et de l'air et quand leurs effets ne peuvent être évalués à partir des résultats concernant la substance active. Avant d'effectuer ces études, il convient de tenir compte des informations des sections 5 et 6.

vi) Il convient, le cas échéant, de concevoir les essais et d'analyser les données sur la base de méthodes statistiques appropriées.

Les analyses statistiques doivent être décrites en détail (par exemple toutes les estimations ponctuelles doivent être fournies avec des intervalles de confiance, les valeurs de probabilité exactes plutôt que la mention significatif/non significatif).

7.1. Devenir et comportement dans le sol

Toutes les informations pertinentes concernant le type et les propriétés du sol utilisé pour les études, y compris le pH, la teneur en carbone organique, la capacité d'échange cationique, la granulométrie et la capacité de rétention d'eau à $pF = 0$ et $pF = 2,5$ doivent être rapportées conformément aux normes ISO ou autres normes internationales applicables.

La biomasse microbienne des sols utilisés pour les études de dégradation en laboratoire doit être déterminée juste avant le début et à la fin de l'étude.

Il est recommandé d'utiliser dans la mesure du possible les mêmes sols au cours de toutes les études sur sol réalisées en laboratoire.

Les sols utilisés pour les études de dégradation ou de mobilité doivent être choisis en fonction de leur caractère représentatif de la gamme de sols typiques des différentes régions de la Communauté où l'utilisation existe ou est prévue, et doivent:

- couvrir une gamme de teneur en carbone organique, de distribution granulométrique et de pH et
- couvrir les gammes de pH suivantes:
 - 4,5 à 5,5,
 - 6 à 7, et 8 (approximativement) quand sur la base d'autres informations, il existe une suspicion de dégradation ou de mobilité dépendantes du pH [par exemple solubilité et taux d'hydrolyse (points 2.7 et 2.8)].

Les sols utilisés doivent, dans la mesure du possible, être fraîchement prélevés. Si l'utilisation de sols stockés est inévitable, le stockage doit être effectué de manière adéquate pendant une durée limitée, dans des conditions définies et rapportées. Les sols stockés pendant des périodes plus longues ne peuvent être utilisés que pour des études d'adsorption et de désorption.

Le sol sélectionné pour effectuer les études ne devra pas présenter de caractéristiques extrêmes en ce qui concerne des paramètres tels que la distribution granulométrique, la teneur en carbone organique et le pH.

Les sols devront être prélevés et manipulés conformément aux normes ISO 10381-6 (qualité des sols - échantillonnage - guide du prélèvement, de la manipulation et du stockage des sols pour l'évaluation des processus microbiens en laboratoire). Tous les écarts doivent être rapportés et justifiés.

Les études au champ doivent être effectuées dans des conditions aussi proches que possible de la pratique agricole normale sur une gamme de types de sol et de conditions climatiques représentative de la (des) zone(s) d'utilisation.

Les conditions météorologiques doivent être indiquées dans le cas d'études au champ.

7.1.1. Voie et vitesse de dégradation

7.1.1.1. Voie de dégradation

But des essais

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

- d'identifier, dans la mesure du possible, l'importance relative des types de processus mis en jeu (importance relative de la dégradation chimique et de la dégradation biologique),
- d'identifier les composés présents représentant constamment plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée, ainsi que, dans la mesure du possible, les résidus non extractibles,
- d'identifier également dans la mesure du possible les composés représentant moins de 10% de la quantité de substance active ajoutée,
- d'établir les proportions relatives des composés (bilan massique)
- de définir le résidu dans le sol auquel les espèces non cibles sont exposées ou peuvent l'être.

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

7.1.1.1.1. Dégradation aérobie

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La (les) voie(s) de dégradation doit (doivent) toujours être décrite(s) sauf quand la nature et le mode d'utilisation des préparations contenant la substance active excluent la possibilité d'une contamination du sol comme dans le cas des emplois sur des produits stockés ou des traitements de cicatrization pour les arbres.

Modalités des essais

La (les) voie(s) de dégradation doit (doivent) être décrite(s) pour un seul sol.

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

- la substance active,
- le CO₂
- les composants volatils autres que le CO₂,
- les produits de transformation individuels identifiés,
- les substances extractibles non identifiées et
- résidus non extractibles présents dans le sol.

L'étude des voies de dégradation doit comprendre toutes les opérations possibles permettant de caractériser et de quantifier les résidus non extractibles formés au bout d'une période de 100 jours quand ils dépassent 70 % de la substance active appliquée. Le choix des meilleures techniques et méthodologies à appliquer s'effectue cas par cas. Une justification doit être fournie quand les composants impliqués ne sont pas caractérisés.

La durée normale de l'étude est de 120 jours, sauf quand au bout d'une période plus courte, les taux de résidus non extractibles et de CO₂ peuvent être extrapolés avec certitude à une période de 100 jours.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides 1) .

7.1.1.1.2. Études complémentaires

- Dégradation anaérobie

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Une étude de dégradation anaérobie doit être rapportée à moins qu'il puisse être justifié que l'exposition à des conditions anaérobies des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active n'est pas probable.

Modalités et ligne directrice des essais

Mêmes dispositions que celles des titres correspondants au point 7.1.1.1.1.

- Photodégradation dans le sol

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Une étude de photodégradation dans le sol doit être rapportée à moins qu'il ne puisse être justifié que le dépôt de la substance active à la surface du sol n'est pas probable.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

7.1.1.2. Vitesse de dégradation

7.1.1.2.1. Études de laboratoire

But des essais

Les études de dégradation dans le sol devront fournir les meilleures estimations possibles du temps nécessaire à la dégradation de 50 % et de 90 % (DT 50 lab et DT 90 lab) de la substance active, ainsi que des métabolites et produits de réaction et de dégradation ayant une incidence toxicologique et environnementale dans des conditions de laboratoire.

- Dégradation aérobie

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La vitesse de dégradation dans le sol doit toujours être rapportée, sauf quand la nature et le mode d'utilisation des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active excluent la possibilité d'une contamination du sol comme c'est le cas pour les emplois sur des produits stockés ou les traitements de cicatrization des arbres.

Modalités des essais

La vitesse de dégradation aérobie de la substance active dans trois types de sol en plus des informations citées au point 7.1.1.1 doit être rapportée.

Une étude supplémentaire doit être effectuée à 10° C sur l'un des sols utilisés pour l'étude de la dégradation à 20° C afin d'étudier l'incidence de la température sur la dégradation jusqu'à ce que l'on dispose d'un modèle validé de calcul communautaire pour l'extrapolation des vitesses de dégradation aux basses températures.

La durée normale de l'étude est de 120 jours sauf si plus de 90 % de la substance active sont dégradés avant l'expiration de cette période.

Des études similaires pour trois types de sols doivent être rapportées pour tous les métabolites et produits de dégradation et de réaction qui sont présents dans les sols et qui représentent à tout moment de l'étude plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée, sauf quand il est possible de calculer leurs valeurs de DT 50 à partir des résultats des études de dégradation réalisées avec la substance active.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

- Dégradation anaérobie

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La vitesse de dégradation en conditions anaérobies de la substance active doit être étudiée quand une étude anaérobie doit être effectuée conformément au point 7.1.1.2.

Modalités des essais

La vitesse de dégradation en conditions anaérobies de la substance active doit être étudiée dans le sol utilisé pour l'étude anaérobie effectuée conformément au point 7.1.1.2.

La durée normale de l'étude est de 120 jours sauf si plus de 90 % de la substance active sont dégradés avant l'expiration de cette période.

Des études similaires pour un type de sol doivent être relatées pour tous les métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale qui sont présents dans le sol et représentent à tout moment de l'étude plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée, sauf quand il est possible de calculer leurs valeurs de DT 50 à partir des résultats des études de dégradation réalisées avec la substance active.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

7.1.1.2.2. Études au champ

- Études de dissipation dans le sol

But des essais

Les études de dissipation dans le sol devraient fournir des estimations du temps nécessaire à la dissipation de 50 % et de 90 % (DT 50 f et DT 90 f) de la substance active dans des conditions de terrain. Si nécessaire, des informations concernant les métabolites et les produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale doivent être mentionnées.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les essais doivent être effectués quand la DT 50 lab déterminée à une température de 20°C et avec une teneur en humidité du sol correspondant à une proche d'une valeur de pF de 2 à 2,5 (suction) est supérieure à 60 jours.

Si les produits phytopharmaceutiques contenant la substance active sont destinés à une utilisation dans des conditions climatiques froides, les essais doivent être effectués quand la DT 50 lab déterminée à une température de 10 °C et avec une teneur en humidité du sol correspondant à une valeur de pF de 2 à 2,5 (suction), est supérieure à 90 jours.

Modalités des essais

Les études individuelles effectuées sur une gamme de sols représentatifs (en général quatre types de sol différents) doivent être poursuivies jusqu'à ce que plus de 90 % de la quantité utilisée se soient dissipés. La durée maximale de ces études est de 24 mois.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

- Études de résidus dans le sol

But des essais

Les études de résidus dans le sol doivent fournir des estimations des niveaux de résidus dans le sol à la récolte ou au moment du semis ou de la mise en place des cultures suivantes.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les études de résidus dans le sol doivent être rapportées quand la DT 50 lab est supérieure à un tiers de la période qui va de l'application à la récolte et quand l'absorption par la culture suivante est possible, sauf quand les résidus dans le sol au moment du semis ou de la mise en place de la culture suivante peuvent être évalués avec fiabilité à partir des données fournies par les études de dissipation dans le sol ou quant il peut être justifié que ces résidus ne peuvent pas être phytotoxiques ou atteindre un niveau de résidus inacceptable dans les rotations culturales.

Modalités des essais

Les études doivent être poursuivies jusqu'à la récolte ou jusqu'au semis ou la mise en place des cultures suivantes, à moins que plus de 90 % de la quantité appliquée ne se soient dissipés.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

- Études d'accumulation dans le sol

But des essais

Les essais devront fournir des données suffisantes permettant d'évaluer la possibilité d'accumulation de résidus de la substance active, des métabolites et des produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Quand, sur la base des études de dissipation dans le sol, il est établi que la DT 90_f est supérieure à un an et quand une application répétée est envisagée, au cours de la même période de végétation ou d'années successives, la possibilité d'accumulation de résidus dans le sol et le niveau auquel une concentration plateau est atteinte doivent être étudiés sauf quand des informations fiables peuvent être fournies par calcul au moyen d'un modèle ou un autre type d'évaluation approprié.

Modalités des essais

Les études au champ de longue durée doivent être effectuées sur deux sols appropriés et comporter des applications multiples.

Avant d'effectuer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes sur le type d'étude à effectuer.

7.1.2. Adsorption et désorption

But des essais

Les données et informations fournies, jointes à d'autres données et informations pertinentes, devront être suffisantes pour déterminer le coefficient d'adsorption de la substance active et des métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les études doivent toujours être rapportées sauf quand la nature et le mode d'utilisation des préparations contenant la substance active excluent toute possibilité de contamination du sol comme dans le cas des emplois sur des produits stockés ou des traitements de cicatrization pour les arbres.

Modalités des essais

Les études sur la substance active doivent être rapportés pour quatre types de sol.

Pour au moins trois types de sol, des études similaires doivent être rapportées pour tous les métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale et qui, dans les études de dégradation dans le sol, représentent à tout moment plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée.

Ligne directrice

Méthode OCDE 106.

7.1.3. Mobilité dans le sol

7.1.3.1. Études de lixiviation sur colonne

But des essais

L'essai doit fournir des données suffisantes pour évaluer la mobilité et le potentiel de lixiviation de la substance active et, si possible, des métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les études portant sur quatre sols doivent être effectuées quand il n'est pas possible d'obtenir des valeurs fiables des coefficients d'adsorption dans les études d'adsorption et de désorption fournies par l'application du point 7.1.2.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

7.1.3.2. Lixiviation sur colonne de résidus vieillis

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour estimer la mobilité et le potentiel de lixiviation des métabolites et des produits de dégradation et de réaction ayant une incidence environnementale.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les études doivent être effectuées sauf:

- quand la nature et le mode d'utilisation des préparations contenant la substance active excluent toute possibilité de contamination du sol comme dans le cas des emplois sur des produits stockés ou des traitements de cicatrization des arbres ou
- quand une étude distincte relative aux métabolites et aux produits de dégradation ou de réaction a été effectuée conformément au point 7.1.2 ou au point 7.1.3.1.

Modalités des essais

La (les) période(s) de vieillissement doit(doivent) être déterminée(s) sur la base d'un examen du schéma de dégradation de la substance active et des métabolites afin de garantir la présence d'un spectre pertinent de métabolites au moment de la lixiviation.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

7.1.3.3. Études lysimétriques ou études de lixiviation au champ

But des essais

Les essais doivent fournir des données concernant

- la mobilité dans le sol,
- le potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines,
- la dispersion potentielle dans le sol.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

L'avis des spécialistes sera nécessaire afin de décider si les études lysimétriques ou les études de lixiviation au champ doivent être effectuées compte tenu des résultats des études de dégradation et d'autres études de mobilité et des concentrations environnementales prévisibles dans les eaux souterraines (PECGW) calculées conformément aux dispositions de l'annexe IV section 9. Le type et les conditions de l'étude à mener doivent faire l'objet d'une discussion avec les autorités compétentes.

Modalités des essais

La conception des dispositifs expérimentaux et des études individuelles requiert le plus grand soin afin de garantir que les résultats obtenus puissent être utilisés à des fins d'évaluation. Les études doivent inclure la situation du cas réaliste le plus défavorable compte tenu du type de sol, des conditions climatiques, de la dose d'application, et de la fréquence et de la période d'application.

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

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

- *Études lysimétriques*

Modalités des essais

La profondeur minimale des lysimètres doit être de 100 cm. La profondeur maximale doit être de 130 cm. Les monolithes de sol doivent être intacts. Les températures du sol doivent être similaires aux températures du terrain. Une irrigation supplémentaire doit éventuellement être pratiquée afin de garantir une croissance optimale des végétaux et une infiltration de l'eau en quantité similaire à celle des régions pour lesquelles une autorisation est demandée. Quand, au cours de l'étude, le sol doit être remanié pour des raisons agricoles, il ne doit pas l'être sur une profondeur dépassant 25 cm.

- *Études de lixiviation du champ*

Modalités des essais

Des informations relatives au niveau piézométrique de la nappe phréatique dans les champs d'essais doivent être fournies. Si des fissurations du sol sont observées au cours de l'étude, elles doivent faire l'objet d'une description exhaustive.

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

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

7.2. Devenir et comportement dans l'eau et l'air

But des essais

Les informations et données fournies, jointes à celles concernant une ou plusieurs préparations contenant la substance active, ainsi que d'autres informations pertinentes, devront être suffisantes pour permettre d'établir ou d'estimer:

- la persistance dans les systèmes aquatiques (sédiments de fond et eau, y compris les matières en suspension),
- le niveau de danger auquel les organismes vivants dans les sédiments, l'eau et l'air sont exposés,
- le potentiel de contamination des eaux de surface et des eaux souterraines.

7.2.1. Voie et vitesse de dégradation dans les systèmes aquatiques (autres aspects qu'au point 2.9)

But des essais

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

- identifier l'importance relative des types de processus impliqués (importance relative de la dégradation chimique et de la dégradation biologique),
- identifier dans la mesure du possible les différents composés,
- établir les proportions relatives des composés présents et leur distribution entre l'eau, matières en suspension incluses, et le sédiment et
- permettre de définir les résidus auxquels les espèces non cibles sont exposées ou peuvent l'être.

7.2.1.1. Hydrolyse

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Il convient toujours d'effectuer des essais ayant pour objet les métabolites et les produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale et représentant à tout moment plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée sauf si l'on dispose d'informations suffisantes relatives à leur dégradation grâce au test effectué conformément au point 2.9.1.

Modalités et ligne directrice des essais

Mêmes dispositions qu'aux titres correspondants du point 2.9.1.

7.2.1.2. Dégradation photochimique

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les essais ayant pour objet les métabolites et les produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale et représentant à tout moment plus de 10 % de la quantité de substance active ajoutée doivent toujours être réalisés sauf si l'on dispose d'informations suffisantes relatives à leur dégradation grâce au test effectué conformément aux points 2.9.2 et 2.9.3.

Modalités des essais et ligne directrice

Mêmes dispositions qu'aux titres correspondants des points 2.9.2 et 2.9.3.

7.2.1.3. Dégradation biologique

7.2.1.3.1. Biodégradabilité facile

Situations dans lesquelles les essais sont requis

L'essai doit toujours être réalisé sauf s'il n'est pas exigé conformément aux dispositions de l'annexe VI de la directive 67/548/CEE concernant la classification de la substance active.

Ligne directrice

Méthode C4 CEE

7.2.1.3.2. Etude de système eau-sédiment

Situations dans lesquelles les essais sont requis

L'essai doit toujours être rapporté sauf s'il peut être justifié qu'aucune contamination des eaux de surface n'est possible.

Ligne directrice

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

7.2.1.4. Dégradation dans la zone saturée

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les taux de transformation, dans la zone saturée, des substances actives et des métabolites, des produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale peuvent fournir des informations utiles sur le devenir de ces substances dans les eaux souterraines.

Modalités des essais

L'avis des spécialistes est requis pour déterminer si ces informations sont nécessaires. Avant d'effectuer ces études, le pétitionnaire doit obtenir l'accord des autorités compétentes sur le type d'étude à effectuer.

7.2.2. Voie et vitesse de dégradation dans l'air (d'autres aspects qu'au point 2.10)

Instructions en cours d'élaboration.

7.3. Définition du résidu

En fonction de la composition chimique des résidus présents dans le sol, l'eau ou l'air résultant de l'utilisation ou de l'utilisation proposée d'un produit phytopharmaceutique contenant la substance active, il convient de faire une proposition pour la définition du résidu en tenant compte à la fois des niveaux relevés et de leur incidence toxicologique et environnementale.

7.4. Données de surveillance

Les données de surveillance disponibles concernant le devenir et le comportement de la substance active et des métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale doivent être rapportées. »

8. Etudes écotoxicologiques

Introduction

i) Les informations fournies, jointes à celles qui concernent une ou plusieurs préparations contenant la substance active, doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer l'impact sur les espèces non cibles (flore et faune) dont l'exposition à la substance active, à ses métabolites et à ses produits de dégradation et de réaction peut être dangereuse, lorsque ces produits ont une importance pour l'environnement. L'impact peut être dû à une exposition unique ou prolongée et peut être réversible ou irréversible.

ii) En particulier, les informations fournies sur la substance active, jointes aux autres informations pertinentes aux informations relatives à une ou plusieurs préparations contenant cette substance active, doivent être suffisantes pour:

- décider si la substance active peut ou non être incluse dans l'annexe I;
- spécifier les conditions ou restrictions appropriées devant accompagner toute inclusion dans l'annexe I;
- permettre une évaluation des risques à court aussi bien qu'à long terme pour les espèces non cibles (populations, communautés et processus, selon le cas);
- classer la substance active en fonction du danger;
- préciser les précautions à prendre pour protéger les espèces non cibles;
- définir les symboles des dangers, les indications du danger et les phrases relatives à la nature des risques ainsi qu'aux conseils de prudence pour la protection de l'environnement, à faire figurer sur les emballages (conteneurs).

iii) Il est nécessaire de faire état de tous les effets potentiellement néfastes constatés au cours des investigations écotoxicologiques de routine et de réaliser et rapporter, si les autorités compétentes le demandent, les études supplémentaires qui se révéleraient nécessaires pour déceler les éventuels mécanismes en cause et évaluer la signification de ces effets. Il est indispensable de rapporter toutes les données et les informations biologiques disponibles concourant à l'évaluation du profil écotoxicologique de la substance active.

iv) Les informations sur le sort et le comportement dans l'environnement, établies et présentées conformément aux points 7.1. à 7.4. et sur les niveaux des résidus dans les végétaux établis et présentés conformément au chapitre 6, sont essentielles pour l'évaluation de l'impact sur les espèces non cibles, car, associées aux renseignements sur la nature de la préparation et son mode d'emploi, elles définissent la nature et l'ampleur de l'exposition potentielle. Les études et les informations toxicocinétiques et toxicologiques présentées conformément aux points 5.1 et 5.8 fournissent des données essentielles sur la toxicité pour les vertébrés et les mécanismes en cause.

v) S'il y a lieu, des essais devraient être mis au point et les données obtenues devraient être analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Tous les détails de l'analyse statistique sont à noter (par exemple, toutes les estimations doivent être délimitées par un intervalle de confiance), il vaut mieux indiquer des valeurs "p" exactes au lieu de préciser qu'une valeur est significative/non significative.

Substance d'essai

vi) Il est indispensable de fournir une description détaillée (spécification) du produit utilisé, conformément aux dispositions du point 1.11. Lorsque les essais sont effectués au moyen de la substance active, le produit utilisé devrait répondre aux spécifications qui seront retenues dans la fabrication des préparations à autoriser, sauf en cas d'utilisation de produit marqué.

vii) Lorsque les études sont réalisées sur la substance active produite en laboratoire ou dans une unité de production pilote, elles devront être répétées sur la substance active fabriquée, à moins qu'il puisse être prouvé que la substance d'essai utilisée est essentiellement la même aux fins des essais et de l'évaluation du comportement écotoxicologique. En cas de doute, il y a lieu de présenter des études de recoupement appropriées permettant de trancher quant à l'éventuelle nécessité de répéter les études.

viii) Dans le cas d'études prévoyant une administration prolongée pendant une certaine période, cette administration devrait être effectuée de préférence, au moyen d'un seul lot de substance active, si la stabilité de celle-ci le permet

Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre dose et effet néfaste doit être notée.

ix) Dans toutes les études d'alimentation, il y a lieu d'indiquer la dose moyenne administrée, voire, si possible, la dose en mg/kg de poids corporel. Lorsque l'administration s'effectue par les rations alimentaires, le composé d'essai doit y être distribué uniformément.

x) Des études séparées sur les métabolites, les produits de dégradation ou de réaction peuvent s'imposer lorsque ces composés peuvent présenter un risque non négligeable pour les organismes non cibles et que les résultats des études portant sur la substance active ne permettent pas d'évaluer leurs effets. Avant de procéder à ces études, il convient de tenir compte des informations résultant des chapitres 5, 6 et 7.

Organismes d'essai

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

8.1. Effets sur les oiseaux

8.1.1. Toxicité orale aiguë

Objet de l'essai

Dans la mesure du possible, l'essai devrait permettre d'établir les valeurs de la DL 50, la dose seuil létale, les temps de réponse et de récupération et le NSEO et doit faire état des observations pathologiques significatives à l'autopsie.

Circonstances où l'essai est requis

Il est indispensable de rechercher les effets éventuels de la substance active sur les oiseaux, sauf dans les cas où la substance active est destinée exclusivement à l'incorporation dans des préparations à utiliser uniquement dans des espaces clos (tels que des serres ou des entrepôts de denrées alimentaires).

Conditions de l'essai

La toxicité orale aiguë de la substance active pour une espèce de caille (japonaise) (*Coturnix coturnix japonica*) ou colin de Virginie (*Colinus virginianus*) ou pour le canard colvert (*Anas platyrhynchos*) doit être déterminée. La dose maximale utilisée dans les essais ne dépassera pas 2000 mg/kg de poids corporel.

Lignes directrices

SETAC - Procédures d'évaluation du comportement environnemental et de l'écotoxicité des pesticides(1)

8.1.2. Toxicité alimentaire à court terme

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la toxicité alimentaire à court terme (la CL 50, la plus faible concentration létale, si possible la concentration sans effet observe - CSEO -, les temps de réponse et de récupération) et faire état des observations pathologiques significatives à l'autopsie.

Circonstances où l'essai est requis

La toxicité alimentaire (cinq jours) de la substance active pour les oiseaux doit toujours être testée sur une espèce, sauf lorsqu'il est fait état d'une étude réalisée selon les dispositions du point 8.1.3. Lorsque le NSEO oral aigu est \geq 500 mg/kg de poids corporel ou lorsque la CSEO à court terme est 500 mg/kg d'aliment, l'essai doit être répété sur une deuxième espèce.

Conditions de l'essai

La première espèce étudiée doit être la caille ou le canard colvert. Si une deuxième espèce doit être testée, elle ne doit pas être apparentée à la première.

Lignes directrices

L'essai doit être réalisé en conformité avec la méthode 205 de l'OCDE.

8.1.3. Toxicité subchronique et reproduction

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la toxicité subchronique de la substance active pour les oiseaux ainsi que la toxicité pour leur reproduction.

Circonstances où l'essai est requis.

Il est obligatoire de déterminer la toxicité subchronique ou de reproduction de la substance active pour les oiseaux, sauf s'il est prouvé que l'exposition continue ou répétée des adultes ou l'exposition des sites de nidification pendant la période de reproduction est improbable.

Lignes directrices

L'essai doit être réalisé en conformité avec la méthode 206 de l'OCDE.

8.2. Effets sur les organismes aquatiques.

Les données des essais visés aux points 8.2.1, 8.2.4 et 8.2.6 doivent être soumises pour toutes les substances actives, même s'il n'est pas attendu que les produits phytopharmaceutiques qui la contiennent puissent atteindre les eaux de surface dans les conditions d'emploi proposées. Ces données sont requises en vertu des dispositions de l'annexe VI de la directive 67/548/CEE pour le classement de la substance active.

Les données rapportées doivent être étayées par des données analytiques sur les concentrations de la substance d'essai dans les milieux d'essai.

8.2.1. Toxicité aiguë pour les poissons

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la toxicité aiguë (CL 50) et exposer les détails des effets observés.

Circonstances où l'essai est requis

L'essai doit toujours être réalisé.

Conditions de l'essai

La toxicité aiguë de la substance active doit être déterminée pour la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et pour une espèce de poisson des eaux chaudes. Lorsque des essais doivent être effectués sur les métabolites, les produits de dégradation ou de réaction, l'espèce retenue sera la plus sensible des deux espèces dans l'essai d'exposition à la substance.

Lignes directrices

L'essai doit être effectué conformément à l'annexe de la directive 92/69/CEE de la Commission pour dix-septième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives au classement, à l'emballage et à l'étiquetage des substances dangereuses, méthode C 1.

8.2.2. Toxicité chronique pour les poissons

Circonstances où l'essai est requis.

Une étude de toxicité chronique doit toujours être effectuée, sauf s'il est prouvé que l'exposition continue ou répétée des poissons est improbable ou que l'on dispose d'une étude adéquate de microcosme ou de mésocosme.

Un jugement d'expert est nécessaire pour décider des essais à effectuer. En particulier, lorsqu'il s'agit d'une substance active à risques (liés à sa toxicité pour le poisson ou à son exposition potentielle), le demandeur doit soumettre le type d'essai à effectuer à l'agrément des autorités compétentes.

Un essai de toxicité pour les poissons dans les premières phases de la vie peut être approprié lorsque le FBC est compris entre 100 et 1000 ou que la CL 50 de la substance active est 0,1 mg/l.

Un essai du cycle biologique des poissons peut être approprié:

- lorsque le facteur de bioconcentration est supérieur à 1000, et que l'élimination de la substance active au cours d'une phase d'épuration de 14 jours est inférieure à 95 % ou
- que la substance est stable dans l'eau ou dans le sédiment (DT 90 100 jours).

Les poissons juvéniles ne doivent pas faire l'objet d'un essai de toxicité chronique lorsqu'un essai de toxicité sur les premières phases de la vie ou qu'un essai sur le cycle biologique a été effectué; de même, il n'est pas nécessaire de procéder à un essai de toxicité sur les premières phases de la vie lorsqu'un essai sur le cycle biologique a été effectué.

8.2.2.1. Essai de toxicité chronique pour les poissons juvéniles

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir les effets sur la croissance, le niveau seuil des effets létaux ou des effets observés, de la CSEO et les détails des effets observés.

Conditions de l'essai

L'essai doit être pratiqué sur la truite arc-en-ciel juvénile, après une exposition de 28 jours à la substance active. Il doit fournir des informations sur les effets sur la croissance et le comportement.

8.2.2.2. Essai de toxicité pour les poissons dans les premières phases de la vie

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir les effets sur la croissance, le niveau seuil des effets létaux et des effets observés, la CSEO et les détails des effets observés.

Directives

L'essai doit être effectué en conformité avec la méthode 210 de l'OCDE.

8.2.2.3. Essai sur le cycle biologique des poissons

Objet de l'essai

L'essai permettra d'établir les effets sur la reproduction des générations parentales et sur la viabilité des générations de descendants.

Conditions de l'essai

Le demandeur doit solliciter au préalable l'agrément des autorités compétentes sur la nature et les conditions de l'essai à effectuer.

8.2.3. Bioconcentration chez le poissons.

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir les facteurs de la bioconcentration à l'équilibre (FBC), les constantes des taux d'accumulation et des taux d'élimination, calculés pour chaque substance d'essai, ainsi que les limites de confiance correspondantes.

Circonstances où l'essai est requis.

Le potentiel de bioconcentration des substances actives, des métabolites et des produits de dégradation ou de réaction, susceptibles de se déposer dans les tissus adipeux (tel que le log POE 3 - voir chapitre 2 point 2.8 ou d'autres indications relatives à la bioconcentration doivent être déterminés et rapportés, à moins qu'il ne soit prouvé qu'une exposition entraînant une bioconcentration est improbable.

Lignes directrices

L'essai doit être effectué en conformité avec la méthode 305 E de l'OCDE.

8.2.4. Toxicité aiguë pour les invertébrés aquatiques

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la toxicité aiguë à 24 et 48 heures de la substance active, exprimée sous forme de concentration médiane effective (CE 50) provoquant l'immobilisation et, si possible, la concentration la plus élevée ne provoquant pas d'immobilisation.

Circonstances où l'essai est requis

La toxicité aiguë doit toujours être déterminée pour *Daphnia* (de préférence, *Daphnia magna*). Lorsque des produits phytopharmaceutiques contenant la substance active doivent être utilisés directement dans ou sur des eaux de surface, des données additionnelles doivent être communiquées au sujet d'au moins une espèce représentative de chacun des groupes suivants: insectes aquatiques, crustacés aquatiques (d'une espèce non apparentée à *Daphnia*) et mollusques aquatiques.

Lignes directrices

L'essai doit être effectué en conformité avec la directive 92/69/CEE, méthode C2.

8.2.5. Toxicité chronique pour les invertébrés aquatiques

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir, si possible, les valeurs de la CE 50 concernant des effets tels que l'immobilisation et la reproduction ainsi que la concentration la plus élevée n'ayant aucun effet sur la mortalité ou la reproduction (CSEO) et les détails des effets observés.

Circonstances où l'essai est requis

L'essai sur *Daphnia* et sur au moins une espèce représentative d'insecte aquatique et une espèce de mollusque gastéropode aquatique est obligatoire à moins qu'il ne soit prouvé qu'une exposition continue ou répétée est improbable.

Conditions de l'essai

L'essai sur *Daphnia* doit avoir une durée de 21 jours.

Lignes directrices

L'essai doit être effectué en conformité avec la méthode 202 partie II de l'OCDE.

8.2.6. Effets sur la croissance des algues

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir les valeurs des CE 50 relatives à la croissance et au taux de croissance, les valeurs de la CSEO et les détails des effets observés.

Circonstances où l'essai est requis

Les effets éventuels de la substance active sur la croissance des algues doivent toujours être consignés. Pour les herbicides, l'essai doit être pratiqué sur une seconde espèce d'un autre groupe taxonomique.

Lignes directrices

L'essai doit être effectué en conformité avec la directive 92/69/CEE, méthode C3.

8.2.7. Effets sur les organismes vivant dans les sédiments

Objet de l'essai

L'essai permettra de mesurer les effets sur la survie et le développement (y compris les effets sur la sortie des adultes de l'espèce *Chironimus*), les valeurs des CE 50 correspondantes et les valeurs des CSEO.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque les données sur le sort et le comportement dans l'environnement prescrites au chapitre 7 indiquent qu'une substance active risque de se répartir et de persister dans les sédiments aquatiques, un jugement d'expert est nécessaire pour décider s'il faut réaliser un essai de toxicité aiguë ou chronique pour les sédiments. L'avis susmentionné devra établir la probabilité des effets sur les invertébrés vivant dans les sédiments par une comparaison des valeurs des CE 50 relatives à la toxicité pour les invertébrés aquatiques visées au points 8.2.4 et 8.2.5 avec les niveaux prédits de la substance active dans les sédiments tirés des données visées au chapitre 9 de l'annexe III.

Conditions de l'essai

Le demandeur doit solliciter au préalable l'agrément des autorités compétentes sur la nature et les conditions de l'essai à effectuer.

8.2.8. Plantes aquatiques

Un essai sur les plantes aquatiques doit être effectué pour les herbicides.

Le demandeur doit solliciter au préalable l'agrément des autorités compétentes sur la nature et les conditions de l'essai à effectuer.

8.3. Effets sur les arthropodes

8.3.1. Abeilles

8.3.1.1. Toxicité aiguë

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir les valeurs DL 50 concernant la toxicité aiguë orale ou de contact de la substance active.

Circonstances où l'essai est requis

La détermination de l'impact potentiel sur les abeilles est obligatoire, sauf lorsque les préparations contenant la substance active sont exclusivement destinées à être utilisées dans des situations où l'exposition des abeilles est improbable, à savoir:

- l'entreposage des denrées alimentaires en espace clos,
- le traitement non systémique des semences,
- les préparations non systémiques pour l'épandage sur le sol,
- les traitements non systémiques par trempage des plantes et bulbes repiqués,
- les traitements des plaies et des blessures,
- les appâts rodenticides,
- l'emploi en serre sans pollinisateurs.

Lignes directrices.

L'essai doit être effectué en conformité avec la directive 170 de l'OEPP.

8.3.1.2. Essai d'alimentation du couvain d'abeilles

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer les risques éventuels que présente le produit phytopharmaceutique pour les larves d'abeilles.

Circonstances où l'essai est requis

L'essai doit être réalisé lorsque la substance active peut agir comme régulateur de la croissance des insectes, sauf s'il est établi que l'exposition du couvain d'abeilles est improbable.

Lignes directrices

L'essai doit être réalisé en conformité avec la méthode ICPBR (par exemple: P.A. Oomen, A. de Ruijter et J. van der Steen. Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides. Bulletin OEPP, volume 22, 613-616, 1992).

8.3.2. Autres arthropodes

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer la toxicité (mortalité et effets sublétaux) de la substance active pour certaines espèces d'arthropodes.

Circonstances où l'essai est requis

Il est obligatoire de déterminer les effets sur les arthropodes terrestres non cibles (par exemple, les prédateurs ou les parasitoïdes des organismes nuisibles). Les renseignements obtenus pour ces espèces peuvent également être utilisés pour indiquer la toxicité potentielle à l'égard d'autres espèces non cibles vivant dans le même environnement. Ces informations sont exigées pour toutes les substances actives, sauf lorsque les préparations contenant la substance active sont destinées exclusivement à être utilisées dans des situations où les arthropodes non cibles ne sont pas exposés, à savoir:

- l'entreposage de denrées alimentaires en espace clos,
- les traitements des plaies et blessures,
- les appâts rodenticides.

Conditions de l'essai

L'essai doit d'abord être réalisé en laboratoire sur substrat artificiel (par exemple, plaque de verre ou sable de quartz, selon le cas), sauf si d'autres études révèlent la probabilité d'effets néfastes. Dans ce cas, des substrats plus adaptés peuvent être utilisés.

Deux espèces types sensibles, un parasitoïde et un acarien prédateur (par exemple, *Aphidius rhopalosipbi* et *Typhlodromus pyri*), sont à tester. A celles-là s'ajouteront deux espèces supplémentaires, qui doivent être appropriées à l'utilisation prévue de la substance.

Dans la mesure du possible et s'il y a lieu, elles représenteront les deux autres grands groupes en cause, les prédateurs vivant dans le sol et les prédateurs vivant dans le feuillage. Si des effets sont observés sur les espèces appropriées à l'utilisation envisagée pour le produit, d'autres essais peuvent être effectués en condition semi-naturelle. La sélection des espèces à soumettre à l'essai sera conforme à la proposition formulée dans le *Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods*¹) du SETAC. Les essais utiliseront des doses équivalentes à la dose la plus élevée des applications recommandées sur le terrain.

Lignes directrices

L'essai devrait être effectué en conformité avec les directives correspondantes qui répondent au moins aux exigences d'essai du *Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods* du SETAC.

8.4. Effets sur les vers de terre

8.4.1. Toxicité aiguë

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la valeur de la CL 50 de la substance active à l'égard des vers de terre et, dans la mesure du possible, la concentration la plus élevée ne provoquant pas de mortalité et la concentration la plus faible provoquant 100 % de mortalité; il mentionnera les effets observés sur la morphologie et le comportement

Circonstances où l'essai est requis

La détermination des effets sur les vers de terre est obligatoire lorsque les préparations contenant la substance active sont appliquées sur le sol ou sont susceptibles de contaminer le sol.

Lignes directrices

L'essai doit être effectué en conformité avec la partie C: Toxicité pour les vers de terre - essai sur sol artificiel de la directive 88/302/CEE de la Commission, portant neuvième adaptation au progrès technique de la directive 67/S48/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

8.4.2. Effets sublétaux

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la CSEO et les effets sur la croissance, la reproduction et le comportement.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque l'exposition continue ou répétée des vers de terre à la substance active ou à des quantités significatives de métabolites, de produits de dégradation ou de réaction est prévisible, sur la base du mode d'emploi proposé pour les préparations contenant la substance active ou sur la base du comportement et du sort de celle-ci dans le sol (DT 90 100 jours) un jugement d'expert est nécessaire pour décider si la détermination des effets sublétaux est utile.

Conditions de l'essai

L'essai doit être réalisé sur *Eisenia foetida*.

8.5. **Effets sur les micro-organisme non cibles du sol**

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer l'impact de la substance active sur l'activité microbienne du sol, traduite par la transformation de l'azote et la minéralisation du carbone.

Circonstances où l'essai est requis

L'essai est obligatoire lorsque les préparations contenant la substance active sont appliquées sur le sol ou sont susceptibles de contaminer le sol dans les conditions d'utilisation courante. Dans le cas des substances actives destinées à être utilisées dans des préparations servant à la stérilisation des sols, les études doivent avoir pour objet la détermination des taux de récupération après traitement

Conditions de l'essai

Les sols utilisés doivent être des sols agricoles fraîchement échantillonnés. Les sites dont ils proviennent ne doivent pas avoir été traités au cours des deux années précédentes par des substances pouvant modifier considérablement la diversité et le niveau des populations microbiennes présentes à un titre autre que de manière transitoire.

Lignes directrices

SETAC - Procédures d'évaluation du comportement environnemental et de l'écotoxicité des pesticides.

8.6. **Effets sur d'autres organismes non cibles (flore et faune) supposés être exposés à un risque**

Il est obligatoire de fournir un résumé des données résultant des essais préliminaires effectués pour évaluer l'activité biologique et les doses exploratrices, qu'elles soient positives ou négatives, de nature à fournir des renseignements sur l'impact éventuel sur d'autres espèces non cibles (flore et faune) et de les accompagner d'un avis critique sur la pertinence d'un impact potentiel sur les espèces non cibles.

8.7. **Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées**

Il est obligatoire de déterminer et consigner les effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées lorsque l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant la substance active peut avoir des effets néfastes sur les installations de traitement des eaux usées.

9. **Résumé et évaluation des points 7 et 8**

10. **Propositions comportant une justification des propositions en matière de classification et d'étiquetage de la substance active, conformément à la directive 67/548/CEE:**

- symbole(s) de dangers,
- indications du danger,
- phrases types relatives à la nature des risques,
- phrases types relatives aux conseils de prudence.

11. **Dossier conforme aux dispositions de l'annexe IV partie A, établi pour un produit phytopharmaceutique représentatif**

Annexe 2

INTRODUCTION

L'information doit:

- 1.1. comprendre un dossier technique fournissant les informations nécessaires pour évaluer l'efficacité et les risques prévisibles, immédiats ou à plus long terme, que le produit phytopharmaceutique peut comporter pour l'homme, l'animal et l'environnement, contenant au moins les résultats des études visées ci-après;
- 1.2. le cas échéant, être recueillie conformément à la version la plus récente des lignes directrices, visées ou décrites dans la présente annexe; pour les études commencées avant le 27 juillet 1993, l'information doit être recueillie conformément à des lignes directrices adéquates, validées à l'échelon national ou international, ou, en leur absence, à des lignes directrices acceptées par la commission d'agrément;
- 1.3. comprendre, si la ligne directrice ne convient pas ou n'est pas décrite, ou si l'on a utilisé une autre ligne directrice que celles qui sont visées dans la présente annexe, une justification de la ligne directrice utilisée qui soit acceptable pour la commission d'agrément.
En particulier lorsqu'il est fait référence dans cette annexe à une méthode CEE qui est la transposition d'une méthode mise au point par une organisation internationale (par exemple, l'OCDE), les Etats membres peuvent accepter que l'information requise soit recueillie conformément à la version la plus récente de cette méthode si au début des études la méthode CEE n'a pas encore été mise à jour.
- 1.4. comprendre, si le service l'exige, une description complète des lignes directrices utilisées, à moins qu'il n'y soit fait référence ou qu'elles soient décrites dans la présente annexe, ainsi qu'une description complète de toute variante ainsi que sa justification, acceptable pour la commission d'agrément;
- 1.5. comprendre un rapport complet et impartial des études menées ainsi que leur description complète, ou une justification acceptable pour la commission d'agrément lorsque :

- certaines données ou informations particulières qui ne semblent pas nécessaires en raison de la nature de la substance ou des utilisations qui en sont proposées ne sont pas fournies; ou
 - il n'est pas scientifiquement nécessaire ou techniquement possible de fournir les informations et les données.
- 1.6. le cas échéant, avoir été recueillie conformément aux dispositions de la directive 86/609/CEE, du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.
- 2.1. Les essais et analyses doivent être effectués conformément aux principes fixés dans la directive 87/18/CEE, du 18 décembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques, lorsqu'ils ont pour but de recueillir des données sur les propriétés intéressant la santé humaine et animale ou l'environnement et/ou sur la sécurité dans ces domaines.
- 2.2. Les essais et analyses exécutés conformément aux dispositions de la section 6 points 6.2 à 6.7 de la présente annexe sont réalisés par des services ou organismes d'essais officiels ou officiellement reconnus, remplissant au moins les conditions suivantes :
- avoir à leur disposition un personnel scientifique et technique suffisant, ayant l'instruction, la formation, les connaissances et expériences techniques nécessaires pour assumer les fonctions qui leur sont assignées;
 - avoir à leur disposition l'équipement approprié nécessaire pour une exécution correcte des essais et des mesures qu'ils prétendent être en mesure de réaliser. Cet équipement doit être correctement entretenu et calibré le cas échéant avant et après sa mise en service conformément à un programme établi;
 - avoir à leur disposition des champs d'essais appropriés et, si nécessaire, des serres, des chambres de croissance ou des locaux de stockage. L'environnement dans lequel les essais sont réalisés ne doit pas fausser leurs résultats ou nuire à la précision demandée de la mesure;
 - mettre à la disposition de tout le personnel compétent les modes opératoires et protocoles pour les essais;
 - fournir, si le service le demande, avant le commencement d'un essai, des informations détaillées sur cet essai, en indiquant au moins le lieu de l'essai et les produits qu'il concerne ;
 - faire en sorte que la qualité des travaux exécutés soit adaptée au type, à la gamme, au volume et à l'objectif de ces travaux ;
 - conserver l'enregistrement de l'ensemble des observations initiales, calculs et données dérivées, ainsi que les enregistrements relatifs à l'étalonnage et le rapport final aussi longtemps que le produit concerné est autorisé dans la Communauté.
- 2.3. Les services et organismes d'essais officiellement reconnus et, s'il y a lieu, des services et organismes officiels doivent :
- communiquer au service l'ensemble des informations détaillées nécessaires pour prouver qu'ils sont à même de remplir les conditions prévues au point 2.2.;
 - accepter à tout moment les inspections des agents du service ou des membres de la commission d'agrément afin de vérifier la conformité avec les conditions prévues au point 2.2.;
- 2.4. Par dérogation au point 2.1., les dispositions des points 2.2. et 2.3. s'appliquent aussi, jusqu'au 31 décembre 1999, aux essais et analyses effectués visant à recueillir des données sur les propriétés et/ou la sécurité en ce qui concerne les abeilles et les arthropodes utiles autres que les abeilles, et qui ont effectivement débuté au plus tard le 31 décembre 1999.
- 2.5. Par dérogation au point 2.1., les dispositions des points 2.2. et 2.3. peuvent également être appliquées aux essais contrôlés sur les résidus, effectués conformément aux dispositions de la section 8 "Résidus dans ou sur les produits, la nourriture et l'alimentation traités avec des produits phytosanitaires contenant des substances actives déjà présentes sur le marché le 25 juillet 1993, lorsqu'ils ont effectivement débuté au plus tard le 31 décembre 1997.
3. L'information demandée doit comprendre la classification et l'étiquetage proposés du produit phytosanitaire conformément aux directives communautaires pertinentes.
4. Dans des cas individuels, il peut être nécessaire de demander pour des produits entrant dans la composition de la formulation certaines informations prévues à l'annexe III partie A.
- Préalablement à toute demande d'informations concernant un tel produit il est procédé à l'examen de toute information mise à la disposition de la commission d'agrément, notamment lorsque:
- l'utilisation du produit est autorisée dans les denrées alimentaires, les matières premières pour aliments du bétail, médicaments ou cosmétiques conformément à la législation communautaire; ou
 - une fiche de données de sécurité a été présentée pour le produit considéré conformément à la directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 Juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Partie A

Préparations chimiques

1. Identité du produit phytopharmaceutique

Les informations fournies, considérées avec celles concernant la (les) substance(s) active(s), doivent être suffisantes pour permettre d'identifier précisément les préparations et de les définir quant à leur spécification et nature. Les informations et données mentionnées, sauf spécification contraire, sont nécessaires pour tous les produits phytosanitaires.

1.1. Demandeur (nom, adresse, etc.)

Le nom et l'adresse du demandeur (adresse permanente dans la Communauté) doivent être donnés, tout comme le nom, la qualité, les numéros de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

Si, en outre, le demandeur dispose d'un bureau, d'un agent ou d'un représentant au Grand-Duché de Luxembourg, le nom et l'adresse du bureau, de l'agent ou du représentant local doivent être fournis avec le nom, la qualité, les numéros de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter.

1.2. Fabricant du produit phytopharmaceutique et de la (des) substance(s) active(s) (nom, adresse, etc., y compris l'emplacement des installations)

Le nom et l'adresse du fabricant de la préparation et de chaque substance active contenue dans la préparation doivent être fournis tout comme le nom et l'adresse de chaque installation dans laquelle la préparation et la substance active sont préparées. Un point de contact (de préférence un point de contact central avec nom, numéros de téléphone et de télécopie) doit être prévu dans chaque cas.

Si la substance active provient d'un fabricant pour lequel les données visées à l'annexe III n'ont pas été fournies auparavant, il convient de préciser la pureté et de fournir les informations détaillées requises à l'annexe III concernant les impuretés.

1.3. Nom commercial ou nom commercial proposé et, le cas échéant, le numéro de code de développement attribué au fabricant pour la préparation

Tous les noms commerciaux, anciens et courants, noms commerciaux proposés et numéros de code de développement de la préparation ainsi que les noms et numéros courants doivent être fournis. Si les noms commerciaux et numéros de code mentionnés s'appliquent à des préparations similaires, mais différentes (éventuellement hors d'usage), fournir une information complète concernant ces différences. (Le nom commercial proposé ne doit pas donner lieu à confusion avec le nom commercial des produits phytopharmaceutiques déjà déposés.)

1.4. Informations détaillées d'ordre quantitatif et qualitatif sur la composition de la préparation [substance(s) active(s) et autres produits]

1.4.1. Donner les informations suivantes pour les préparations:

- la concentration de la (des) substance(s) active(s) technique(s) et de la (des) substance(s) active(s) pure(s),
- la concentration des autres produits.

Les concentrations doivent être exprimées dans les termes prévus à l'article 6 paragraphe 2 de la directive 78/631/CEE.

1.4.2. Pour les substances actives, indiquer leur nom commun ISO ou leur nom commun ISO proposé ainsi que leur numéro CIPAC et, s'ils existent, leur numéro CEE (Einecs ou Elincs). Le cas échéant, indiquer le sel, l'ester, l'anion ou le cation présent.

1.4.3. Si possible, identifier les autres produits de la formule par leur nom chimique précisé à l'annexe I de la directive 67/548/CEE ou, si tel n'est pas le cas, selon les nomenclatures de l'UICPA et des CA. Indiquer leur structure ou formule développée de structure. Pour chaque composant des autres produits de la formule, indiquer, s'ils existent, le numéro CEE (Einecs ou Elincs) et le numéro CAS. Si l'information fournie ne permet pas d'identifier exactement les produits considérés de la formule, fournir une spécification appropriée. S'il existe, fournir aussi le nom commercial de ces produits.

1.4.4. Indiquer la fonction des produits compris dans la formule:

- adhésif,
- agent antimoussant,
- antigel,
- liant,
- tampon,
- agent porteur,
- déodorant,
- agent dispersant,
- teinture,
- émétique,
- émulsifiant,

- fertilisant,
- conservateur,
- agent odorant,
- parfum,
- agent d'appétence,
- répulsif,
- phytoprotecteur,
- solvant,
- stabilisant,
- synergiste,
- épaississant,
- agent mouillant,
- divers (à spécifier).

1.5. Etat physique et nature de la préparation (concentré émulsionnable, poudre mouillable, solution, etc.)

1.5.1. Le type et le code de la préparation doivent être spécifiés conformément au «Catalogue des types de formulation de pesticides et système de code international (Monographie technique GIFAP n° 2, 1989)».

Si une préparation spécifique n'est pas définie précisément dans la présente publication, donner une description complète de la nature physique et de l'état de la préparation en même temps qu'une proposition de description convenable du type de préparation et une proposition de définition y relative.

1.6. Fonction (herbicide, insecticide, etc.)

Préciser la fonction à retenir parmi les suivantes:

- acaricide,
- bactéricide,
- fongicide,
- herbicide,
- insecticide,
- molluscicide,
- nématocide,
- phéromone,
- régulateur de croissance,
- répulsif,
- rodenticide,
- médiateurs chimiques,
- taupicide,
- virucide,
- autres (à préciser).

2. Propriétés physiques, chimiques et techniques du produit phytopharmaceutique

Indiquer dans quelle mesure les produits phytopharmaceutiques pour lesquels l'autorisation est demandée sont conformes aux spécifications FAO pertinentes, établies par le «Groupe des spécifications relatives aux pesticides, de la liste FAO d'experts des spécifications, critères d'homologation et normes d'application des pesticides». Donner une description détaillée et justifier les différences par rapport aux spécifications FAO.

2.1. Aspect (couleur et odeur)

Spécifier éventuellement la couleur et l'odeur ainsi que l'état physique de la préparation.

2.2. Propriétés explosives et oxydantes

2.2.1. Les propriétés explosives des préparations doivent être relatées conformément à la méthode CEE A 14. Si des informations thermodynamiques disponibles indiquent avec un degré de certitude suffisant que la préparation ne peut produire de réaction exothermique, ces informations suffisent à prouver qu'il n'est pas nécessaire de déterminer les propriétés explosives de la préparation.

2.2.2. Déterminer et indiquer conformément à la méthode CEE A 17 les propriétés oxydantes des préparations qui se présentent sous forme de solides. Pour d'autres préparations, justifier la méthode utilisée. Il est inutile de déterminer les propriétés oxydantes s'il peut être démontré avec un degré de certitude suffisant sur la base des informations thermodynamiques que la préparation ne peut produire de réactions exothermiques avec des matériaux combustibles.

2.3. Point d'éclair et autres indications sur l'inflammabilité ou l'ignition spontanée

Déterminer et indiquer conformément à la méthode CEE A 9 le point d'éclair des liquides contenant des solvants inflammables. Déterminer l'inflammabilité des préparations solides et des gaz et les indiquer selon les méthodes CEE A 10, A 11 et A 12. Déterminer l'auto-inflammabilité des préparations et les indiquer selon les méthodes CEE A 15 ou A 16 selon le cas et/ou, si nécessaire, selon l'essai en cage de Bowes-Cameron des Nations Unies (recommandations des Nations Unies relatives au transport des marchandises dangereuses, chapitre 14 point 14.3.4).

2.4. Acidité/alcalinité et, si nécessaire, valeur du pH

2.4.1. Dans le cas de préparations acides (pH 4) ou alcalines (pH 10), déterminer et indiquer l'acidité ou l'alcalinité ainsi que la valeur du pH selon les méthodes CIPAC MT 31 et MT 75 respectivement.

2.4.2. Le cas échéant (si elle doit être utilisée sous forme de dilution aqueuse), déterminer et indiquer le pH d'une dilution, émulsion ou dispersion aqueuse à 1% de la préparation selon la méthode CIPAC MT 75.

2.5. Viscosité et tension superficielle

2.5.1. Dans le cas de préparations liquides destinées à être appliquées à très bas volume (TBV), déterminer et relater leur viscosité cinématique selon la ligne directrice n° 114 de l'OCDE.

2.5.2. Pour les liquides non newtoniens, déterminer et indiquer leur viscosité en même temps que les conditions d'essai.

2.5.3. Pour les préparations liquides, déterminer et indiquer les tensions superficielles selon la méthode CEE A 5.

2.6. Densité relative et densité globale

2.6.1. Déterminer et indiquer la densité des préparations liquides selon la méthode CEE A 3.

2.6.2. Déterminer et indiquer la masse volumique (après tassement) en vrac des préparations se présentant sous forme de poudre ou de granules selon les méthodes CIPAC MT 33, MT 159 ou MT 169, selon le cas.

2.7. Stabilité pendant le stockage - stabilité et durée de conservation. Incidence de la lumière, de la température et de l'humidité sur les caractéristiques techniques du produit phytopharmaceutique

2.7.1. Déterminer et indiquer la stabilité de la préparation après stockage à 54 °C pendant quatorze jours selon la méthode CIPAC MT 46.

Il peut être nécessaire de prévoir d'autres durées et/ou d'autres températures (par exemple huit semaines à 40°C ou douze semaines à 35°C ou dix-huit semaines à 30°C) si la préparation est thermosensible.

Si la concentration des substances actives après le test de stabilité à la chaleur a diminué de plus de 5% de la concentration constatée initialement, déclarer la concentration minimale et donner des informations sur les produits de dégradation.

2.7.2. En outre, pour les préparations liquides, déterminer et indiquer l'effet de faibles températures sur la stabilité selon les méthodes CIPAC MT 39, MT 48, MT 51 ou MT 54 selon le cas.

2.7.3. Indiquer la durée de conservation de la préparation à température ambiante. Si elle est inférieure à deux ans, indiquer cette durée en mois en donnant les spécifications de température appropriées. La monographie n° 17 du GIFAP contient des informations utiles.

2.8. Caractéristiques techniques du produit phytosanitaire

Déterminer les caractéristiques techniques de la préparation en vue d'une décision relative à son acceptabilité.

2.8.1. Mouillabilité

Déterminer et indiquer la mouillabilité des préparations solides utilisées en dilution (poudres mouillables, poudres hydrosolubles, granulés hydrosolubles et granulés hydrodispersibles) selon la méthode CIPAC MT 53.3.

2.8.2. Formation d'une mousse persistante

Déterminer et indiquer la persistance de mousse pour les préparations destinées à être diluées dans l'eau selon la méthode CIPAC MT 47.

2.8.3. Mise en suspension, tenue en suspension

Déterminer et indiquer la faculté de passer en suspension de produits hydrodispersibles (par exemple poudres mouillables, granules hydrodispersibles, suspensions concentrées) selon la méthode CIPAC MT 15, MT 161 ou MT 168 selon le cas.

Pour les produits hydrodispersibles (suspensions concentrées et granules hydrodispersibles) déterminer et indiquer la spontanéité de la dispersion selon les méthodes CIPAC MT 160 ou MT 174 selon le cas.

2.8.4. Stabilité de la dilution

Déterminer et indiquer la stabilité de la dilution de poudres hydrosolubles selon la méthode CIPAC MT 41.

2.8.5. Test du tamis humide, test du tamis sec

Pour garantir que les poudres à poudrer aient une distribution appropriée de la taille de leurs particules, effectuer et indiquer une épreuve au tamis sec selon la méthode CIPAC MT 59.1.

S'il s'agit de produits hydrodispersibles, effectuer et indiquer une épreuve au tamis humide selon la méthode CIPAC MT 59.3 ou MT 167 selon le cas.

2.8.6. Distribution granulométrique (poudres pour poudrage et mouillables, granulés), teneur en poussières/particules fines (granulés), usure et friabilité (granulés)

2.8.6.1. S'il s'agit de poudres, déterminer et indiquer la distribution granulométrique des particules selon la méthode OCDE 110.

Indiquer la granulométrie nominale des granules destinés à une application directe, déterminée selon la méthode CIPAC MT 58.3 et des granules hydrodispensibles selon la méthode CIPAC MT 170.

2.8.6.2. Déterminer et indiquer la teneur en poussières des préparations granulées selon la méthode CIPAC MT 171. S'il convient de déterminer l'exposition de l'opérateur, déterminer et indiquer la taille des particules de poussière selon la méthode OCDE 110.

2.8.6.3. Déterminer et indiquer les caractéristiques de friabilité et d'usure des granules dès que des méthodes internationalement convenues sont disponibles. Si des données sont déjà disponibles, elles doivent être précisées en même temps que la méthode utilisée.

2.8.7. Faculté d'émulsification, de réémulsification, stabilité de l'émulsion

2.8.7.1. Déterminer et indiquer la faculté d'émulsification, la stabilité de l'émulsion et la faculté de réémulsification des préparations sous forme d'émulsions selon la méthode CIPAC MT 36 ou MT 173 selon le cas.

2.8.7.2. Déterminer et indiquer la stabilité des émulsions diluées et des préparations sous forme d'émulsions selon la méthode CIPAC MT 20 ou MT 173.

2.8.8. Faculté d'écoulement, de vidage (faculté de rinçage) et de transformation en poussières

2.8.8.1. Déterminer et indiquer la faculté d'écoulement des préparations granulées selon la méthode CIPAC MT 172.

2.8.8.2. Déterminer et indiquer la faculté de vidage (y compris du résidu de rinçage) des suspensions (par exemple suspensions concentrées, suspo-émulsions) selon la méthode CIPAC MT 148.

2.8.8.3. Déterminer et indiquer la faculté de transformation en poussières des poudres pour poudrage après une opération de stockage accélérée de mise en stockage conformément au point 2.7.1, selon la méthode CIPAC MT 34 ou une autre méthode appropriée.

2.9. *Compatibilité physique et chimique avec d'autres produits, y compris les produits phytopharmaceutiques avec lesquels son usage sera autorisé*

2.9.1. Indiquer la compatibilité physique des mélanges en cuve sur la base de méthodes de testage interne. Un test pratique serait une méthode alternative acceptable.

2.9.2. Déterminer et indiquer la compatibilité chimique des mélanges en cuve, sauf si l'examen des propriétés particulières des préparations établissait avec un degré de certitude suffisant qu'aucune réaction ne peut avoir lieu. Dans de tels cas il suffit de donner cette information pour justifier qu'il n'est pas nécessaire de procéder à la détermination pratique de la compatibilité chimique.

2.10. *Adhérence et répartition sur semences*

Dans le cas de préparations pour le traitement des semences, analyser et indiquer la distribution et l'adhérence, selon la méthode CIPAC MT 175 pour la distribution.

2.11. *Résumé et évaluation des données indiquées aux points 2.1 à 2.10*

3. *Données relatives à l'application*

3.1. *Domaine d'utilisation, par exemple champ, serre, stockage de produits végétaux, jardin*

Le(s) domaine(s) d'application, existant(s) et proposé(s), pour des préparations contenant la substance active doit (doivent) être spécifié(s) parmi les suivants:

- champs: utilisation en pleine terre comme en agriculture, horticulture, sylviculture, viticulture,
- serre,
- jardins publics,
- désherbage des terres non cultivées,
- jardins domestiques,
- plantes d'intérieur,
- stockage de produits végétaux,
- autres (à préciser).

3.2. *Effets sur les organismes nuisibles, par exemple poison par contact, par inhalation, poison stomacal, fongitoxique ou fongistatique, etc., systémique ou non chez les végétaux*

Indiquer la nature des effets sur les organismes nuisibles:

- action par contact,
- action sur l'estomac,
- action par inhalation,
- action fongitoxique,
- action fongistatique,
- déshydratant,
- inhibiteur de reproduction,
- autres (à préciser).

Spécifier si le produit est transloqué à l'intérieur des végétaux.

3.3. Modalités de l'utilisation envisagée, par exemple types d'organismes nuisibles combattus et/ou végétaux ou produits végétaux à protéger

Fournir des précisions sur l'utilisation envisagée.

Le cas échéant, indiquer les effets obtenus, par exemple inhibition de la germination, retardement de la maturation, inhibition de la croissance de la tige, amélioration de la fertilité, etc.

3.4. Doses d'application

Pour chaque méthode d'application et chaque usage, indiquer la dose d'application par unité traitée (ha, m², m³), en grammes ou kilogrammes de préparation et de substance active.

Exprimer normalement les doses d'application en g ou kg/ha ou encore en kg/m³ et si nécessaire en g ou kg/t; pour les serres et les jardins domestiques, exprimer les doses d'utilisation en g ou kg/100 m² ou g ou kg/m³.

3.5. Concentration de la substance active dans le support utilisé (par exemple dans le produit de pulvérisation dilué, les appâts ou les semences traitées)

Indiquer la teneur en substance active, selon le cas, en g/l, g/kg, mg/kg ou en g/t.

3.6. Méthode d'application

Décrire in extenso la méthode d'application, en indiquant, le cas échéant, le type d'équipement à utiliser ainsi que le type et le volume du diluant à utiliser par unité de surface ou de volume.

3.7. Nombre et calendrier des applications et durée de la protection

Indiquer le nombre maximal d'applications avec leur calendrier. Indiquer, le cas échéant, les stades de développement de la culture ou des végétaux ainsi que ceux des organismes nuisibles. Si possible, préciser l'intervalle en jours entre deux applications.

Indiquer la durée de protection assurée pour chaque application et pour le nombre maximal d'applications.

3.8. Périodes d'attente nécessaires ou autres précautions à prendre pour éviter des effets phytotoxiques sur des cultures ultérieures

Le cas échéant, indiquer les périodes d'attente minimales entre la dernière application et le semis ou l'implantation des cultures suivantes, les périodes nécessaires pour prévenir des effets phytotoxiques sur les cultures suivantes, découlant des données figurant au point 6.6 de la directive 91/414/CEE.

Indiquer éventuellement les limitations quant au choix des cultures ultérieures.

3.9. Instructions d'emploi proposées

Faire figurer les instructions proposées relatives à l'utilisation de la préparation sous forme imprimée sur les étiquettes et notices.

4. Autres informations sur le produit phytopharmaceutique

4.1. Emballage (type, matériaux, dimension, etc.), compatibilité de la préparation avec les matériaux d'emballage proposés

4.1.1. Décrire de manière exhaustive l'emballage à utiliser et le spécifier quant aux matériaux utilisés, mode de fabrication (par exemple extrudé, soudé, etc.), sa dimension et sa capacité, mention de son ouverture, le type de fermeture et le scellement. Il doit être conçu conformément aux critères et lignes directrices spécifiés dans les «Directives de la FAO pour le conditionnement et le stockage des pesticides».

4.1.2. Déterminer et préciser l'adéquation de l'emballage, y compris les dispositifs de fermeture, sur le plan de la solidité, de l'imperméabilité et de la résistance à des conditions de transport et de manutention normales, selon les méthodes ADR 3552, 3553, 3560, 3554, 3555, 3556, 3558 ou les méthodes ADR appropriées pour conteneurs vrac intermédiaires et, si des fermetures inviolables pour les enfants sont nécessaires pour la préparation considérée, selon la norme ISO 8317.

4.1.3. Indiquer la résistance du matériau d'emballage au contenu selon la monographie GIFAP n° 17.

4.2. Méthodes de nettoyage de l'équipement utilisé pour l'application

Décrire en détail les méthodes de nettoyage à utiliser pour l'équipement d'application et les vêtements de protection. Analyser et indiquer de manière exhaustive l'efficacité de la méthode de nettoyage.

4.3. Périodes de réintroduction, périodes d'attente nécessaires ou autres précautions à prendre pour protéger l'homme et les animaux

Les informations fournies doivent découler et être corroborées par des données fournies pour la (les) substance(s) active(s) et celles visées aux sections 7 et 8.

4.3.1. Le cas échéant, spécifier les périodes d'attente avant la récolte, les périodes de réintroduction et les périodes de retrait nécessaires pour réduire au maximum la présence de résidus dans ou sur les récoltes, végétaux ou produits végétaux ou dans des espaces ou emplacements traités, en vue de protéger l'homme et les animaux, par exemple:

- délai d'attente avant la récolte (en jours) pour chaque culture concernée,
- délai de réintroduction (en jours) du bétail dans les zones de pâturage,
- délai de retour (en heures ou en jours) de l'homme dans les cultures, les bâtiments ou les espaces traités,

- délai d'attente (en jours) avant usage pour l'alimentation des animaux,
- période d'attente (en jours) entre l'application et la manipulation des produits traités ou
- délai d'attente (en jours) entre la dernière application et l'ensemencement ou la plantation des cultures suivantes.

4.3.2. Si nécessaire, compte tenu des résultats des essais, fournir des informations sur toute condition agricole, phytosanitaire ou environnementale particulière dans laquelle la préparation peut ou ne peut pas être utilisée.

4.4. Méthodes et précautions recommandées en matière de manipulation, d'entreposage, de transport ou en cas d'incendie

Indiquer les méthodes et les précautions recommandées concernant les techniques de manipulation (détaillées) pour le stockage, dans le magasin et chez l'utilisateur, des produits phytopharmaceutiques en vue de leur transport et en cas d'incendie. Fournir, lorsqu'elles existent, les informations relatives aux produits de combustion.

Spécifier les risques probables ainsi que les méthodes et procédures à appliquer en vue de minimiser les dangers. Indiquer les procédures à observer en vue de prévenir ou de minimiser la formation de déchets ou la rémanence du produit.

Le cas échéant, procéder à une évaluation selon ISO TR 9122.

Le cas échéant, indiquer la nature et les caractéristiques des vêtements et de l'équipement de protection proposés. Les informations fournies doivent permettre d'évaluer l'adéquation et l'efficacité de ceux-ci dans des conditions d'utilisation réalistes (par exemple dans les champs ou sous serres).

4.5. Mesures d'urgence en cas d'accident

Si l'accident survient au cours du transport, du stockage ou de l'utilisation, indiquer les méthodes détaillées à suivre d'urgence; ces méthodes comprennent:

- la contention des fuites,
- la décontamination des terrains, véhicules et bâtiments,
- l'élimination des emballages endommagés, des absorbants et autres matériaux,
- la protection du personnel d'intervention et des assistants,
- mesures de premiers secours en cas d'accident.

4.6. Procédures de destruction ou de décontamination du produit phytopharmaceutique et de son emballage

Des procédures de destruction et de décontamination doivent être mises au point pour de petites quantités (niveau de l'utilisateur) et de grandes quantités (niveau du magasin). Les procédures doivent être conformes aux dispositions en vigueur concernant l'élimination des déchets, notamment toxiques. Les moyens d'élimination proposés ne doivent pas avoir d'incidence inacceptable sur l'environnement et représenter les moyens d'élimination les plus pratiques et les plus efficaces possibles sur le plan des coûts.

4.6.1. Possibilité de les neutraliser

Décrire les procédures de neutralisation (par exemple par réaction avec un alcali pour former des composés moins toxiques) à utiliser en cas de fuites accidentelles, si ces procédures sont envisageables. Evaluer, d'un point de vue pratique ou théorique, les produits obtenus après neutralisation et les préciser.

4.6.2. Incinération contrôlée

Dans de nombreux cas, l'incinération contrôlée dans un incinérateur autorisé est le seul moyen d'éliminer en toute sécurité des substances actives ainsi que des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances, des matériaux contaminés ou des emballages contaminés.

Si la teneur en halogènes de la (des) substance(s) active(s) contenus dans la préparation est supérieure à 60%, indiquer le comportement pyrolytique de la substance active dans des conditions contrôlées (y compris, le cas échéant, l'apport d'oxygène et le temps de séjour fixé) à 800 °C et la teneur en dibenzo-p-dioxines polyhalogénatées et en dibenzo-furanes des produits de pyrolyse.

Le demandeur est tenu de fournir des instructions détaillées relatives à la sécurité de l'élimination.

4.6.3. Autres

Décrire de manière exhaustive les autres méthodes d'élimination du produit phytopharmaceutique, emballages et matériaux contaminés, si elles sont proposées. Fournir des informations concernant ces méthodes en vue d'établir leur efficacité et sécurité.

5. METHODES D'ANALYSE

Introduction

Les dispositions du présent point s'appliquent exclusivement aux méthodes d'analyse requises pour le contrôle et le suivi postérieurs à l'autorisation.

Pour les méthodes d'analyse utilisées pour la production des données requises par la présente directive ou d'autres fins, le demandeur est tenu de fournir une justification de la méthode utilisée; si nécessaire, des directives spécifiques seront mises au point pour de telles méthodes sur la base des mêmes normes que celles requises pour les méthodes de contrôle et de suivi postérieurs à l'autorisation.

La description des méthodes d'analyse doit être fournie et contenir toutes les données utiles concernant l'équipement, les matériels et les conditions d'application.

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

Les définitions suivantes s'appliquent aux fins du présent chapitre.

Impuretés:	tout composant autre que la substance pure, dans la substance active technique (y compris les isomères non actifs) provenant du processus de fabrication ou de la dégradation survenue durant le stockage.
Impuretés caractéristiques:	impuretés posant des problèmes d'ordre toxicologique et/ou écotoxicologique ou environnemental.
Métabolite:	métabolites y compris les produits résultant de la dégradation ou de la réaction de la substance active.
Métabolites caractéristiques:	métabolites posant des problèmes d'ordre toxicologique et/ou écotoxicologique ou environnemental.

A la demande, les échantillons suivants doivent être fournis:

- i) des échantillons de la préparation;
- ii) un étalon pour l'analyse de la substance active pure;
- iii) un étalon de la substance active technique;
- iv) un étalon pour l'analyse des métabolites caractéristiques et/ou des autres composants compris dans la définition du résidu;
- v) si disponibles, des échantillons des substances de référence des impuretés importantes

Définitions: voir annexe III points 4.1. et 4.2.

5.1. Méthodes d'analyse de la préparation

5.1.1. Il y a lieu de présenter et de décrire dans leur intégralité des méthodes qui permettent de doser la substance active présente dans la préparation. Lorsqu'une préparation contient plus d'une substance active, il y a lieu de présenter une méthode capable de doser chacune d'elles en présence des autres. Lorsqu'aucune méthode combinée n'est proposée, il y a lieu d'en fournir la justification technique. L'applicabilité des méthodes actuelles de la CIMAP doit être signalée.

5.1.2. Il convient également de présenter des méthodes qui permettent de doser dans la préparation les impuretés caractéristiques, si la composition de la préparation est telle que, sur la base d'une considération théorique, ces impuretés peuvent provenir du processus de fabrication ou de la dégradation survenue durant le stockage.

Le cas échéant, les méthodes de détermination des formulants de la préparation ou de leurs constituants doivent aussi être présentées.

5.1.3. Spécificité, linéarité, exactitude et répétabilité

5.1.3.1. La spécificité des méthodes présentées doit être démontrée et mentionnée. Il y a lieu, en outre, de déterminer l'ampleur de l'interférence des autres substances présentes dans la préparation.

Les interférences d'autres composantes peuvent être considérées comme des erreurs systématiques dans l'évaluation de l'exactitude des méthodes proposées; néanmoins une explication doit être donnée pour toute interférence contribuant pour plus de 3% de la quantité totale dosée.

5.1.3.2. La linéarité des méthodes proposées dans une plage appropriée doit être déterminée et mentionnée. La plage d'étalonnage doit dépasser (d'au moins 20%) la teneur nominale la plus élevée et la plus basse de la substance recherchée dans les solutions de la préparation. Pour l'étalonnage, on doit effectuer une double mesure d'au moins trois concentrations différentes ou une mesure simple de cinq concentrations. Les procès-verbaux doivent contenir l'équation de la courbe d'étalonnage et le coefficient de corrélation ainsi que des documents, relatifs à l'analyse, représentatifs et dûment étiquetés, par exemple des chromatogrammes.

5.1.3.3. Le critère d'exactitude n'est normalement applicable qu'aux méthodes de dosage de la substance active pure et des impuretés caractéristiques présentes dans la préparation.

5.1.3.4. Au moins cinq dosages sont normalement requis pour la répétabilité. L'écart type relatif (% ETR) doit être mentionné. Les valeurs aberrantes observées par une méthode appropriée (le test de Dixon ou de Grubbs, par exemple) peuvent être négligées, mais leur écart doit toujours être signalé et leur apparition doit faire l'objet d'une tentative d'explication.

5.2. Méthodes d'analyse pour le dosage des résidus

Il y a lieu de présenter des méthodes d'analyse pour le dosage des résidus, sauf s'il est établi que les méthodes déjà proposées selon les exigences de l'annexe III point 4.2. sont applicables.

Les mêmes dispositions que celles visées à l'annexe III point 4.2. sont applicables

6. Données relatives à l'efficacité

Généralités

Les données fournies doivent être suffisantes pour permettre une évaluation du produit phytopharmaceutique. Il doit être possible en particulier d'évaluer la nature et l'ampleur des avantages que procure l'utilisation de la préparation, par comparaison à des produits de référence et à des seuils d'infestation appropriés s'il en existe, et de définir ses conditions d'emploi.

Le nombre d'essais à effectuer et à relater dépend principalement de facteurs tels que l'étendue des connaissances relatives aux propriétés de la ou des substances actives que le produit contient ainsi que du nombre de situations rencontrées, y compris la variabilité des conditions phytosanitaires, les écarts climatiques, les diverses pratiques agricoles, l'uniformité des cultures, le mode d'application, le type d'organisme nuisible et le type de produit phytopharmaceutique.

Un nombre suffisant de données doit être produit et présenté en vue de confirmer que les modèles établis sont applicables dans les régions et pour la gamme de situations susceptibles de se présenter dans lesdites régions, pour lesquelles l'utilisation du produit doit être recommandée. Si un demandeur affirme que des essais dans une ou plusieurs des régions d'utilisation proposées sont superflus parce que la situation y est comparable avec celle d'autres régions où des essais ont été effectués, il doit étayer son affirmation de comparabilité à l'aide de preuves documentaires.

Pour évaluer d'éventuelles variations saisonnières, des données suffisantes doivent être produites et présentées en vue de confirmer l'efficacité des produits phytopharmaceutiques dans chaque région agronomique et climatique et pour chaque combinaison déterminée culture (ou production)/ organismes nuisibles. Normalement, un compte rendu doit être effectué pour au moins deux campagnes d'essais relatifs à l'efficacité ou, s'il y a lieu, à la phytotoxicité.

Si, de l'avis du demandeur, les essais de la première campagne confirment bien la valeur des affirmations faites sur la base d'une extrapolation des résultats obtenus avec d'autres cultures, produits ou dans d'autres situations ou encore à partir d'autres essais effectués avec des préparations très voisines, il y a lieu de produire une justification, acceptable pour l'autorité compétente, de l'inutilité d'une seconde campagne. A l'inverse, si, en raison des conditions climatiques ou phytosanitaires ou pour d'autres raisons, les données obtenues dans une campagne déterminée sont d'une valeur limitée pour l'évaluation de l'efficacité, des essais au cours d'une ou plusieurs autres campagnes doivent être réalisés et relatés.

6.1. Essais préliminaires

Des rapports, sous forme sommaire, concernant des essais préliminaires, y compris des études d'utilisation en serre ou en plein champ pour apprécier l'activité biologique et déterminer le dosage, du produit phytopharmaceutique et de la ou des substances actives qu'il contient, doivent être présentés lorsque l'autorité compétente en fait la demande. Ces rapports donnent une information complémentaire à l'autorité compétente lorsqu'elle évalue le produit phytopharmaceutique. Si cette information n'est pas produite, il y a lieu de présenter une justification acceptable pour l'autorité compétente.

6.2. Essais d'efficacité

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation du niveau, de la durée et de l'uniformité du contrôle ou de la protection ou des autres effets attendus du produit phytopharmaceutique par comparaison avec des produits de référence appropriés s'il en existe.

Conditions d'essai

Un essai comprend normalement trois paramètres : le produit à tester, le produit de référence et un témoin non traité.

L'action du produit phytopharmaceutique doit être examinée par rapport à des produits de référence appropriés s'il en existe. Un produit de référence approprié se définit comme un produit phytopharmaceutique autorisé, qui s'est révélé suffisamment efficace dans la pratique et dans des conditions agronomiques, phytosanitaires et environnementales (y compris climatiques) existantes dans la région d'utilisation prévue. En général, le type de formulation, les effets sur les organismes nuisibles, le spectre d'action et le mode d'application devraient être voisins de ceux du produit phytopharmaceutique testé.

Les produits phytopharmaceutiques doivent être testés dans des conditions où il a été démontré que l'organisme nuisible cible a été présent à un niveau qui produit ou est réputée produire des effets néfastes (rendement, qualité, résultat d'exploitation) sur une culture ou une superficie non protégée ou sur des végétaux ou produits végétaux qui n'ont pas été traités ou que l'organisme nuisible est présent à un niveau tel qu'une évaluation du produit phytopharmaceutique peut être effectuée.

Les essais visant à fournir des données sur des produits phytopharmaceutiques destinés à la lutte contre les organismes nuisibles doivent démontrer leur degré d'efficacité sur les espèces d'organismes nuisibles en cause ou sur des espèces représentatives des groupes d'organismes nuisibles pour lesquels la demande est présentée. Les essais doivent porter sur les différents stades de croissance ou, s'il y a lieu, sur le cycle de vie des espèces nuisibles, ainsi que sur les diverses souches ou races si celles-ci sont susceptibles de présenter des degrés de sensibilité différents.

De même, les essais visant à fournir des données sur les produits phytopharmaceutiques qui sont des régulateurs de croissance doivent démontrer leur degré d'efficacité sur l'espèce à traiter et inclure une étude sur les différentes réactions d'un échantillon représentatif de la gamme des variétés cultivées pour le traitement desquelles le produit est proposé.

En vue de déterminer la réaction aux différentes doses, il est nécessaire de procéder à des essais à des doses inférieures à la dose recommandée en vue de déterminer si la dose recommandée est la dose minimale nécessaire pour obtenir l'effet voulu.

La durée des effets du traitement doit être étudiée en rapport avec la lutte contre l'organisme cible ou l'effet sur les végétaux ou produits végétaux traités, selon le cas. Lorsque plus d'une application est recommandée, il y a lieu de relater les essais établissant la durée des effets d'une application, le nombre d'applications nécessaires et les intervalles souhaités entre applications.

Des preuves doivent être fournies en vue de démontrer que la dose, l'époque et le mode d'application recommandés donnent des résultats adéquats en matière de lutte ou de protection ou qu'ils produisent l'effet voulu dans toutes les situations et utilisations pratiques probables.

Sauf si des indices précis donnent à penser que l'action du produit phytopharmaceutique ne sera probablement pas réduite de manière significative par des facteurs liés à l'environnement, tels que la température ou les précipitations, une enquête sur les effets de tels facteurs sur l'action du produit doit être effectuée et relatée, en particulier s'il est notoire que l'action de produits chimiques voisins s'en trouve réduite.

Lorsque les mentions figurant sur l'étiquette comprennent des recommandations relatives à l'emploi du produit phytopharmaceutique avec un ou plusieurs autres produits phytopharmaceutiques ou adjuvants, des informations doivent être données quant au résultat escompté du mélange.

Ligne directrice pour les essais

Les essais doivent être conçus en vue d'étudier certains points particuliers, de limiter autant que possible les effets d'une variation aléatoire entre les différentes parties d'un même site et de permettre une analyse statistique des résultats. La conception, l'analyse et le rapport des essais doivent être conformes aux lignes directrices 152 et 181 de l'Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes (OEPP). Le rapport doit comporter une évaluation critique et détaillée des données.

Les essais doivent être effectués conformément aux lignes directrices OEPP spécifiques, si elles existent, ou lorsqu'un Etat membre l'exige et que l'essai est réalisé sur le territoire de cet Etat membre, conformément à des lignes directrices répondant au moins aux exigences de la ligne directrice OEPP correspondante.

Les résultats dont l'analyse statistique est pertinente doivent faire l'objet d'une telle analyse ; cela peut nécessiter une adaptation de la ligne directrice.

6.3. *Informations sur l'apparition ou le développement éventuel d'une résistance*

Les données de laboratoire et, si elles existent, les informations recueillies sur le terrain en ce qui concerne l'apparition et le développement d'une résistance ou d'une résistance croisée, dans des populations d'organismes nuisibles, à la ou aux substances actives ou à des substances actives connexes doivent être fournies. Même si ces informations ne concernent pas directement les utilisations pour lesquelles l'autorisation est demandée ou doit être renouvelée (différentes espèces d'organismes nuisibles ou différentes cultures), elles doivent être fournies si elles sont disponibles parce qu'elles peuvent donner une indication de la probabilité du développement d'une résistance dans la population cible.

S'il existe des éléments de preuve ou des informations suggérant que, dans des conditions d'utilisation commerciale, le développement d'une résistance est probable, des preuves doivent être recueillies et présentées en ce qui concerne la sensibilité de la population de l'organisme nuisible en cause au produit phytopharmaceutique. Il y a lieu de fournir en pareil cas une stratégie de gestion destinée à réduire au strict minimum le développement d'une résistance ou d'une résistance croisée dans la population cible.

6.4. *Incidences du traitement sur le rendement et/ou la qualité des végétaux ou produits végétaux*

6.4.1. Incidences sur la qualité des végétaux ou produits végétaux

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'apparition possible d'un changement du goût ou de l'odeur, ou d'autres aspects qualitatifs de végétaux ou produits végétaux après traitement à l'aide du produit phytopharmaceutique.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La possibilité d'apparition d'un changement du goût ou de l'odeur dans les produits végétaux alimentaires doit être recherchée et relatée lorsque :

- la nature du produit ou son utilisation est telle qu'un risque d'un changement du goût ou de l'odeur est à prévoir, ou
- d'autres produits à base de la même substance active ou d'une substance très similaire se sont révélés susceptibles de produire un changement du goût ou de l'odeur.

Les effets des produits phytopharmaceutiques sur d'autres aspects qualitatifs des végétaux ou produits végétaux traités doivent être déterminés et relatés lorsque :

- la nature du produit phytopharmaceutique ou son utilisation pourrait avoir une incidence néfaste sur d'autres aspects qualitatifs (par exemple en cas d'utilisation de régulateurs de croissance peu avant la récolte), ou
- d'autres produits fabriqués à partir de la même substance active ou d'une substance très similaire se sont révélés avoir une influence néfaste sur la qualité.

Il convient de réaliser les essais en premier lieu sur les principales cultures auxquelles le produit phytopharmaceutique est destiné, en doublant la dose normale d'utilisation et en recourant si possible aux méthodes de traitement les plus courantes. Si des effets sont observés, il est nécessaire d'effectuer les essais à la dose normale d'application.

L'étendue des recherches nécessaires sur d'autres cultures dépendra de leur degré de similitude avec les cultures principales déjà testées, de la quantité et de la qualité des données disponibles sur ces cultures principales ainsi que du degré de similitude entre les modes d'utilisation du produit phytopharmaceutique, et, s'il y a lieu, entre les méthodes de traitement des cultures. Il suffit généralement d'effectuer l'essai avec la principale formulation à autoriser.

6.4.2. Incidences sur les processus de transformation

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'apparition éventuelle d'effets néfastes, après traitement au moyen du produit phytopharmaceutique, sur les processus de transformation ou sur la qualité des produits issus de la transformation.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Lorsque les végétaux ou produits végétaux traités sont normalement destinés à être utilisés dans un processus de transformation tel que la vinification, la fabrication de la bière ou la panification et en présence de résidus de récolte significatifs, l'éventualité de l'apparition d'effets néfastes doit être examinée et relatée lorsque :

- certains indices tendent à prouver que l'utilisation du produit phytopharmaceutique pourrait avoir une influence sur les procédés appliqués (par exemple en cas d'utilisation de régulateurs de croissance ou de fongicides peu de temps avant la récolte), ou
- d'autres produits fabriqués à partir de la même substance active ou d'une substance très similaire se sont révélés avoir une influence néfaste sur ces processus ou sur les produits issus de la transformation.

Il suffit généralement d'effectuer l'essai avec la principale formulation à autoriser.

6.4.3. Effets sur le rendement des végétaux ou produits végétaux traités

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'action du produit phytopharmaceutique et de l'apparition possible d'une baisse de rendement ou d'une perte au stockage des végétaux ou produits végétaux traités.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

L'incidence des produits phytopharmaceutiques sur le rendement ou les composantes du rendement des végétaux ou produits végétaux traités doit être déterminée le cas échéant. Si les végétaux ou produits végétaux traités sont appelés à être stockés, l'effet sur le rendement après stockage, y compris les données sur la durée de stockage, doit être déterminé le cas échéant.

Cette information est normalement fournie par les essais requis en vertu des dispositions du point 6.2.

6.5. *Phytotoxicité pour les végétaux cibles (y compris différents cultivars) ou les produits végétaux cibles*

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'action du produit phytopharmaceutique et d'une éventuelle phytotoxicité après traitement à l'aide du produit phytopharmaceutique.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Pour les herbicides et autres produits phytopharmaceutiques donnant lieu à l'apparition d'effets néfastes, quoique temporaires, pendant les essais effectués conformément au point 6.2, les marges de sélectivité sur des cultures cibles doivent être établies par l'application d'une dose double de la dose recommandée. Si de graves effets de phytotoxicité apparaissent, l'essai doit aussi être effectué avec une dose intermédiaire.

Si des effets néfastes se produisent, mais qu'ils soient considérés comme négligeables au regard des avantages que procure l'utilisation du produit ou comme passagers, la validité de cette affirmation doit être démontrée. Il peut y avoir lieu de produire des mesures de rendement.

L'innocuité d'un produit phytopharmaceutique à l'égard des principaux cultivars des principales cultures pour lesquelles il est recommandé doit être démontrée; cela concerne notamment les effets du stade de croissance, la vigueur ainsi que d'autres facteurs susceptibles d'influencer la sensibilité à l'endommagement.

L'étendue des recherches nécessaires sur d'autres cultures dépendra de leur degré de similitude avec les cultures principales déjà testées, de la quantité et de la qualité des données disponibles sur ces cultures principales et, s'il y a lieu, du degré de similitude entre les modes d'utilisation du produit phytopharmaceutique. Il suffit généralement d'effectuer l'essai avec la principale formulation à autoriser.

Si les indications figurant sur l'étiquette comportent des recommandations relatives à l'utilisation du produit phytopharmaceutique avec un ou plusieurs produits phytopharmaceutiques ou adjuvants, les dispositions des paragraphes ci-dessus s'appliquent au mélange.

Ligne directrice pour l'essai

Les observations concernant la phytotoxicité doivent être faites dans les essais prévus au point 6.2.

Si des effets de phytotoxicité sont observés, ils doivent être déterminés avec précision et faire l'objet d'un rapport conformément à la ligne directrice OEPP 135 ou, lorsqu'un Etat membre l'exige et que l'essai est réalisé sur le territoire de cet Etat, conformément à des lignes directrices répondant au moins aux exigences de cette ligne directrice.

Les résultats dont l'analyse statistique est pertinente doivent faire l'objet d'une telle analyse; cela peut nécessiter une adaptation de la ligne directrice.

6.6. **Observations concernant les effets secondaires indésirables ou non recherchés. Par exemple sur des organismes utiles ou d'autres organismes non ciblés, sur les cultures suivantes, sur d'autres végétaux ou parties de végétaux traités et utilisés à des fins de multiplication (par exemple semences, boutures, stolons)**

6.6.1. Incidence sur les cultures suivantes

But de l'information requise

Des données suffisantes doivent être fournies pour permettre une évaluation des éventuels effets néfastes d'un traitement à l'aide d'un produit phytopharmaceutique sur les cultures successives.

Situations dans lesquelles l'information est requise

Si les données obtenues conformément à la section 9 point 9.1. indiquent que des quantités significatives de résidus de la substance active, de ses métabolites ou produits de dégradation, ayant ou pouvant avoir une activité biologique sur les cultures suivantes, subsistent dans le sol ou dans les substances végétales telles que la paille ou la matière organique jusqu'au stade du semis ou de la plantation d'éventuelles cultures suivantes, des observations doivent être faites quant aux effets de ces produits sur la gamme normale des cultures suivantes.

6.6.2. Incidence sur d'autres végétaux, y compris les cultures limitrophes

But de l'information requise

Des données suffisantes doivent être fournies pour permettre une évaluation des éventuels effets néfastes d'un traitement à l'aide du produit phytopharmaceutique sur d'autres végétaux, et notamment sur les cultures limitrophes.

Situations dans lesquelles l'information est requise

Des observations doivent être présentées en ce qui concerne les effets néfastes sur d'autres végétaux, et notamment sur la gamme normale des cultures limitrophes, lorsqu'il y a lieu de considérer que le produit phytopharmaceutique peut toucher ces végétaux par déplacement de vapeurs.

6.6.3. Incidence sur les végétaux ou produits végétaux traités à utiliser à des fins de multiplication

But de l'information requise

Des données suffisantes doivent être fournies pour permettre une évaluation des éventuels effets néfastes d'un traitement à l'aide du produit phytopharmaceutique sur les végétaux ou produits végétaux à utiliser à des fins de multiplication.

Situations dans lesquelles l'information est requise

Des observations doivent être présentées en ce qui concerne l'incidence des produits phytopharmaceutiques sur les parties de végétaux utilisées à des fins de multiplication, sauf si les utilisations proposées excluent les cultures destinées à la production de semences, de boutures ou de stolons destinés à la plantation:

- i) Pour les semences: viabilité, germination et vigueur
- ii) Boutures: enracinement et taux de reprise
- iii) Stolons: implantation
- iv) Tubercules: germination et croissance normale

Ligne directrice pour l'essai

Les essais de semences s'effectuent selon les méthodes AIES 1) ;

6.6.4. Incidence sur des organismes utiles et autres organismes non ciblés

Tout effet, positif ou négatif, sur l'incidence d'autres organismes nuisibles, observé dans le cadre d'essais effectués conformément aux conditions de la présente section doit être relaté. Toute incidence observée sur l'environnement, et notamment l'incidence sur la faune et/ou les organismes utiles, doit également être relatée.

6.7. **Résumé et évaluation des données fournies au titre des points 6.1 à 6.6**

Un résumé de toutes les données et informations fournies au titre des points 6.1. à 6.6. doit être fourni conjointement avec une évaluation détaillée et critique des données, axée sur les avantages offerts par le produit phytopharmaceutique, sur ses effets néfastes avérés ou probables ainsi que sur les mesures nécessaires pour les prévenir ou les réduire au strict minimum.

7. **ETUDES DE TOXICITÉ**

Introduction

Pour une bonne évaluation de la toxicité des préparations, des informations suffisantes sur la toxicité aiguë, l'irritation et la sensibilisation causées par la substance active doivent être disponibles. Si possible, des informations

supplémentaires sur le mode d'action toxique, le profil toxicologique et tout autre aspect toxicologique connu de la substance active doivent être présentées.

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

7.1. Toxicité aiguë

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

- la toxicité du produit phytopharmaceutique,
- la toxicité du produit phytopharmaceutique par rapport à la substance active,
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques de l'effet avec des détails complets sur les modifications comportementales et les résultats macropathologiques éventuels d'un examen post mortem,
- si possible, le mécanisme d'action toxique et
- le danger relatif lié aux diverses voies d'exposition.

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

7.1.1. Orale

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

7.1.2. Dermale

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

7.1.3. Inhalatoire

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

L'essai doit être effectué lorsque le produit phytopharmaceutique:

- est un gaz, notamment liquéfié,
- est une préparation fumigène ou un fumigant,
- est utilisé à l'aide d'un équipement de nébulisation,
- est une préparation produisant de la vapeur,
- est un aérosol,
- est une poudre contenant une proportion significative de particules d'un diamètre $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ sur la base du poids),
- est appliqué par aéronef dans le cas où l'exposition par inhalation est pertinente,
- lorsque le produit phytopharmaceutique contient une substance active dont la pression de vapeur $> 1 \times 10^{-2}$ Pa et doit être utilisé dans des espaces clos tels que des magasins ou des serres,
- doit être appliqué selon un procédé produisant une proportion significative de particules ou gouttelettes d'un diamètre $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ sur la base du poids).

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/691/CEE, méthode B2.

7.1.4. Irritation de la peau

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

7.1.5. Irritation des yeux

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

Ligne directrice pour l'essai

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

7.1.6. Sensibilisation de la peau

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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

Ligne directrice pour les tests

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

7.1.7. Etudes complémentaires pour des combinaisons de produits phytopharmaceutiques

But de l'essai

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

7.2. Données relatives à l'exposition

7.2.1. Exposition de l'opérateur

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

7.2.1.1. Estimation de l'exposition de l'opérateur

But de l'estimation

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

Situations dans lesquelles l'estimation est requise

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

Conditions d'estimation

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

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

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

7.2.1.2. Mesure de l'exposition de l'opérateur

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

- le(s) niveau(x) acceptable(s) d'exposition de l'opérateur (NAEO) fixé(s) en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I peut (peuvent) être dépassé(s) et/ou
- les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des produits phytopharmaceutiques conformément à la directive 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE du Conseil, du 28 juin 1990, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes au travail peuvent être dépassées.

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

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

Conditions d'essai

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

7.2.2. Exposition des personnes présentes

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

But de l'estimation

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

Situations dans lesquelles l'estimation est requise

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

Conditions d'estimation

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

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

7.2.3. Exposition des travailleurs

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

7.2.3.1. Estimation de l'exposition des travailleurs

But de l'estimation

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

Situations dans lesquelles l'estimation est requise

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

Conditions d'estimation

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

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

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

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

7.2.3.2. Mesure de l'exposition des travailleurs

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Les données relatives à l'exposition réelle par la (les) voie(s) d'exposition principale(s) doivent être relatées lorsque l'évaluation du risque indique qu'une valeur limite concernant la santé est dépassée. Cela est, par exemple, le cas lorsque les résultats de l'estimation de l'exposition des travailleurs visée au point 7.2.3.1. indiquent que:

- le niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) fixé en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I peut être dépassé et/ou
- les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des produits phytopharmaceutiques conformément à la directive 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail peuvent être dépassées.

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

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

Conditions d'essai

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

7.3. Absorption cutanée

But de l'essai

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

Situations dans lesquelles l'essai est requis

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

- le(s) niveau(x) acceptable(s) d'exposition de l'opération (NAEO) fixé(s) en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I peut (peuvent) être dépassé(s) et/ou
- les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des produits phytopharmaceutiques conformément à la directive 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail peuvent être dépassées.

Conditions d'essai

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

Ligne directrice pour l'essai

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

7.4. Données toxicologiques disponibles concernant des substances non actives

Si elle est disponible, présenter une copie de la notification et de la fiche de données relatives à la sécurité dans le cadre de la directive 67/548/CEE et de la directive 91/155/CEE de la Commission du 5 mars 1991, définissant et fixant, en application de l'article 10 de la directive 88/3791/CEE du Conseil, les modalités du système d'information spécifique relatif aux préparations dangereuses pour chacun des autres composants. Toute autre information disponible devrait être présentée.

8. RESIDUS DANS OU SUR LES PRODUITS TRAITES, LES DENREES ALIMENTAIRES ET LES ALIMENTS POUR ANIMAUX

Introduction

Les dispositions de l'introduction du point 6 de l'annexe III sont applicables.

8.1. *Métabolisme, distribution et expression du résidu des les végétaux et les animaux d'élevage*

But des essais

Les objectifs des présentes études sont les suivants:

- donner une estimation des résidus finaux totaux se totaux dans la fraction pertinente des produits de la récolte qui ont été traités selon le programme prévu,
- quantifier le taux de dégradation et d'excrétion des résidus taux dans certains produits animaux (lait ou oeufs) et excréments animales,
- identifier les principaux composants des résidus finaux totaux présents dans les produits de la récolte et dans les produits animaux comestibles,
- indiquer la distribution des résidus entre les fractions pertinentes des produits à la récolte et entre les produits animaux comestibles pertinents,
- quantifier les principaux composants du résidu et démontrer l'efficacité des méthodes d'extraction de ces composants,
- fournir des données sur lesquelles on peut fonder une décision relative à la nécessité d'effectuer des études sur l'alimentation du bétail conformément au point 8.3,
- décider de la définition et de l'expression d'un résidu.

Situations dans lesquelles les essais son requis

Des essais complémentaires sur le métabolisme ne doivent être effectués que s'il n'est pas possible de procéder à une extrapolation à partir des données obtenues au sujet de la substance active conformément aux conditions de l'annexe III points 6.1 et 6.2. Cela peut être le cas pour des produits, végétaux ou des animaux d'élevage pour lesquels des données n'ont pas été proposées dans le cadre de l'insertion de la substance active à l'annexe I ou n'aient pas requises pour modifier les conditions de son insertion l'annexe I ou dans le cas où l'on pourrait escompter un métabolisme différent.

Conditions des essais

Les mêmes dispositions que celles prévues à l'annexe III points 6.1 et 6.2 sont applicables.

8.2. *Essais relatifs aux résidus*

But des essais

Les objectifs des présentés études sont les suivants:

- quantifier les concentrations de résidus maximales probables dans les cultures traitées au moment de leur récolte ou de la sortie du stock conformément aux bonnes pratiques agricoles proposées et
- déterminer, le cas échéant, le rythme de diminution des dépôts du produit phytopharmaceutique.

Situations dans lesquels les essais sont requis

Des essais complémentaires de détermination des résidus ne doivent être effectués que s'il n'est pas possible de procéder à une extrapolation à partir des données obtenues au sujet de la substance active conformément aux conditions de l'annexe III point 6.3. Cela peut être le cas pour des formules spéciales, pour des méthodes spéciales d'application u pour des produits végétaux pour lesquels des données n'avaient pas été présentées dans le cadre de l'insertion de la substance active à l'annexe I ou n'étaient pas requises pour modifier les conditions de son insertion a l'annexe I.

Conditions des essais

Les mêmes dispositions que celles prévues à l'annexe III point 6.3 sont applicables.

8.3. *Etudes sur l'alimentation des animaux*

But des essais

L'objectif de ces études est de déterminer le taux de résidus contenus dans les produits animaux et provenant des résidus contenus dans les aliments pour animaux ou cultures fourragères.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Des études complémentaires relatives à l'alimentation des animaux en vue d'évaluer les limites maximales de résidus dans les produits animaux ne sont nécessaires que s'il n'est pas possible de procéder à une extrapolation à partir des données obtenues sur la substance active conformément aux dispositions de l'annexe III point 6.4. Tel peut être le cas lorsque des cultures fourragères supplémentaires doivent être autorisées, entraînant une ingestion supplémentaire de résidus par le bétail pour lesquels des données n'avaient pas été présentées en vue de l'insertion de la substance active à l'annexe I ou n'étaient pas nécessaires pour modifier les conditions de son insertion à l'annexe I.

Conditions des essais

Les mêmes conditions que celles prévues à l'annexe III point 6.4 sont applicables.

8.4. Effets de la transformation industrielle et/ou des préparations domestiques

But des essais

Les principaux objectifs des présentes études sont les suivants:

- déterminer si la présence de résidus dans les produits crus entraîne ou non la formation de produits de dégradation ou de réaction pendant la transformation, ce qui peut nécessiter une évolution séparée du risque,
- déterminer la distribution quantitative des résidus dans les divers produits intermédiaires et finis et estimer les facteurs de transfert,
- permettre une estimation plus réaliste de l'ingestion de résidus par la ration alimentaire ou fourragère.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Des études supplémentaires ne doivent être effectuées que s'il n'est pas possible de procéder à une extrapolation à partir des données obtenues pour la substance active conformément aux dispositions de l'annexe III point 6.6. Tel que peut être le cas pour des produits végétaux pour lesquels des données n'avaient pas été présentées dans le cadre de l'insertion de la substance active à l'annexe I ou n'étaient pas nécessaires pour modifier les conditions de son insertion à l'annexe I.

Conditions des essais

Les mêmes conditions que celles prévues à l'annexe III point 6.5 sont applicables.

8.5. Résidus contenus dans les cultures suivantes

But de l'essai

L'objectif des présentes études est de permettre une évaluation des résidus pouvant être contenus dans les cultures suivantes.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Des études complémentaires ne sont requises que s'il est impossible de procéder à une extrapolation à partir des données obtenues pour la substance active conformément aux dispositions de l'annexe III point 6.6. Tel que peut être le cas pour des formules spéciales, pour méthodes spéciales d'application ou pour des produits végétaux au sujet desquels des données n'avaient pas été présentées dans le cadre de l'insertion de la substance active à l'annexe I ou n'étaient pas nécessaires pour modifier les conditions de son insertion à l'annexe I.

Conditions des essais

Les mêmes conditions que celles prévues à l'annexe III point 6.6 sont applicables.

8.6. Limites maximales de résidus proposées et définition d'un résidu

Les limites maximales de résidus proposées doivent être totalement justifiées et comprendre, le cas échéant des données complètes relatives à l'analyse statistique appliquée.

Si les études sur le métabolisme présentées conformément aux dispositions du point 8.1 indiquent que la définition d'un résidu devrait être modifiée compte tenu de la définition actuelle d'un résidu et de l'évaluation nécessaire définies à l'annexe III point 6.7, une réévaluation de la substance active peut être nécessaire.

8.7. Propositions relatives aux délais d'attente avant récolte pour les utilisations envisagées ou aux délais de rétention ou de stockage en cas d'utilisations postérieures à la récolte

Les propositions doivent être entièrement justifiées.

8.8. Estimation de l'exposition potentielle ou réelle imputable au régime alimentaire ou à d'autres causes

Il convient d'établir de manière réaliste la prévision de l'ingestion par le régime alimentaire ou fourrager, ce qui peut se faire de manière progressive et aboutir à une prévision de plus en plus réaliste de l'ingestion. S'il s'agit de facteurs importants, d'autres sources d'exposition, telles que les résidus provenant de l'utilisation de médicaments, notamment vétérinaires, doivent être prises en compte.

8.9. Résumé et évaluation du comportement des résidus

Un résumé et une évaluation de toutes les données exposées dans la présente section doivent être effectués conformément aux lignes directrices établies par les autorités compétentes des Etats membres au sujet du format de tels résumés et évaluations. Le document doit comprendre une estimation détaillée et critique de ces données dans le contexte des lignes directrices et critères importants pour l'évaluation et la prise de décision, une importance particulière étant accordée aux risques éventuels ou réels pour l'homme et les animaux et à l'importance, la qualité et la fiabilité de la base de données. Si des données relatives au métabolisme ont été présentées, l'importance toxicologique de tout métabolite trouvé chez les animaux autres que les mammifères doit être examinée.

Un diagramme schématique doit être établi pour la voie métabolique dans les végétaux et animaux avec une brève explication de la distribution et des modifications chimiques en cause, si des données relatives au métabolisme ont été présentées.

9. DEVENIR ET COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

Introduction

i) Les informations fournies, jointes à celles prévues à l'annexe III concernant la substance active, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation du devenir et du comportement du produit phytopharmaceutique dans l'environnement ainsi que des espèces non cibles susceptibles d'être menacées à la suite de l'exposition à ce produit.

ii) Les informations fournies relatives au produit phytopharmaceutique, jointes à d'autres informations pertinentes, et les informations fournies relatives à la substance active devront notamment être suffisantes pour:

- fixer les symboles de danger, les indications relatives au danger et les phrases types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'environnement à faire figurer sur l'emballage (conteneurs),
- prévoir la dispersion, le devenir et le comportement dans l'environnement ainsi que les durées correspondantes,
- identifier les espèces et populations non cibles menacées à la suite d'une exposition potentielle et
- identifier les mesures nécessaires pour minimiser la contamination de l'environnement et l'impact sur les espèces non cibles.

iii) En cas d'utilisation de substances expérimentales radiomarquées, les dispositions de l'annexe III section 7 « Introduction » point iv) sont applicables.

iv) Le cas échéant, les essais doivent être conçus et les données analysées en utilisant les méthodes statistiques adéquates. Les analyses statistiques doivent être rapportées de manière exhaustive (par exemple, toutes les estimations ponctuelles doivent être rapportées avec les intervalles de confiance, les valeurs de probabilité exactes doivent être fournies plutôt que la mention « significatif/non significatif »).

v) Concentrations prévisibles dans l'environnement dans le sol (CPE_s), dans l'eau (CPE_{esu} et CPE_{eso}) et dans l'air (CPE_a) Des estimations justifiées doivent être faites des concentrations prévisibles de la substance active et des métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence dans le sol, les eaux souterraines, les eaux de surface et l'air, à la suite d'une utilisation actuelle ou proposée. De plus, une estimation correspondant au cas réaliste le plus défavorable doit être effectuée. Pour l'estimation de ces concentrations, les définitions suivantes sont applicables:

- Concentration prévisible dans l'environnement - Sol (CPE_s)
Le niveau de résidus dans la couche supérieure du sol auquel peuvent être exposés les organismes non cibles du sol (exposition aiguë et chronique).
- Concentration prévisible dans l'environnement - Eaux de surface (CPE_{esu})
Le niveau de résidus dans les eaux de surface auquel peuvent être exposés les organismes non cibles aquatiques (exposition aiguë et chronique).
- Concentration prévisible dans l'environnement - Eaux souterraines (CPE_{eso})
Le niveau de résidus dans les eaux souterraines.
- Concentration prévisible dans l'environnement - Air (CPE_a)
Le niveau de résidus dans l'air auquel peuvent être exposés l'homme, les animaux et d'autres organismes non cibles (exposition aiguë et chronique).

Pour l'estimation de ces concentrations, il convient de tenir compte de toutes les informations pertinentes concernant le produit phytopharmaceutique et la substance active. Une approche utile pour ces estimations est fournie par les systèmes OEPP d'évaluation des risques environnementaux. Il conviendra le cas échéant d'utiliser les paramètres prévus au présent chapitre. Quand des modèles sont utilisés pour l'estimation des concentrations prévisibles dans l'environnement, ils doivent:

- fournir la meilleure appréciation possible de tous les processus pertinents mis en jeu en tenant compte de paramètres et hypothèses réalistes,
- être dans la mesure du possible validés de manière fiable par des mesures effectuées dans des conditions pertinentes pour l'utilisation du modèle,
- correspondre aux conditions de la zone d'utilisation.

Les informations fournies doivent si nécessaire comprendre les informations visées à l'annexe III partie A point 7.

9.1. Devenir et comportement dans le sol

Le cas échéant, les mêmes dispositions concernant les informations à fournir sur le sol utilisé et sa sélection sont applicables selon les dispositions prévues à l'annexe III point 7.1.

9.1.1. Vitesse de dégradation dans le sol

9.1.1.1. Etudes de laboratoire

B u t d e s e s s a i s

Les études de dégradation dans le sol doivent fournir les meilleures estimations possibles du temps nécessaire à la dégradation de 50% et de 90% (DT 50_{lab} et DT 90_{lab}) de la substance active dans des conditions de laboratoire.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La persistance et le comportement des produits phytopharmaceutiques dans le sol doivent être étudiés, sauf quand il est possible de les extrapoler à partir des données obtenues sur la substance active et les métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale conformément aux exigences de l'annexe III section 7 point 7.1.1.2. Ces extrapolations sont par exemple impossibles pour les préparations à libération lente.

Modalités des essais

La vitesse de dégradation en conditions aérobies et/ou anaérobies dans le sol doit être rapportée. La durée normale de l'étude est de 120 jours, sauf si plus de 90% de la substance active sont dégradés avant l'expiration de cette période.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

9.1.1.2. Etudes de terrain

- Etudes de dissipation dans le sol

But des essais

Les études de dissipation dans le sol doivent fournir les meilleures estimations possibles du temps nécessaire à la dissipation de 50% et de 90% (DT 50_f et DT 90_f) de la substance active dans des conditions de terrain. Le cas échéant, des informations concernant les métabolites et les produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale doivent être rapportées.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La dissipation et le comportement des produits phytopharmaceutiques dans le sol doivent être étudiés, sauf s'il est possible de les extrapoler à partir des données obtenues sur la substance active et les produits de dégradation et de réaction et métabolites ayant une incidence toxicologique et environnementale conformément aux exigences de l'annexe III section 7 point 7.1.1.2. Cette extrapolation est par exemple impossible pour les préparations à libération lente.

Modalités et ligne directrice des essais

Mêmes dispositions qu'au titre correspondant de l'annexe III section 7 point 7.1.1.2.2.

- Etudes des résidus dans le sol

But des essais

Les études de résidus dans le sol doivent fournir des estimations des niveaux de résidus dans le sol au moment de la récolte, ou au moment des semis ou de la mise en place des cultures suivantes.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Les études de résidus dans le sol doivent être rapportées sauf s'il est possible d'extrapoler les résultats à partir des données obtenues sur la substance active et les métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence significative conformément aux exigences de l'annexe III section 7 point 7.1.1.2.2. Cette extrapolation est par exemple impossible pour les préparations à libération lente.

Modalités des essais

Mêmes dispositions qu'au titre correspondant de l'annexe III section 7 point 7.1.1.2.2.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

- Etudes d'accumulation dans le sol

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes permettant d'évaluer la possibilité d'accumulation des résidus de la substance active et des produits de réaction et de dégradation, ainsi que des métabolites ayant une incidence toxicologique et environnementale.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

Des études d'accumulation dans le sol doivent être rapportées sauf s'il est possible d'extrapoler les résultats à partir de données obtenues sur la substance active et les métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence environnementale conformément aux exigences de l'annexe III section 7 point 7.1.1.2.2. Ces extrapolations sont par exemple impossibles pour les préparations à libération lente.

Modalités des essais

Mêmes dispositions qu'au titre correspondant de l'annexe III section 7 point 7.1.1.2.2.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

9.1.2. Mobilité dans le sol

But des essais

Les essais doivent fournir des données suffisantes permettant d'évaluer le potentiel de mobilité et de lixiviation de la substance active et des métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale.

9.1.2.1. Etudes de laboratoire

Situations dans lesquelles les essais sont requis

La mobilité des produits phytopharmaceutiques dans le sol doit être étudiée, sauf s'il est possible d'extrapoler les résultats à partir de données obtenues conformément aux exigences de l'annexe III section 7 points 7.1.2. et 7.1.3.

Cette extrapolation est par exemple impossible pour les préparations à libération lente.

Ligne directrice des essais

Méthodes SETAC d'évaluation du devenir dans l'environnement et de l'écotoxicité des pesticides.

9.1.2.2. Etudes lysimétriques ou études de lixiviation sur le terrain

But des essais

L'essai doit fournir des données concernant:

- la mobilité du produit phytopharmaceutique dans le sol,
- le potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines,
- la dispersion potentielle dans les sols.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

L'avis de spécialistes sera nécessaire pour déterminer si des études de lixiviation sur le terrain ou des études lysimétriques doivent être effectuées, compte tenu des résultats des études de dégradation et de mobilité et de la CPE_s calculée. Le type d'étude à effectuer doit faire l'objet d'une discussion avec les autorités compétentes.

Ces études doivent être effectuées sauf s'il est possible d'extrapoler les résultats à partir de données obtenues sur la substance active et les métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale conformément aux exigences de l'annexe III section 7 point 7.1.3. Cette extrapolation est par exemple impossible pour les préparations à libération lente.

Modalités des essais

Mêmes dispositions qu'au titre correspondant de l'annexe III section 7 point 7.1.3.3.

9.1.3. Estimation des concentrations prévisibles dans le sol

Les estimations des CPE_s doivent correspondre à la fois à une application unique à la dose d'application la plus élevée pour laquelle une autorisation est demandée et au nombre maximal d'applications à la dose la plus élevée pour lesquels l'autorisation est demandée, pour chaque sol testé pertinent; elles sont exprimées en milligrammes de substance active et de métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence environnementale par kilogramme de sol. Les facteurs à prendre en considération lors des estimations de CPE_s concernent l'application directe et indirecte au sol, l'entraînement, le ruissellement et la lixiviation, et comprennent des processus tels que la volatilisation, l'adsorption, l'hydrolyse, la photolyse, la dégradation aérobie et anaérobie. Dans le calcul de la CPE_s, on peut utiliser d'une densité apparente des sols de 1,5 g/cm³ de poids sec, une profondeur de couche de sol de 5 cm pour les applications de surface et de 20 cm en cas d'incorporation dans le sol. En cas de présence d'une couverture végétale au moment de l'application-, on peut supposer que 50% (au minimum) de la dose appliquée atteignent la surface du sol sous réserve d'informations plus spécifiques fournies par des données expérimentales.

Il convient de fournir des estimations de la CPE_s initiales à court terme et à long terme (moyennes pondérées dans le temps):

- initiales: immédiatement après l'application,
- à court terme: 24 heures, deux jours et quatre jours après la dernière application,
- à long terme: 7, 28, 50 et 100 jours après la dernière application, selon le cas.

9.2. **Devenir et comportement dans l'eau**

9.2.1. Estimation des concentrations dans les eaux souterraines

Les voies de contamination des eaux souterraines doivent être définies en tenant compte des conditions phytosanitaires agronomiques et environnementales pertinentes (y compris climatiques).

Des estimations (calculs) appropriées de la concentration prévisible dans les eaux souterraines CEP_{eso}, de la substance active et des métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence doivent être fournies.

Les estimations de la CPE doivent correspondre au nombre maximal et aux doses les plus élevées d'application pour lesquels une autorisation est demandée.

L'avis de spécialistes est requis afin de déterminer si des essais de terrain supplémentaires pourraient fournir des informations utiles. Avant d'effectuer ces études, le demandeur doit demander l'accord des autorités compétentes en ce qui concerne le type d'étude à effectuer.

9.2.2. Impact sur les méthodes de traitement des eaux.

9.2.3. Estimation des concentrations dans les eaux de surface

Les voies de contamination des eaux de surface doivent être définies en tenant compte des conditions agronomiques, phytosanitaires et environnementales (y compris climatiques) pertinentes. Des estimations (calculs) appropriées de la concentration environnementale prévisible dans les eaux de surface CEP_{esu} de la substance active et des métabolites et produits de dégradation et de réaction ayant une incidence toxicologique et environnementale doivent être fournies.

Les estimations de la CEP doivent correspondre au nombre maximal et aux doses les plus élevées d'application pour lesquels l'autorisation est demandée et concerner les lacs, les étangs, les rivières, les canaux, les fleuves, les canaux d'irrigation ou de drainage et les drains.

Les facteurs à prendre en compte lors des estimations de la CEP_{esu} concernent l'application directe à l'eau, la dérive de pulvérisation, le ruissellement, la décharge par les drains et le dépôt atmosphérique, et comprennent des processus tels que la volatilisation, l'adsorption, l'advection, l'hydrolyse, la photolyse, la biodégradation, la sédimentation et la remise en suspension.

Des calculs initiaux à court terme et à long terme CEP_{esu} concernant les masses d'eau stagnantes et stagnantes et à écoulement lent (moyennes pondérées dans le temps) doivent être fournis:

- initiaux: immédiatement après l'application,
- à court terme: 24 heures, 2 jours et 4 jours après la dernière application,
- à long terme: 7, 14, 21, 28, et 42 jours après la dernière application selon le cas.

L'avis de spécialistes est requis afin de déterminer si des essais de terrain supplémentaires pourraient fournir des informations utiles. Avant d'effectuer ces études, le demandeur doit obtenir l'accord des autorités compétentes sur le type d'étude à effectuer.

9.3. Sort et comportement dans l'air

Instructions en cours d'élaboration.

10. ETUDES ECOTOXICOLOGIQUES

Introduction

i) Les informations fournies, jointes à celles qui concernent la (les) substance(s) active(s), doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer l'impact sur les espèces non cibles (flore et faune) du produit phytopharmaceutique, utilisé selon les instructions d'emploi indiquées. L'impact peut être dû à une exposition unique, prolongée ou répétée et peut être réversible ou irréversible.

ii) En particulier, les informations relatives au produit phytopharmaceutique et les autres données pertinentes, ainsi que les informations relatives à la substance active doivent être suffisantes pour:

- Définir les symboles des dangers, les indications du danger et les phrases relatives à la nature des risques ainsi que les conseils de prudence pour la protection de l'environnement à faire figurer sur les emballages (conteneurs),
- permettre une évaluation des risques à court aussi bien qu'à long terme pour les espèces non cibles (populations, communautés et processus, selon les cas),
- permettre de décider si des précautions particulières doivent être prises pour protéger les espèces non cibles.

iii) Il est nécessaire de faire état de tous les effets potentiellement nuisibles constatés au cours des investigations écotoxicologiques de routine et de réaliser et rapporter les études supplémentaires qui se révéleraient nécessaires pour les mécanismes en cause et évaluer la signification de ces effets.

iv) D'une façon générale, un grand nombre des données relatives à l'impact sur les espèces non cibles requises pour l'autorisation du produit phytopharmaceutique auront été soumises et évaluées aux fins de l'inclusion de(s) la substance(s) active(s) dans l'annexe I. Les informations sur le sort et le comportement dans l'environnement, établies et présentées conformément au chapitre 9 points 9.1 à 9.3 et sur les niveaux de résidus dans les végétaux fournis et présentés conformément au chapitre 8 sont essentielles pour l'évaluation de l'impact sur les espèces non cibles, car elles fournissent des informations sur la nature et l'ampleur de l'exposition potentielle ou réelle. Les estimations relatives à la PEC finale doivent être adaptées en fonction des divers groupes ou organismes en tenant compte, en particulier, de la biologie des espèces les plus sensibles.

Les études et les informations toxicologiques présentées conformément au chapitre 7 point 7.1 fournissent des données essentielles sur la toxicité pour les vertébrés.

v) S'il y a lieu, des essais seront mis au point et les données obtenues seront analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Tous les détails de l'analyse statistique sont à noter (par exemple, toutes les estimations doivent être délimitées par un intervalle de confiance, il vaut mieux indiquer des valeurs "p" exactes au lieu de préciser qu'une valeur est significative/non significative).

vi) Si une étude comporte l'utilisation de doses différentes, la relation entre dose et effet néfaste doit être notée.

vii) S'il est nécessaire de disposer des facteurs de l'exposition pour décider si une étude doit être effectuée, il y a lieu d'utiliser les données obtenues conformément aux dispositions de l'annexe IV chapitre 9.

Toutes les données utiles concernant le produit phytopharmaceutique et la substance active doivent être prises en considération pour l'évaluation de l'exposition. Les programmes d'évaluation du risque environnemental de l'OEPP 1) constituent une approche utile pour ces évaluations. Si nécessaire, on utilisera les paramètres exposés dans le présent chapitre.

Si les données disponibles indiquent que le produit phytopharmaceutique est plus toxique que la substance active, les données relatives à la toxicité du produit phytopharmaceutique doivent être utilisées pour le calcul des rapports toxicité/exposition importante.

viii) Dans le contexte de l'influence que les impuretés peuvent exercer sur le comportement écotoxicologique, il est indispensable de fournir, par chacune des études soumises, une description détaillée (spécifications) du matériel utilisé, conformément aux prescriptions du chapitre 1 point 4.

ix) Pour faciliter l'évaluation de la signification des résultats obtenus, il y a lieu d'utiliser, dans la mesure du possible, la même souche de l'espèce concernée pour les différents essais de toxicité.

10.1. Effets sur les oiseaux

Les effets que la substance peut avoir sur les oiseaux doivent être étudiés, sauf lorsque l'éventualité d'une exposition directe ou indirecte des oiseaux peut être exclue, comme, par exemple, en cas d'utilisation en espace clos ou pour le traitement des plaies et blessures.

Le rapport toxicité aiguë/exposition (TER_a) et le rapport toxicité alimentaire à court terme/exposition (TER_{st}) et le rapport toxicité alimentaire à long terme/exposition (TER_{lt}) doivent être établis, étant entendu que:

$TER_a = DL\ 50$ (mg de s.a./kg de poids corporel)/ETE (mg de s.a./kg de poids corporel)

$TER_{st} = CL\ 50$ (mg de s.a./kg d'aliment)/ETE (mg de s.a./kg d'aliment)

$TER_{lt} = CSEO$ (mg de s.a./kg d'aliment)/ETE (mg s.a./kg d'aliment)

où ETE = exposition théorique estimée.

Dans le cas des pastilles, granules ou graines traitées, il y a lieu de noter la concentration de s.a. de chaque pastille, granulé ou graine ainsi que la proportion de DL 50 pour la s.a. dans 100 particules et par gamme de particules. La taille et la forme des pastilles ou granules doivent être spécifiées.

Dans le cas des appâts, la concentration de s.a. dans l'appât (mg/kg) doit être précisée.

10.1.1. Toxicité orale aiguë

O b j e t d e l' e s s a i .

Dans la mesure du possible, l'essai devrait permettre d'établir les valeurs de DL 50, la dose seuil létale, les temps de réponse et de récupération et le NSEO et doit faire état des observations pathologiques significatives à l'autopsie.

C i r c o n s t a n c e s o ù l' e s s a i e s t r e q u i s

La toxicité orale aiguë des préparations doit être établie lorsque TER_a ou TER_{st} de la (des) substance(s) actives chez les oiseaux est compris entre 10 et 100 ou lorsque les résultats des essais sur les mammifères montrent une toxicité significativement plus élevée de la préparation par rapport à la substance active, sauf s'il est prouvé qu'une exposition des oiseaux au produit phytopharmaceutique proprement dit est improbable.

C o n d i t i o n s d e l' e s s a i

L'étude doit être effectuée sur l'espèce la plus sensible déterminée dans les études visées à l'annexe III points 8.1.1 ou 8.1.2.

10.1.2. Essais supervisés en cage ou sur le terrain

O b j e t d e l' e s s a i

L'essai doit permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer la nature et l'ampleur du risque dans les conditions pratiques d'utilisation.

C i r c o n s t a n c e s o ù l' e s s a i e s t r e q u i s

Lorsque TER_a et $TER_{st} > 100$ et lorsque d'autres études sur la substance active (par exemple, des études de reproduction) n'ont pas révélé l'existence de risques, il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres essais. Dans les autres cas, un jugement d'expert est requis pour décider s'il est nécessaire de procéder à des études plus approfondies. L'avis spécialisé tiendra compte, selon les cas, du comportement alimentaire, de la répulsivité, des aliments de remplacement, de la teneur effective en résidus de l'aliment, de la persistance du composé dans la végétation de la dégradation du produit formulé ou des denrées traitées, de la part de prédation dans la nourriture de l'acceptation de l'appât, des granules ou des graines traitées et de la possibilité d'une bioconcentration.

Lorsque TER_a et TER_{st} sont ≤ 10 ou que TER_{lt} est ≤ 5 , il est indispensable d'effectuer des essais en cage ou sur le terrain et d'en rapporter les résultats à moins qu'une évaluation finale ne soit possible sur la base d'études effectuées conformément au point 10.1.3.

C o n d i t i o n d e l' e s s a i

Avant de réaliser ces études, le demandeur doit solliciter l'agrément des autorités compétentes sur la nature et les conditions de l'étude à réaliser.

- 10.1.3. Appétence pour les oiseaux des appâts, des granules ou des semences traités
O b j e t d e l ' e s s a i
 L'essai doit permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer la possibilité qu'a le produit phytopharmaceutiques ou le produit végétal auquel celui-ci a été appliqué d'être consommé par les oiseaux.
C i r c o n s t a n c e s o ù l ' e s s a i e s t r e q u i s
 Les essais d'appétence (palatabilité) doivent être réalisés dans le cas des semences traitées, des pastilles et des appâts ainsi que de préparations en granules et lorsque $TER_a \leq 10$.
- 10.1.4. Effets d'empoisonnement secondaire
 Un jugement d'expert est requis pour décider de la nécessité de procéder ou non à une étude des effets d'empoisonnement secondaire.
- 10.2. Effets sur les organismes aquatiques**
 Les effets que la substance peut avoir sur les espèces aquatiques doivent être étudiés, sauf lorsque l'éventualité d'une exposition de ces espèces peut être exclue.
 Il y a lieu de déterminer TER_a et TER_{it} , sachant que:
 $TER_a = CL\ 50\ \text{aiguë (mg de s.a./l)} / CEP_{sw}$ dans l'hypothèse réaliste la plus défavorable, initiale ou à court terme, (mg s.a./l)
 $TER_{it} = CSEO\ \text{chronique (mg de s.a./l)} / CEP_{sw}$ à long terme (mg de s.a./l)
- 10.2.1. Toxicité aiguë pour les poissons, les invertébrés aquatiques ou effets sur la croissance des algues
C i r c o n s t a n c e s o u l ' e s s a i e s t r e q u i s
 En principe, l'essai devrait être effectué sur une des espèces de chacun des trois groupes d'organismes aquatiques visés à l'annexe III point 8.2 (poissons, invertébrés aquatiques et algues), lorsque le produit phytopharmaceutique lui-même peut contaminer l'eau. Toutefois, lorsque les informations disponibles permettent de conclure qu'un de ces groupes est nettement plus sensible, les essais ne doivent être effectués que sur l'espèce la plus sensible du groupe en cause.
 Il y a lieu de réaliser l'essai:
 - lorsque la toxicité aiguë du produit phytopharmaceutique ne peut pas être prédite sur la base des données relatives à la substance active, ce qui est notamment le cas lorsque la formulation comporte deux ou plusieurs ingrédients ou substances actives tels que des solvants, des émulseurs, des agents tensioactifs, des dispersants, des engrais, pouvant accroître la toxicité par rapport à la substance active ou
 - lorsque l'utilisation envisagée prévoit une application directe sur l'eau à moins que des études appropriées visées au point 10.2.4 ne soient disponibles.
C o n d i t i o n s d e l ' e s s a i e t l i g n e s d i r e c t r i c e s .
 Les dispositions pertinentes prévues aux points correspondants de l'annexe III chapitre 8 points 8.2.1., 8.2.4. et 8.2.6 sont applicables.
- 10.2.2. Etude de microcosme ou de mésocosme
O b j e t d e l ' e s s a i
 L'essai doit permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer l'impact essentiel sur les organismes aquatiques dans les conditions de la pratique.
C i r c o n s t a n c e s o ù l ' e s s a i e s t r e q u i s
 Si $TER_a \leq 10$ ou si $TER_{it} \leq 10$, un jugement d'expert est requis pour décider s'il y a lieu de procéder à une étude de microcosme ou de mésocosme. Cet avis doit tenir compte de toute donnée disponible en sus de celles requises par les dispositions de l'annexe III chapitre 8 point 8.2 et du point 10.2.1.
C o n d i t i o n s d e l ' e s s a i
 Avant de réaliser ces études, le demandeur doit solliciter l'agrément des autorités compétentes sur les objectifs spécifiques et, par conséquent, sur la nature et les conditions de l'étude à réaliser.
 L'étude doit porter au moins sur le taux maximal d'exposition probable, qu'il résulte de l'application directe, de la dérive, du drainage ou du ruissellement. La durée de l'étude doit être suffisante pour permettre l'évaluation de tous les effets.
L i g n e s d i r e c t r i c e s
 Les lignes directrices adéquates sont contenues dans:
 les lignes directrices du SETAC sur les procédures d'essai des pesticides dans les mésocosmes d'eau douce / Atelier Huntingdon, 3 et 4 juillet 1991 ou
 les essais naturels en eau douce pour l'évaluation des risques des produits chimiques - *European Workshop on Freshwater Field Tests (EWOFFT)*.
- 10.2.3. Données sur les résidus dans les poissons
O b j e t d e l ' e s s a i
 L'essai doit permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer la présence potentielle de résidus dans les poissons.

Circonstances où l'essai est requis

D'une façon générale, des données peuvent être obtenues à partir des études de bioconcentration chez le poisson. Si une bioconcentration a été observée dans l'étude réalisée conformément à l'annexe III chapitre 8 point 8.2.3, un jugement d'expert est requis pour décider de la nécessité de procéder ou non à une étude à long terme de microcosme ou de mésocosme en vue d'établir la quantité maximale de résidus risquant d'être constatée.

Lignes directrices

Lignes directrices du SETAC sur les procédures d'essai des pesticides dans les mésocosmes d'eau douce / Atelier Huntingdon, 3 et 4 juillet 1991.

10.2.4. Etudes supplémentaires

Les études visées à l'annexe III points 8.2.2 et 8.2.5 peuvent se révéler nécessaires pour des produits phytopharmaceutiques particuliers (...), lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une extrapolation des données obtenues dans les études correspondantes sur la substance active

10.3. Effets sur les vertébrés terrestres autres que les oiseaux

Les effets éventuels sur les vertébrés sauvages doivent être étudiés, sauf lorsque l'éventualité d'une exposition directe ou indirecte des vertébrés terrestres autres que les oiseaux peut être exclue. Il y a lieu de déterminer TER_a et TER_{st} , et TER_{lc} sachant que:

$TER_a = DL\ 50$ (mg de s.a./kg de poids corporel) / ETE (mg de s.a./kg de poids corporel)

$TER_{st} = NSEO$ subchronique (mg de s.a./kg d'aliment) / ETE (mg de s.a./kg d'aliment)

$TER_{lc} = NSEO$ chronique (mg de s.a./kg d'aliment) / ETE (mg s.a./kg d'aliment) ETE étant l'exposition théorique estimée.

En principe, l'ordre des opérations pour l'évaluation de risques pour ces espèces est similaire à celui qui est prévu pour les oiseaux. Dans la pratique, il est souvent superflu de procéder aux études additionnelles, car les études menées conformément aux exigences de l'annexe III chapitre 5 et de l'annexe IV chapitre 7 permettent de déduire les informations requises.

Objet de l'essai

L'essai doit permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer la nature et l'ampleur des risques pour les vertébrés terrestres autres que les oiseaux dans les conditions d'utilisation pratique.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque TER_a et $TER_{st} > 100$ et lorsque d'autres études font apparaître l'absence de risques supplémentaires, il n'est pas nécessaire de continuer les essais. Dans les autres cas, un jugement d'expert est requis pour décider s'il est nécessaire de procéder à des études plus approfondies. L'avis spécialisé tiendra compte, selon les cas, du comportement alimentaire, de la répulsivité, des aliments de remplacement, de la teneur effective en résidus de l'aliment, de la persistance du composé dans la végétation, de la dégradation du produit formulé ou des denrées traitées, de la part de prédation dans la nourriture, de l'acceptation alimentaire de l'appât, des granules ou des graines traitées et de la possibilité d'une bioconcentration.

Lorsque TER_a et TER_{st} sont ≤ 10 ou que TER_{lc} est ≤ 5 , il y a lieu d'effectuer des essais en cage ou d'autres études appropriées.

Conditions de l'essai

Avant de réaliser ces études, le demandeur doit solliciter l'agrément des autorités compétentes sur la nature et les conditions de l'étude à réaliser et sur la détermination où non des effets d'empoisonnement secondaire.

10.4. Effets sur les abeilles

Les effets sur les abeilles doivent être étudiés, sauf lorsque le produit est destiné à être utilisé exclusivement dans des situations où l'exposition des abeilles est improbable, telles que:

- l'entreposage de denrées alimentaires en espace clos,
- le traitement non systémique des semences,
- les préparations non systémiques pour l'épandage sur le sol,
- les traitements non systémiques par trempage des bulbes et plants repiqués,
- les traitements des plaies et des blessures,
- les appâts rodenticides,
- l'emploi en serre sans pollinisateurs.

Il y a lieu de déterminer les quotients de risque concernant l'exposition orale ou de contact: (Q_{HO} et Q_{HC}):

$Q_{HO} = Dose/DL\ 50$ orale μl de s.a. par abeille)

$Q_{HC} = Dose/DL\ 50$ de contact (μl de s.a. par abeille)

la dose étant la dose maximale d'application pour laquelle l'autorisation est demandée, exprimée en g de substance active par hectare.

10.4.1. Toxicité aiguë orale ou de contact

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir les valeurs de la DL 50 (à la suite d'une exposition orale ou de contact).

Circonstances où l'essai est requis

L'essai est requis si:

- le produit contient plus d'une substance active,
- on ne peut prédire avec une fiabilité suffisante que la toxicité d'une nouvelle formulation sera égale ou inférieure à celle d'une formulation testée selon les dispositions de l'annexe III chapitre 8 point 8.3.1.1 ou du présent point.

Lignes directrices

L'essai devrait être effectué en conformité avec la directive 170 de l'OEPP.

10.4.2. Détermination des résidus

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer les risques éventuels que les traces résiduelles de produits phytopharmaceutiques restant sur les cultures présentent pour les abeilles butineuses.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque $Q_{HC} > 50$, un jugement d'expert est nécessaire pour décider s'il y a lieu de déterminer l'effet des résidus, sauf s'il est établi qu'aucune trace résiduelle significative de nature à affecter les abeilles butineuses ne subsiste sur les cultures ou si les essais en cage, en tunnel ou sur le terrain ont fourni des informations suffisantes.

Circonstances de l'essai

Il est indispensable de déterminer le temps léthal 50 % (TL 50) (exprimé en heures) après 24 heures d'exposition aux résidus sur des feuilles vieilles pendant 8 heures. Si le TL 50 dépasse 8 heures, il n'y a pas lieu de procéder à d'autres essais.

10.4.3. Essais en cage

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer les risques éventuels que présente le produit phytopharmaceutique pour la survie et le comportement des abeilles.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque Q_{HO} et Q_{HC} sont < 50 , il n'y a pas lieu de procéder à des essais supplémentaires, sauf si l'essai d'alimentation du couvain d'abeilles révèle des effets significatifs ou s'il existe des indices d'effets indirects telle qu'une action à retardement ou une modification du comportement des abeilles; dans ces cas, il y a lieu de pratiquer des essais en cage ou de terrain.

Il y a lieu de pratiquer des essais en cage ou de terrain lorsque Q_{HO} et Q_{HC} sont > 50 .

Si l'essai sur le terrain a été pratiqué et consigné conformément au point 10.4.4, il n'est pas nécessaire de procéder à un essai en cage. Toutefois, si un essai est effectué, il doit être mentionné.

Conditions de l'essai

L'essai devait être pratiqué sur des abeilles saines. Si les abeilles ont été traitées, par exemple avec un varroacide, il y a lieu d'attendre quatre semaines avant d'utiliser l'essaim.

Lignes directrices

L'essai doit être réalisé en conformité avec la directive 170 de l'OEPP.

10.4.4. Essais de terrain

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer les risques que le produit phytopharmaceutique peut présenter pour le comportement des abeilles et pour la survie et le développement de l'essaim.

Circonstances où l'essai est requis

Les essais de terrain doivent être pratiqués lorsque l'essai en cage révèle des effets jugés significatifs par un spécialiste, compte tenu de l'utilisation envisagée, du sort et du comportement de la substance active.

Conditions de l'essai

Les essais doivent être pratiqués sur des essaims d'abeilles mellifères saines présentant une vigueur naturelle identique. Si les abeilles ont été traitées par exemple au varroacide, il y a lieu d'attendre quatre semaines avant d'utiliser l'essaim. Les essais doivent être pratiqués dans des conditions dûment représentatives de l'utilisation envisagée.

Des effets particuliers (toxicité pour les larves, effets résiduels de longue durée, effets désorientants pour les abeilles) apparus lors des essais de terrain peuvent nécessiter d'autres investigations utilisant des méthodes spécifiques.

Lignes directrices

Les essais doivent être réalisés en conformité avec la directive 170 de l'OEPP.

10.4.5. Essais en tunnel

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer l'impact que le butinage de fleurs ou de miellat contaminés exerce sur les abeilles.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque les essais en cage ou de terrain ne permettent pas d'étudier certains effets, il y a lieu d'effectuer un essai en tunnel; par exemple, lorsqu'il s'agit de produits phytopharmaceutiques destinés à lutter contre les pucerons et d'autres insectes suceurs.

Conditions de l'essai

L'essai devrait être pratiqué sur des abeilles saines. Si les abeilles ont été traitées par exemple à l'aide d'un varroacide, il y a lieu d'attendre quatre semaines avant d'utiliser l'essaim.

Lignes directrices

L'essai doit être réalisé en conformité avec la directive 170 de l'OEPP.

10.5. Effets sur les arthropodes autres que les abeilles

Il y a lieu de déterminer les effets des produits phytopharmaceutiques sur les arthropodes terrestres non cibles (par exemple, les prédateurs ou les parasitoïdes des organismes nuisibles). Les renseignements obtenus sur ces espèces peuvent aussi être utilisés pour indiquer la toxicité potentielle pour d'autres espèces non cibles vivant dans le même environnement

10.5.1. Essais au niveau du laboratoire, en condition semi-naturelle

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer la toxicité du produit phytopharmaceutique pour certaines espèces d'arthropodes concernées par l'utilisation envisagée du produit.

Circonstances où l'essai est requis

Il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai lorsque les données disponibles pertinentes permettent de prédire une forte toxicité (> 99 % d'effets sur les organismes par comparaison avec le témoin) ou lorsque le produit phytopharmaceutique est destiné à être utilisé exclusivement dans des situations où les arthropodes non cibles ne sont pas exposés, telles que:

- l'entreposage de denrées alimentaires en espace clos,
- les traitements des plaies et blessures,
- les appâts rodenticides.

L'essai doit être effectué lorsque les essais de laboratoire, pratiqués selon les exigences de l'annexe III chapitre 8 point 8.3.2 et à la dose recommandée maximale, font apparaître des effets significatifs sur les organismes par comparaison avec le témoin. Les effets sur une espèce particulière sont considérés comme significatifs lorsqu'ils dépassent les valeurs de seuil définies dans les programmes d'évaluation des risques écologiques de l'OEPP à moins que des valeurs de seuil spécifiques ne soient définies dans les directives considérées.

L'essai est également requis lorsque:

- le produit contient plus d'une substance active,
- on ne peut prédire avec une fiabilité suffisante que la toxicité d'une nouvelle formulation sera égale ou inférieure à celle d'une formulation testée selon les dispositions de l'annexe III chapitre 8 point 8.3.2 ou du présent point,
- le mode d'emploi proposé ou le sort et le comportement du produit font prévoir une exposition constante ou répétée,
- l'utilisation proposée fait l'objet d'un changement significatif, par exemple, en passant des grandes cultures aux vergers, et que les espèces concernés par la nouvelle utilisation n'ont pas été testées au préalable,
- la dose d'application recommandée est relevée au-delà du niveau précédemment testé conformément aux dispositions de l'annexe III.

Conditions de l'essai

Lorsque des effets significatifs ont été observés dans les études réalisées conformément aux exigences de l'annexe III chapitre 8 point 8.3.2 ou en cas de changement d'utilisation tel que le passage des grandes cultures aux vergers la toxicité à l'égard de deux espèces concernées supplémentaires doit être étudiée et rapportée. Ces espèces doivent différer des espèces concernés déjà testées conformément à l'annexe III chapitre 8 point 8.3.2.

Dans le cas d'un nouveau composé ou d'une nouvelle formulation, la toxicité sera évaluée, dans un premier temps, à l'aide des deux espèces les plus sensibles identifiées par les études déjà réalisées et pour lesquelles les valeurs de seuil ont été dépassées sans que les effets excèdent 99 %. Il sera ainsi possible de procéder à une comparaison: si la toxicité apparaît nettement plus élevée, il faut tester deux espèces appropriées à l'utilisation proposée du produit.

L'essai doit être effectué en utilisant une dose équivalente à la dose maximale d'application pour laquelle l'autorisation est demandée. Il convient d'adopter une démarche d'essai progressive qui commence par le laboratoire avant de passer, si nécessaire, en condition; semi-naturelle.

Si le produit doit être appliqué plus d'une fois par saison, il y a lieu d'utiliser le double de la dose d'application recommandée, sauf si cette information ressort déjà des études réalisées conformément à l'annexe III chapitre 8 point 8.3.2.

Lorsque le mode d'emploi proposé ou le sort et le comportement du produit font prévoir une exposition continue ou répétée (par exemple, si le produit doit être appliqué plus de trois fois par saison, l'intervalle entre deux applications étant de 15 jours ou moins), il appartient à un expert d'établir si des essais supplémentaires s'imposent en sus des essais initiaux de laboratoire afin de refléter l'utilisation proposée. Ces essais peuvent être réalisés en laboratoire ou dans des conditions semi-naturelles. S'ils sont effectués en laboratoire, il convient d'utiliser un substrat réaliste tel que des matériels végétaux ou un sol naturel. Il peut cependant se révéler plus approprié de procéder à des essais de terrain.

Lignes directrices

Les essais qui s'imposent doivent être réalisés en conformité avec les lignes directrices appropriées qui répondent au moins aux conditions d'essai prévues par le SETAC - *Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods*.

10.5.2 Essais sur le terrain

Les essais devraient permettre d'obtenir des informations suffisantes pour évaluer le risque que présente le produit phytopharmaceutique pour les arthropodes dans les conditions réelles.

Circonstances où l'essai est requis

En cas d'observation d'effets significatifs après exposition en laboratoire ou dans des conditions semi-naturelles ou lorsque le mode d'emploi proposé ou le sort et le comportement du produit font prévoir une exposition continue ou répétée, un jugement d'expert sera nécessaire pour établir s'il y a lieu de procéder à des essais plus approfondis pour obtenir une évaluation exacte du risque.

Conditions de l'essai

Les essais doivent être réalisés dans des conditions représentatives de la réalité agricole et en conformité avec les recommandations d'utilisation proposées, de manière à produire une étude réaliste du cas le plus défavorable. Tous les essais doivent comporter un étalon toxique.

Lignes directrices

Les essais qui s'imposent doivent être réalisés en conformité avec les lignes directrices appropriées du SETAC - *Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods*.

10.6. Effets sur les vers de terre et d'autres macro-organismes non cibles du sol supposés être exposés à un risque

10.6.1. Effets sur les vers de terre

Il y a lieu de déterminer les effets possibles sur les vers de terre, sauf s'il est établi que leur exposition directe ou indirecte est improbable.

Il y a lieu de déterminer TER_a et TER , sachant que:

TER_a = CL 50 (mg s.a./kg)/CEPs dans l'hypothèse réaliste la plus défavorable, initiale ou à court terme (mg s.a./kg)

TER = CSEO (mg s.a./kg)/CEPs à long terme (mg s.a./kg)

10.6.1.1. Essais de toxicité aiguë

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la CL 50 et, dans la mesure du possible, la concentration la plus élevée ne provoquant pas de mortalité et la concentration la plus faible provoquant 100 % de mortalité. Les effets morphologiques et de comportement observés doivent être rapportés.

Circonstances où l'essai est requis

Les essais ne sont requis que lorsque:

- le produit contient plus d'une substance active,
- la toxicité d'une nouvelle formulation ne peut être prédite avec une fiabilité suffisante à partir d'une formulation testée selon les dispositions de l'annexe III chapitre B point 8.4 ou du présent point.

Lignes directrices

Les essais doivent être réalisés en conformité avec la méthode 207 de l'OCDE.

10.6.1.2. Essais concernant les effets sublétaux

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'établir la CSEO ainsi que les effets sur la croissance, la reproduction et le comportement

Circonstances où l'essai est requis

Les essais ne sont requis que lorsque:

- le produit contient plus d'une substance active,
- la toxicité d'une nouvelle formulation ne peut être prédite avec une fiabilité suffisante à partir de la formulation testée conformément aux dispositions de l'annexe III chapitre 8 point 8.4,
- la dose recommandée d'application est relevée au-delà de la dose testée précédemment

Conditions de l'essai

Les dispositions prévues aux paragraphes correspondants de l'annexe III chapitre 8 point 8.4.2 sont applicables.

10.6.1.3. Essais de terrain

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer les effets sur les vers de terre dans les conditions réelles d'utilisation.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque TER 5, il y a lieu d'effectuer un essai de terrain pour déterminer les effets dans les conditions pratiques d'utilisation et d'en rapporter les résultats. Un jugement d'expert est requis pour décider de la nécessité d'effectuer une étude sur la teneur en résidus des vers de terre.

Conditions de l'essai

Les champs retenus doivent comporter une population de vers de terre raisonnable. L'essai doit être réalisé dans les conditions d'utilisation proposées à la dose maximale proposée. Un produit toxique de référence doit être inclus dans l'essai.

10.6.2. Effets sur d'autres macro-organismes non cibles du sol

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer l'impact du produit phytopharmaceutique sur les macro-organismes qui contribuent à la décomposition des plantes mortes et de la matière organique d'origine animale.

Circonstances où l'essai est requis

L'essai n'est pas requis lorsque, conformément à l'annexe IV chapitre 9 point 9.1, il est démontré que les valeurs de TD 90 sont inférieures à 100 jours, ou que la nature et le mode d'utilisation du produit phytopharmaceutique ne provoquent pas d'exposition ou que les données fournies par les études de la substance active effectuées conformément aux dispositions de l'annexe III, chapitre 8, points 8.3.2, 8.4 et 8.5 indiquent une absence de risques pour la macrofaune, les lombrics ou la microflore du sol.

Lorsque les valeurs de TD 90f déterminées par les études de dissipation dans le sol (chapitre 9 point 9.1) sont 365 jours, il y a lieu de déterminer l'impact sur la décomposition de la matière organique.

10.7. Effets sur les micro-organismes non cibles du sol

10.7.1. Essai en laboratoire

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer l'impact du produit phytopharmaceutique sur l'activité microbienne du sol exprimée par la transformation de l'azote et de la minéralisation du carbone.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque les valeurs de TD 90f déterminées par les études de dissipation dans le sol (chapitre 9 point 9.1) sont 100 jours, il y a lieu de déterminer l'impact sur les micro-organismes non cibles du sol par des essais de laboratoire. Les essais ne sont cependant pas requis si les études réalisées en conformité avec les dispositions de l'annexe III chapitre 8 point 8.5 ont fait apparaître des déviations qui, après 100 jours, sont inférieures à 25 % par rapport aux valeurs témoins de l'activité métabolique de la biomasse microbienne et si ces données sont compatibles avec les utilisations, la nature et les propriétés de la préparation particulière à autoriser.

Lignes directrices

SETAC - Procédures d'évaluation de l'écotoxicité et du sort des pesticides dans l'environnement

10.7.2. Essais supplémentaires

Objet de l'essai

L'essai devrait permettre d'obtenir des données suffisantes pour évaluer l'impact du produit phytopharmaceutique sur l'activité microbienne dans les conditions d'utilisation pratique.

Circonstances où l'essai est requis

Lorsque, après 100 jours, l'activité mesurée s'écarte de plus de 25 % du témoin dans le cadre de l'essai en laboratoire, des essais supplémentaires en laboratoire, en serre et/ou sur le terrain peuvent se révéler nécessaires.

10.8. Données provenant des dépistages biologique primaires sous forme succincte

Il y a lieu d'établir un résumé des données produites par les essais préliminaires pratiqués afin d'évaluer l'activité biologique et les doses exploratoires, qu'elles soient positives ou négatives; ce résumé doit fournir des informations sur l'impact éventuel sur les espèces non cibles (flore et faune) et doit être accompagné d'un avis critique sur la pertinence d'un impact potentiel sur les espèces non cibles.

11. RESUME ET EVALUATION DES SECTIONS 9 ET 10

Il y a lieu d'établir un résumé et une évaluation de toutes les données visées dans les chapitres 9 et 10, dont le format soit conforme aux instructions données par les autorités compétentes des Etats membres. Ils doivent être accompagnés d'une évaluation détaillée et critique desdites données qui réponde aux orientations et critères d'appréciation et de décision en mettant l'accent, en particulier, sur les risques et dangers réels et potentiels présentés pour l'environnement et pour les espèces non cibles, et apprécie l'ampleur, la qualité et la fiabilité de la base de données. Une attention particulière doit être accordée aux points suivants:

- la prévision de la distribution et du sort dans l'environnement et l'indication des durées correspondantes,
- l'identification des espèces et des populations non cibles exposées à un risque et la prévision de l'ampleur de l'exposition potentielle,
- l'évaluation des risques à court et à long terme pour les espèces non cibles-populations, communautés, processus - selon le cas,
- l'évaluation des risques de destruction de poissons ou de mortalité chez les grands vertébrés ou les prédateurs terrestres, indépendamment des effets à l'échelle de la population ou de la communauté,
- la définition des précautions nécessaires pour éviter ou réduire au minimum la contamination de l'environnement et pour assurer la protection des espèces non cibles.

12. Autres informations

12.1. Informations sur les autorisations accordées dans d'autres pays.

12.2. Information sur les limites maximales de résidus (LMR) existant dans d'autres pays.

12.3. Propositions comportant une justification de la classification et de l'étiquetage proposés conformément aux directives 67/548/CEE et 78/631/CEE:

- symbole(s) des dangers,
- indications relatives aux dangers,
- phrases types relatives à la nature des risques,
- phrases types relatives aux conseils de prudence.

12.4. Propositions concernant les phrases types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence conformément à l'article 15 paragraphe 1 points g) et h) et étiquetage proposé.

12.5. Spécimens de l'emballage proposé.
