

Arrêté du 12 janvier 1998 modifiant l'arrêté du 6 septembre 1994 portant application du décret n° 94-359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques

Le ministre de l'agriculture et de la pêche, la ministre de l'aménagement du territoire et de l'environnement, la secrétaire d'Etat aux petites et moyennes entreprises, au commerce et à l'artisanat et le secrétaire d'Etat à l'industrie,

Vu la directive 96/46/CE de la Commission du 16 juillet 1996 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques ;

Vu la directive 96/68/CE de la Commission du 21 octobre 1996 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques ;

Vu le décret no 94-359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques ;

Vu l'arrêté du 6 septembre 1994 modifié portant application du décret no 94-359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques,

Arrêtent :

Art. 1er. - I. - Le point 4 intitulé « Méthodes d'analyse » de l'annexe I, partie A, de l'arrêté du 6 septembre 1994 modifié susvisé est remplacé par les dispositions de l'annexe I du présent arrêté.

II. - Le point 6 intitulé « Résidus dans ou sur les produits traités, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux » de l'annexe I, partie A, de l'arrêté du 6 septembre 1994 modifié susvisé est remplacé par les dispositions de l'annexe II du présent arrêté.

Art. 2. - I. - Le point 5 intitulé « Méthodes d'analyse » de l'annexe II, partie A, de l'arrêté du 6 septembre 1994 modifié susvisé est remplacé par les dispositions de l'annexe III du présent arrêté.

II. - Au point 7.2 intitulé « Données relatives à l'exposition » de l'annexe II, partie A, de l'arrêté du 6 septembre 1994 modifié susvisé, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Pour la mesure de l'exposition à un produit phytopharmaceutique dans l'air que respirent les opérateurs, les personnes présentes ou les travailleurs, les exigences relatives aux méthodes de mesure décrites à l'annexe II bis de la directive 80/1107/CEE du Conseil du 27 novembre 1980, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition pendant le travail, doivent être prises en considération. »

III. - Le point 8 intitulé « Résidus dans ou sur les produits traités, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux » de l'annexe II, partie A, de l'arrêté du 6 septembre 1994 modifié susvisé est remplacé par l'annexe IV du présent arrêté.

Art. 3. - Le directeur général de l'alimentation, le directeur de la prévention de la pollution et des risques, le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes et le directeur général des stratégies industrielles sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 12 janvier 1998.

Le ministre de l'agriculture et de la pêche,

Pour le ministre et par délégation :

Par empêchement du directeur

général de l'alimentation :

L'ingénieur en chef d'agronomie,

A. Vernède

La ministre de l'aménagement du territoire
et de l'environnement,

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur de la prévention
de la pollution et des risques,

P. Vesseron

La secrétaire d'Etat
aux petites et moyennes entreprises,
au commerce et à l'artisanat,
Pour la secrétaire d'Etat et par délégation :
Le directeur du cabinet,
P. Vermeulen
Le secrétaire d'Etat à l'industrie,
Pour le secrétaire d'Etat et par délégation :
Le directeur général des stratégies industrielles,
D. Lombard

A N N E X E I

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 :

i) Spécificité

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

ii) 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'analyte dans l'échantillon.

iii) Exactitude

L'exactitude est la mesure dans laquelle la valeur obtenue par l'analyte dans un échantillon correspond à la valeur de référence reconnue (cf. par ex. ISO 5725).

iv) 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 indépendants 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 de la directive 91/414/CEE. 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 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 (d'au moins 20 %) la teneur nominale la plus élevée et la plus basse de la substance recherchée dans les solutions à analyser en cause. 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.

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 (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.

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.

i) Spécificité

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

ii) 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).

iii) 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.

iv) 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 Etats 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 la concentration maximale la moins élevée mentionnée dans le point 2.5.1.2, partie C, des principes uniformes. Pour l'eau de surface, elle ne doit pas dépasser une concentration mentionnée au point 2.5.1.3, partie C, des principes uniformes.

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 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.

A N N E X E I I

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 la liste communautaire des substances actives ;
- préciser les conditions appropriées ou restrictions à prévoir pour toute inclusion dans la liste communautaire des substances actives.

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 alimentaires (1).

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 on 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

But des essais

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.

Situations dans lesquelles les essais sont requis

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.

Conditions des essais

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'utilisation 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 du 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

But des essais

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 animales ;
- 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 probables 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 sols 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 I 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 la liste communautaire des substances actives.

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 rétention 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 mettre 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 les 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 les données obtenues conformément à l'annexe I, point 7.1, ou à l'annexe II, 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 la 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 des 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.

A N N E X E I I I

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 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 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 ;

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 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 I, 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 I, point 4.2, sont applicables.

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

A N N E X E I V

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 I sont applicables.

8.1. Métabolisme, distribution et expression du résidu
dans 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 trouvant 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 totaux 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 sont 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 I, 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'étaient pas requises pour modifier les conditions de son insertion dans la liste communautaire des substances actives ou dans le cas où l'on pourrait escompter un métabolisme

différent.

Conditions des essais

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

8.2. Essais relatifs aux résidus

But des essais

Les objectifs des présentes 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 lesquelles 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 I, point 6.3. Cela peut être le cas pour des formules spéciales, pour des méthodes spéciales d'application ou pour des produits végétaux pour lesquels des données n'avaient pas été présentées dans le cadre de l'insertion de la substance active dans la liste communautaire des substances actives ou n'étaient pas requises pour modifier les conditions de son insertion dans la liste communautaire des substances actives.

Conditions des essais

Les mêmes dispositions que celles prévues à l'annexe I, 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 I, 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 dans la liste communautaire des substances actives ou n'étaient pas nécessaires pour modifier les conditions de son insertion dans la liste communautaire de substances actives.

Conditions des essais

Les mêmes conditions que celles prévues à l'annexe I, 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 I, point 6.5. Tel 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 dans la liste communautaire des substances actives ou n'étaient pas nécessaires pour modifier les conditions de son insertion dans la liste communautaire des substances actives.

Conditions des essais

Les mêmes conditions que celles prévues à l'annexe I, 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 I, point 6.6. Tel 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 ou n'étaient pas nécessaires pour modifier les conditions de son insertion dans la liste communautaire des substances actives.

Conditions des essais

Les mêmes conditions que celles prévues à l'annexe I, 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 I, 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.

(1) Instructions en cours d'élaboration.