

LE DIRECTEUR GENERAL

Maisons-Alfort, le 29 mars 2019

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

relatif à une demande d'évaluation de l'utilisation des inhibiteurs d'uréase **et de nitrification au regard des risques pour l'environnement, pour les** **applicateurs et pour les consommateurs**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 28 février 2018 par la Direction générale de l'énergie et du climat, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale de la santé, la Direction générale du travail, la Direction générale de la performance économique et environnementale des entreprises et la Direction générale de l'alimentation pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'évaluation de l'utilisation des inhibiteurs d'uréase et de nitrification au regard des risques pour l'environnement, pour les applicateurs et pour les consommateurs.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

La demande des ministères fait suite à l'adoption, le 10 mai 2017, du plan national de réduction des émissions atmosphériques (PRÉPA), déclinant nationalement les objectifs de la directive (UE) 2016/2284 du Parlement européen et du Conseil du 14 décembre 2016 révisant la directive 2001/81/CE relative à la réduction des émissions nationales de certains polluants atmosphériques et instaurant un cadre communautaire pour parvenir notamment à une réduction des émissions d'ammoniac visant tous les secteurs.

Ainsi le PRÉPA s'appuie sur un décret¹ qui fixe les objectifs de réduction à l'horizon 2020, 2025 et 2030 et un arrêté² qui détermine les actions de réduction des émissions à renforcer et à mettre en œuvre.

L'une des mesures du PRÉPA vise la volatilisation de l'ammoniac provenant des fertilisants minéraux notamment en réduisant leur potentiel émissif, en encourageant leur substitution par des formes d'engrais azotés moins émissives et en adaptant les pratiques et les modalités

¹ Décret n° 2017-949 du 10 mai 2017 fixant les objectifs nationaux de réduction des émissions de certains polluants atmosphériques en application de l'article L. 222-9 du code de l'environnement

² Arrêté du 10 mai 2017 établissant le plan national de réduction des émissions de polluants atmosphériques

d'apport. Les émissions d'ammoniac devront ainsi être réduites de 3% sur la période 2020-2024 par rapport à 2005, puis de 8% sur la période 2025-2029 et enfin de 13% à partir de 2030.

Concernant plus spécifiquement l'urée, le PRÉPA (arrêté du 10 mai 2017) indique en particulier : « à partir de la campagne 2019-2020, l'autorisation d'utiliser l'urée se fera sous certaines conditions, afin de limiter, de février à avril, sa volatilisation, selon des modalités définies dans un guide national de bonnes pratiques ».

Contrairement au guide de l'ONU publié en 2015 sur les bonnes pratiques agricoles visant à réduire les émissions d'ammoniac, le PRÉPA ne cite pas explicitement les inhibiteurs d'uréase comme moyens pour limiter, diminuer ou retarder la volatilisation de l'ammoniac.

L'identification des effets préjudiciables potentiels pour la santé des organismes vivants et l'environnement de ces inhibiteurs demeure parcellaire. L'évaluation de l'utilisation des inhibiteurs d'uréase et de nitrification au regard des risques pour l'environnement et la santé humaine reste donc, de ce fait, complexe et lacunaire. Si le PRÉPA cible la période de l'année enregistrant historiquement des pics de pollution d'origine agricole, l'impact des inhibiteurs d'uréase et de nitrification doit cependant être étudié en prenant en compte une échelle temporelle plus longue.

Dans ce contexte, les ministères demandent à l'Anses :

- d'identifier les informations disponibles sur les inhibiteurs d'uréase et de nitrification concernant leur efficacité (agronomique, volatilisation de l'ammoniac...) et la caractérisation des dangers pour la santé humaine et l'environnement, en particulier l'existence de valeurs toxicologiques de références (VTR), d'un classement pour la santé humaine et l'environnement ;
- d'apprécier quantitativement et qualitativement les risques environnementaux et sanitaires liés à l'exposition aux inhibiteurs d'uréase et dénitrification en s'appuyant notamment sur les évaluations disponibles ;
- d'identifier les mesures de gestion visant à la protection de la santé humaine et de l'environnement pouvant être mises en place lors de l'usage de chacun de ces inhibiteurs.

Dans le cadre de la présente demande, les inhibiteurs sont définis comme les substances et les produits concernés par la réglementation relative à la mise sur le marché des matières fertilisantes, des adjuvants pour matières fertilisantes et des supports de cultures (articles L 255-1 et suivants du code rural et de la pêche maritime) ou inscrits à l'annexe I du règlement européen (CE) n° 2003/2003 relatif aux engrais³ par des adaptations au progrès technique (ATP).

Ces inhibiteurs sont listés en annexe 1.

Il est à noter que l'Anses a également été saisie en urgence le 19 février 2019 par la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Dépression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'appui scientifique et technique relative à l'inscription d'un nouvel inhibiteur de nitrification (DMPSA (Mélange isomérique (80 : 20) d'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique et d'acide 2-(4,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique) (n° EC 940-877-5) dans le règlement (CE) n° 2003/2003 relatif aux engrais porteurs du marquage CE (saisine 2019-SA-0029).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise a été conduite par les unités de la Direction d'évaluation des produits réglementés (DEPR). Le Comité d'experts spécialisé « Matières fertilisantes et supports de culture » (CES MFSC) a également été consulté.

La méthode d'expertise mise en œuvre s'est appuyée sur l'ensemble des éléments dont la DEPR a eu connaissance, notamment dans le cadre de l'évaluation des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des inhibiteurs d'uréase ou de nitrification, ou

³ Règlement (CE) n° 2003/2003 du parlement européen et du conseil du 13 octobre 2003 relatif aux engrais

dans le cadre de l'évaluation des demandes d'inscription à l'annexe I du règlement européen n° 2003/2003 relatif aux engrais. Dans ce dernier cas, l'Anses a également pu compléter ces données par une recherche bibliographique.

Pour chaque substance, une synthèse relative aux propriétés physico-chimiques, toxicologiques, écotoxicologiques et à la présence de résidus dans les denrées consommées, ainsi qu'au devenir dans l'environnement est présentée en annexe 2.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Aucun conflit d'intérêts n'a été identifié par l'Agence dans le cadre de la présente saisine.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet dédié du Ministère des Solidarités et de la Santé (<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>).

3. ANALYSE

Cet avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux conclusions et recommandations émises par l'Agence.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Matières fertilisantes et supports de culture", réuni le 11 septembre 2018, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis intermédiaire suivant.

3.1 Rappel du cadre réglementaire et des évaluations menées

Cadre réglementaire national et européen relatif à la mise sur le marché

Les inhibiteurs d'uréase et de nitrification sont considérés comme des matières fertilisantes dont le principe de mise sur le marché est défini au chapitre V du titre V du livre II du code rural et de la pêche maritime.

Procédures pour la commercialisation en France⁴

1 – Cas général

- Conformément à l'article L. 255-2 du code rural et de la pêche maritime, les matières fertilisantes, adjuvants pour matières fertilisantes et les supports de cultures peuvent être mis sur le marché, importés, détenus en vue de la vente, vendus, distribués à titre gratuit ou utilisés en France, sous réserve qu'ils soient couverts par une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Pour la mise sur le marché d'un produit de ce type en France, un dossier est à déposer par le demandeur auprès de la Direction des AMM de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en charge de l'instruction de la demande.
- L'autorisation de mise sur le marché d'une matière fertilisante, d'un adjuvant pour matières fertilisantes ou d'un support de culture est délivrée par l'Anses, à l'issue d'une évaluation qui, dans les conditions d'emploi prescrites, révèle son absence d'effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement et son efficacité, selon les cas, à l'égard des végétaux et produits végétaux ou des sols (article L. 255-7 du code rural et de la pêche maritime ; procédures dans les articles R. 255-1 à 255-34).

⁴ Selon la note de la Direction générale des entreprises
https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/libre-circulation-marchandises/fertilisants.pdf

2 – Cas particuliers

- *Permis d'introduction :*
Par dérogation à l'article L. 255-2, la détention en vue de la vente, la mise en vente, la vente, la distribution à titre gratuit ou l'utilisation, sur le territoire national, d'un des produits mentionnés à ce même article provenant d'un Etat membre de l'Union européenne, sur le territoire duquel il est légalement mis sur le marché, n'est subordonnée, dès lors que ce produit est identique à un produit dit "de référence" bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché en France, qu'à l'obtention d'un permis délivré selon les conditions posées à l'article L. 255-7 précisé dans le 1 ci-dessus. Le permis ainsi délivré au produit introduit sur le territoire national n'ouvre droit qu'aux mêmes conditions de mise sur le marché et d'utilisation que celles applicables au produit de référence autorisé en France.
- *Produits déjà autorisés dans un autre état membre : demande de reconnaissance mutuelle ou de permis d'introduction :*
Des matières fertilisantes légalement mises sur le marché dans d'autres Etats membres de l'Union européenne ou dans un état partie contractante à l'accord instituant l'Espace économique européen peuvent faire l'objet d'une demande d'AMM selon les dispositions décrites dans l'article R. 255-17 ou d'un permis d'introduction décrit dans les articles R. 255-18 à 255-20 pour le cas particulier de demande d'autorisation pour un produit identique déjà mis sur le marché en France.

Pour l'ensemble de ces cas particuliers, voir les articles R. 255-15 à 255-28 du code rural et de la pêche maritime.

3 – Dispenses d'AMM

Sont dispensées des obligations prévues aux articles L. 255-2 à L. 225-4 concernant les AMM, permis d'introduction ou d'expérimentation :

- Les matières fertilisantes, les adjuvants pour matières fertilisantes et les supports de culture conformes à une norme rendue d'application obligatoire par un arrêté pris sur le fondement du décret n° 2009-697 du 16 juin 2009 relatif à la normalisation pris pour l'application de la loi no 41-1987 du 24 mai 1941 relative à la normalisation. Les normes d'application obligatoire sont consultables sur le site de l'AFNOR (<http://www.afnor.org/>). Elles sont définies par l'arrêté du 5 septembre 2003 modifié portant mise en application obligatoire de normes (la dernière modification datant du 11 décembre 2015 – JORF 24 décembre 2015).
- Les matières fertilisantes conformes au règlement (CE) n° 2003/2003 du 13 octobre 2003 et ses règlements modificatifs (ATP). A noter que seuls les mélanges inhibiteurs non formulés/engrais inscrits et conformes aux spécifications définies par ce règlement peuvent être mis sur le marché via ce règlement, dans ce cas l'agriculteur achète et utilise directement le mélange inhibiteur/engrais. Dans tous les autres cas, une AMM délivrée par l'Anses est obligatoire avant toute mise sur le marché, soit pour les produits formulés (inhibiteurs + co-formulants) vendus seuls et destinés à être mélangé extemporanément par l'agriculteur à des engrais azotés, soit pour les mélanges inhibiteurs/engrais qui ne répondent pas aux critères du règlement (CE) n° 2003/2003.

D'autres exemptions liées au contexte national existent :

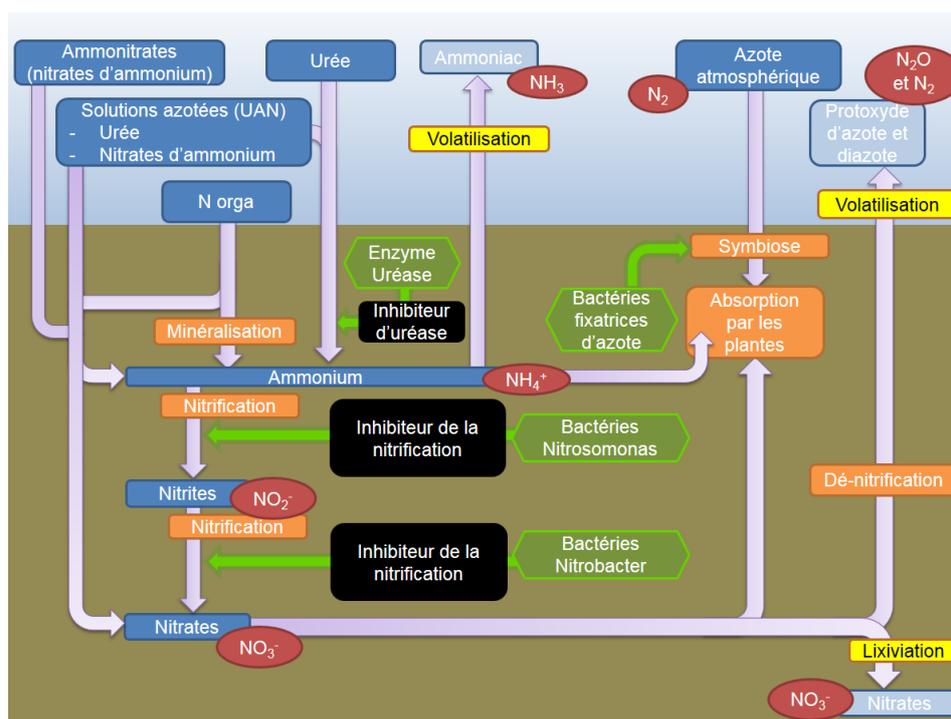
- Les matières fertilisantes, leurs adjuvants ainsi que les supports de culture conformes à un cahier des charges approuvé par voie réglementaire garantissant leur efficacité et leur innocuité ;
- Les substances naturelles à usage biostimulant autorisées conformément à la procédure particulière prévue à la dernière phrase du deuxième alinéa de l'article L. 253-1 ;
- Les déchets, résidus ou effluents issus des installations définies aux articles L. 214-1 et L. 511-1 du code de l'environnement dont l'évacuation ou le déversement sur des terres agricoles en tant que matières fertilisantes fait l'objet d'un plan d'épandage garantissant l'absence d'effet nocif sur la santé humaine et animale et sur l'environnement ;

- Les matières organiques brutes ou les supports de culture d'origine naturelle, non visés au point juste ci-dessus, livrés en l'état ou mélangés entre eux, obtenus à partir de matières naturelles sans traitement chimique et constituant des sous-produits d'une exploitation agricole ou d'un établissement non agricole d'élevage ou d'entretien des animaux lorsqu'ils sont cédés directement, à titre gratuit ou onéreux, par l'exploitant ou le responsable de l'établissement ;
- Les matières fertilisantes, les adjuvants pour matières fertilisantes ou les supports de culture stockés ou circulant sur le territoire national qui ne sont destinés ni à y être utilisés, ni à y être mis sur le marché. « Art. L. 255-6. – La mise sur le marché d'une matière fertilisante, d'un adjuvant pour matières fertilisantes.

Ces obligations sont sans préjudice d'autres mesures réglementaires qui sont imposées pour des raisons sanitaire, phytosanitaire ou environnementale (exemple : mesures découlant des règlements n° 1069/2009 ou n° 142/2011 et de la directive 91/676/CEE).

3.2 Eléments de contexte relatifs à la fertilisation azotée

L'azote est un élément essentiel au développement des cultures, entrant notamment dans le cycle de synthèse des acides aminés constituant les protéines et les acides nucléiques de l'ADN. Pour rappel, le cycle de l'azote est schématisé ci-dessous :



L'azote minéral peut être présent sous trois formes dans le sol : l'ion ammonium ou azote ammoniacal (NH₄⁺), l'ion nitrite ou azote nitreux (NO₂⁻) et l'ion nitrate ou azote nitrique (NO₃⁻), pouvant provenir de diverses formes d'azote.

L'azote apporté sous forme de nitrate (NO₃⁻) est directement disponible et facilement absorbé par les racines des plantes. Ainsi, la majeure partie de l'azote qui se trouve dans le sol, qu'il soit appliqué sous forme organique, d'urée ou d'ammonium, est transformée en nitrate avant que les plantes ne l'assimilent. Les ions nitrates qui ne sont pas assimilés par les racines des plantes alimentent le processus bactérien (*Pseudomonas*, *Achromobacter*, *Micrococcus*...) de dénitrification qui se produit essentiellement dans des sols mal drainés, gorgés d'eau et donc en conditions plutôt d'anaérobiose (Grundman et Rolston, 1987). Ce processus transforme les nitrates en azote gazeux (N₂) et/ou d'oxydes nitreux (N₂O) émis dans l'atmosphère. Enfin, une fraction des ions nitrates (très mobiles) peut être entraînée par lixiviation au-delà de la zone

racinaire. Ces pertes par lessivage sont notamment favorisées par de fortes pluies directement après l'apport sur sols saturés d'eau, par un apport d'azote en excès par rapport à la capacité d'absorption de la plante ou encore par un faible enracinement de la culture.

L'azote apporté sous forme d'ammonium (NH_4^+) n'est que faiblement absorbé par les cultures. Du fait de sa charge positive, il se fixe facilement sur le complexe argilo-humique des sols et est donc moins mobile que l'ion nitrate (NO_3^-). Les racines doivent donc être proches de l'ammonium pour pouvoir l'absorber. Ainsi, la majeure partie de l'ammonium est transformée en nitrate par les bactéries du sol (processus de nitrification). Au cours de ce processus, l'ammonium est oxydé en nitrites (NO_2^-) par les bactéries du genre *Nitrosomonas* (nitritation), puis en nitrates (NO_3^-) par les bactéries du genre *Nitrobacter* (nitratation). Ce processus dépend de la température et peut prendre une à plusieurs semaines. Les conditions optimales d'activité de ces populations bactériennes sont assez strictes (aérobie, pH compris entre 6 et 9, température optimale entre 28 et 36°C). En conditions défavorables (anoxies, acidité, température basse), la nitratation est l'étape limitante (*Nitrosomonas* étant plus « exigeant » que *Nitrobacter*). Ces conditions peuvent conduire à l'accumulation d'azote ammoniacal pouvant entraîner des phénomènes de toxicité ammoniacale (Guide de la fertilisation raisonnée, du COMIFER, 2^{ème} édition). Une autre partie de l'ammonium est immobilisée par la microflore du sol sous forme de biomasse microbienne et de matière organique et sera reminéralisée à plus ou moins longue échéance. La nitrification peut également s'accompagner d'émissions de composés gazeux de type NO et N_2O (Butterbach-Bahl *et al.*, 2011).

L'azote apporté sous forme uréique n'est que faiblement assimilé par les racines des plantes. L'urée doit donc être hydrolysée en ammonium par les uréases du sol (hydrolyse enzymatique), puis en nitrate selon le processus décrit plus haut.

Les risques de volatilisation d'ammoniac sont différents selon que l'ammonium est apporté directement sous forme d'ammonitrate ou d'urée. En effet, les émissions d'ammoniac issues de l'application d'engrais minéraux sont étroitement liées au pH du sol qui influence l'équilibre entre l'ammonium du sol (NH_4^+) et l'ammoniac (NH_3). Lorsque le pH est inférieur à 6,5 il y a peu d'ammoniac dans le sol. Si le pH dépasse 6,5, la concentration de NH_3 augmente, de même que les risques de volatilisation. Ainsi, contrairement aux engrais apportant directement de l'ammonium (ammonitrate par exemple), l'hydrolyse de l'urée crée temporairement dans le voisinage immédiat des granulés d'urée un milieu alcalin. L'équilibre physico-chimique entre l'ammonium (NH_4^+) en solution dans le sol et l'ammoniac (NH_3) gazeux est déplacé au profit de ce dernier et aboutit alors à des pertes d'azote par volatilisation d'ammoniac.

Les principales formes d'engrais azotés minéraux utilisées sont les ammonitrates, l'urée ou encore les solutions azotées qui sont des mélanges de nitrate d'ammonium et d'urée (UAN). A ces formes minérales s'ajoutent différentes formes organiques d'azote (fumier, compost, digestat, etc.).

Quelle que soit la nature sous laquelle se trouve l'azote dans l'engrais apporté (ammonitrate, urée, solutions azotées ...) et quelle que soit la nature de l'engrais apporté (minérale ou organique), des risques de pertes par lessivage (nitrates), volatilisation (ammoniac) et dénitrification (N_2 et N_2O) ne peuvent être exclus.

Moyens de prévenir les différentes pertes liées au cycle de l'azote

- **Bonnes pratiques agricoles**

D'une façon générale les bonnes pratiques agricoles (BPA) sont précisées par l'arrêté du 2 novembre 1993 relatif au Code des bonnes pratiques agricoles. Les divers aspects de la maîtrise de la fertilisation azotée constituent l'essentiel de ce code.

Lixiviation des nitrates

Un certain nombre de BPA peuvent être mises en place afin de limiter les pertes de nitrate par lixiviation. Le programme d'action de la Directive Nitrate⁵ pour lutter contre la pollution des aquifères par le nitrate d'origine agricole cite notamment la mise en place de cultures intermédiaires piège à nitrate (CIPAN) qui, semées en été-début d'automne, piègent l'azote minéral du sol avant la période de drainage. Cette pratique s'avère très efficace avec des réductions des pertes de nitrates par lixiviation pouvant aller jusqu'à 90% par rapport à un sol nu en interculture (Constantin J., 2018). D'autres BPA permettent de limiter ces pertes par lessivage, comme favoriser le bon enracinement des cultures afin d'intercepter efficacement l'azote minéral, raisonner les apports d'engrais organiques en automne, fractionner les apports d'azote minéral pour ajuster la quantité d'azote disponible aux besoins des cultures, ou encore réaliser les apports d'engrais azotés sur sol ressuyé, hors risque d'inondation.

Volatilisation de l'ammoniac

Afin de prévenir la volatilisation d'ammoniac diverses bonnes pratiques agricoles peuvent être recommandées (Martinez, J. *et al.*, 2006. Ed. CORPEN⁶).

- enfouissement des apports ou légère irrigation directement après l'épandage d'engrais azoté pour lesquels des risques de pertes d'azote par volatilisation ne peuvent être exclus (ammoniac anhydre, urée ou encore sulfate d'ammoniac, effluents d'élevage),
- épandage en l'absence de vent, par temps frais ou avant une pluie ou encore si la culture le permet, apport sous un couvert végétal dense.

Dénitrification : émission de N₂ et N₂O

La régulation des émissions de N₂O dans les sols est liée à la teneur en eau, l'aération des sols, la disponibilité en azote minéral, la disponibilité en carbone et matière organique, la texture et la structure des sols, la température, le pH. (Khalil. K., 2003)

Utilisation d'inhibiteurs d'uréase et/ou de nitrification

L'utilisation d'inhibiteurs d'uréase et/ou de nitrification est une solution parmi d'autres permettant de limiter les différentes pertes d'azote (Etudes ADEME, 2013 et 2014 et synthèse bibliographique sur les inhibiteurs d'uréase – Inra Grande Paroisse – juillet 2006). L'efficacité des inhibiteurs d'uréase sur la limitation des pertes en NH₃ et les limites de leur utilisation sont bien documentées (Cantarella H *et al.*, 2018).

- Les inhibiteurs d'uréase agissent directement en réduisant l'activité enzymatique des uréases, empêchant ainsi la dégradation de l'urée en surface du sol et limitant les pertes par volatilisation d'ammoniac. L'urée ainsi « protégée » a le temps d'être incorporée au sol soit par la pluie soit par enfouissement mécanique.
- Les inhibiteurs de nitrification agissent directement sur les bactéries responsables du processus de nitrification en inhibant leur activité enzymatique. Ces inhibiteurs retardent ainsi la transformation de l'ammonium (NH₄⁺) en nitrite (NO₂) puis en nitrate (NO₃⁻). L'azote persiste donc potentiellement plus longtemps sous forme ammoniacale et l'ammonium est progressivement transformé en nitrates facilement assimilés par les plantes. Les pics de concentration en nitrates sont également diminués. Cela permet de réduire potentiellement les émissions directes de N₂O (Expertise collective INRA, 2013) et la lixiviation des nitrates.

⁵ Directive 91/676/CEE du Conseil, du 12 décembre 1991, concernant la protection des eaux contre la pollution par les nitrates à partir de sources agricoles

⁶ CORPEN : Comité d'orientation pour des pratiques agricoles respectueuses de l'environnement

3.3 Synthèse des données sur les inhibiteurs d'uréase et de nitrification objets de la saisine

Les inhibiteurs d'uréase et de nitrification objets de la saisine sont présentés en annexe 1.

Dans le cadre de la synthèse présentée ci-après, l'Anses s'est notamment appuyée sur des données issues des dossiers de demande d'AMM soumis à l'Agence, des données de la littérature, des dossiers d'enregistrement REACH et des évaluations conduites par des instances en charge de l'évaluation.

Les informations détaillées relatives aux propriétés physico-chimiques, toxicologiques, écotoxicologiques et à la présence de résidus dans les denrées consommées, ainsi qu'au devenir dans l'environnement pour chacun des inhibiteurs objet de la saisine sont présentées en annexe 2.

3.4 Inhibiteurs d'uréase : synthèse des évaluations de l'Anses

1) N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT)

- Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

Aucune évaluation de cet inhibiteur d'uréase n'a été réalisée par l'Anses.

- Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

AZOKEEP	
Statut réglementaire de mise sur le marché	Conclusions d'évaluation de l'Anses du 17 février 2017 Refus d'AMM du 9 novembre 2017
Formulation	Solution concentrée à diluer de NBPT dans un solvant.
Usages	Toutes cultures
Dose et nombre d'apports par an	Injection ou pulvérisation au sol en plein ou localisée, en mélange extemporané avec un engrais azoté liquide type UAN ⁷ . 2 L pour 1000 L de solution azotée à 30 % d'azote 1 à 4 fois par an : Identique aux époques d'apport en solution azotée pour chaque culture, généralement pendant la période de croissance végétative et avant floraison.
Classification du produit au sens du règlement (CE) n° 1272/2008	H361f : Susceptible de nuire à la fertilité H318 : Provoque des lésions oculaires graves Classement basé sur un rapport d'évaluation du NBPT des autorités australiennes de février 2011 ⁸ et les FDS des co-formulants. Aucun essai de toxicologie disponible pour la préparation.
Exposition de l'opérateur	<u>Données identifiées comme manquantes :</u> <i>Une évaluation des risques pour la santé humaine découlant de l'utilisation d'AZOKEEP : il conviendra notamment d'estimer l'exposition de l'opérateur lors du mélange de la préparation aux solutions d'engrais en utilisant un modèle d'exposition adapté qui devra être justifié.</i>
Exposition du consommateur	<u>Données identifiées comme manquantes :</u> <i>Une évaluation des risques pour les consommateurs en lien avec la distribution des niveaux de NBPT qui seraient estimés dans les eaux souterraines pouvant être utilisées comme eau de boisson.</i>

⁷ UAN : Urea-Ammonium Nitrate est une solution azotée constituée d'un mélange en solution d'urée et de nitrate d'ammonium.

⁸ Existing Chemical Secondary Notification Assessment NA/467S, N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT), Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), february 2011. <https://www.nicnas.gov.au/>

Devenir et comportement dans l'environnement	<u>Données identifiées comme manquantes :</u> <i>Une évaluation de la contamination potentielle des eaux souterraines par le NBPT.</i>
Ecotoxicité	<u>Milieu aquatique</u> L'évaluation des risques conduite sur la base des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste à court-terme du NBPT n'est attendu pour les organismes aquatiques pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation.
	<u>Milieu terrestre</u> L'évaluation des risques conduite sur la base de des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste lié à l'utilisation d'AZOKEEP n'est attendu ni sur les vers de terre, ni sur l'émergence et la croissance des cultures, pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation. <u>Evaluations/données considérées manquantes :</u> ✓ Une évaluation des risques pour les organismes terrestres (oiseaux et mammifères) pour des applications par pulvérisation avec des engrais liquides. ✓ Une évaluation des impacts d'AZOKEEP, en dehors de l'inhibition des uréases, sur l'écologie et les fonctionnements biochimiques de la microflore du sol. Des études ou informations sur la structure et le fonctionnement des communautés microbiennes des sols permettant de déterminer la possibilité de résilience des communautés bactériennes après application du produit pourraient, par exemple, être proposées.
Efficacité	Bibliographie et publications scientifiques étayant notamment le rôle des inhibiteurs d'uréase dans la limitation de la volatilisation de l'ammoniac. L'ensemble des données d'efficacité disponibles (résultats expérimentaux présentés par le demandeur et données bibliographiques) permet de soutenir les effets revendiqués liés à l'inhibition de l'uréase du sol (limitation des pertes par volatilisation d'ammoniac et augmentation de la quantité d'azote disponible pour les plantes dans le sol). En revanche, les effets relatifs au rendement, à la teneur des grains en protéines ou aux teneurs en azote au niveau des parties aériennes (8 essais au champ mis en place en France) ne sont pas démontrés.

AGRHO N PROTECT	
Statut réglementaire de mise sur le marché	Conclusions d'évaluation de l'Anses du 17 février 2017 Refus d'AMM du 9 novembre 2017
Formulation	Solution concentrée à diluer de NBPT dans un solvant.
Usages	Toutes cultures
Dose et nombre d'apports par an	Injection ou pulvérisation au sol en plein ou localisé, en mélange extemporané avec un engrais azoté liquide type UAN ⁹ seul ou additionné de thiosulfate d'ammonium. Utilisation également en enrobage de granulés d'urée.

⁹ UAN : Urea-Ammonium Nitrate est une solution azotée constituée d'un mélange en solution d'urée et de nitrate d'ammonium.

	<ul style="list-style-type: none"> - 0,7 à 2 L pour 1000 L de solution azotée : injection/pulvérisation au sol - 1,5 à 3,2 L/Tonne d'urée (granulés) : enrobage <p>1 à 4 fois par an : identique aux époques d'apport en solution azotée pour chaque culture, généralement pendant la période de croissance végétative et avant floraison.</p>
Classification du produit au sens du règlement (CE) n° 1272/2008	<p>H361f : Susceptible de nuire à la fertilité H318 : Provoque des lésions oculaires graves</p> <p>Classement basé sur un rapport d'évaluation du NBPT des autorités australiennes de février 2011¹⁰ et les FDS des co-formulants. Aucun essai de toxicologie disponible pour la préparation.</p>
Exposition de l'opérateur	<p><u>Données identifiées comme manquantes :</u> <i>Une évaluation des risques pour la santé humaine découlant de l'utilisation de l'ensemble de produits AGRHO N PROTECT : il conviendra notamment d'estimer l'exposition de l'opérateur lors du mélange de la préparation aux solutions d'engrais ou de l'enrobage des granulés en utilisant un modèle d'exposition adapté qui devra être justifié.</i></p>
Exposition du consommateur	<p><u>Données identifiées comme manquantes :</u> <i>Une évaluation des risques pour les consommateurs en lien avec la distribution des niveaux de NBPT qui seraient estimés dans les eaux souterraines pouvant être utilisées comme eau de boisson.</i></p>
Devenir et comportement dans l'environnement	<p><u>Données identifiées comme manquantes :</u> <i>Une évaluation de la contamination potentielle des eaux souterraines par le NBPT.</i></p>
Ecotoxicité	<p><u>Milieu aquatique</u></p> <p>L'évaluation des risques conduite sur la base des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste à court-terme du NBPT n'est attendu pour les organismes aquatiques pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation.</p> <p><u>Milieu terrestre</u></p> <p>L'évaluation des risques conduite sur la base de des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste lié à l'utilisation d'AGRHO N PROTECT n'est attendu ni pour les vers de terre, ni sur l'émergence et la croissance des cultures, pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation.</p> <p><u>Evaluations/données considérées manquantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Une évaluation des risques pour les organismes terrestres (oiseaux et mammifères) pour des applications par pulvérisation avec des engrais liquides.</i> ✓ <i>Une évaluation des impacts d'AGRHO N PROTECT en dehors de l'inhibition des uréases, sur l'écologie et les fonctionnements biochimiques de la microflore du sol. Etudes ou informations sur la structure et le fonctionnement des communautés microbiennes des sols permettant de déterminer la possibilité de résilience des</i>

¹⁰ Existing Chemical Secondary Notification Assessment NA/467S, N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT), Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), february 2011. <https://www.nicnas.gov.au/>

	<i>communautés bactériennes après application du produit pourraient par exemple être proposées.</i>
Efficacité	<p>Bibliographie et publications scientifiques étayant notamment le rôle des inhibiteurs d'uréase dans la limitation de la volatilisation de l'ammoniac.</p> <p>L'ensemble des données d'efficacité disponibles (résultats expérimentaux présentés par le demandeur et données bibliographiques) permet de soutenir les effets revendiqués liés à l'inhibition de l'uréase du sol (limitation des pertes par volatilisation d'ammoniac et augmentation de la quantité d'azote disponible dans le sol).</p> <p>En revanche, les effets relatifs au rendement, à la teneur des grains en protéines ou aux teneurs en azote au niveau des parties aériennes (10 essais au champ mis en place en France) ne sont pas démontrés.</p>

2) N-(2-nitrophényl) triamide d'acide phosphorique (2-NPT)

- Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

La Direction générale de l'alimentation a sollicité l'Anses via une demande d'avis sur l'inscription de cette substance¹¹ à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003 (**Saisine n° 2011-SA-0207**).

Les conclusions ont été les suivantes :

« Les données disponibles étant insuffisantes, l'Agence ne peut se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 indiquant que « dans des conditions normales d'utilisation, il n'y a pas d'effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux ou des plantes, ni sur l'environnement » pour le 2-NPT »¹².

- Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

Aucune demande d'AMM n'a été soumise à ce jour à l'Anses.

3) Mélange de N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT) et de N-propyl thiophosphorique triamide (NPPT)

- Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

Aucune évaluation de ce mélange d'inhibiteurs d'uréase n'a été réalisée par l'Anses.

- Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

Dossier d'AMM en cours d'évaluation.

3.5 Inhibiteurs de nitrification : synthèse des évaluations de l'Anses

1) 3,4-diméthyl-1H-pyrazole phosphate (DMPP)

- Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

¹¹ Règlement (CE) n° 223/2012 de la Commission du 14 mars 2012.

¹² Avis n° 2011-SA-0207 du 30 septembre 2011 : Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'inscription de substances dans le règlement (CE) n° 2003/2003 dans le cadre de la 6^{ème} ATP.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0099

La Direction générale de l'alimentation a sollicité l'Anses via une demande d'avis sur l'inscription de cette substance¹³ à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003 (**Saisines n° 2011-SA-0207 et 2013-SA-0057**).

Les conclusions ont été les suivantes :

« Les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du DMPP indiquent qu'un effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu. L'Agence ne peut donc recommander l'inscription du DMPP au règlement (CE) n°2003/2003. »¹².

« L'Anses en prenant en compte l'Avis sur la Saisine n° 2011-SA-0207 ainsi que les nouvelles informations soumises, estime que la concentration maximale totale cumulée dans les eaux souterraines pour l'ensemble des métabolites évalués du DMPP serait supérieure 1,8 µg/L et pourrait dépasser 30 µg/L. Compte tenu du profil toxicologique du DMPP et de l'incertitude sur la caractérisation de ses métabolites, les éléments fournis par le pétitionnaire ne sont donc pas de nature à modifier les conclusions précédemment émises par l'Anses. Les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du DMPP et ses métabolites indiquent qu'un effet préjudiciable sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu et les nouvelles données communiquées par le détenteur de la molécule ne conduisent pas à remettre en cause ces conclusions. L'Agence ne peut donc recommander l'inscription du mélange DMPP au règlement (CE) n°2003/2003. »¹⁴

➤ Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

ENTEC N et ENTEC NPK	
Statut réglementaire de mise sur le marché	ENTEC N : Retrait d'AMM suite à avis défavorable du 18 juillet 2012 ENTEC NPK : Retrait d'AMM suite à avis défavorable du 18 juillet 2012
Formulation	ENTEC N : Granulés prêts à l'emploi composés d'engrais (sulfate et de nitrate d'ammoniaque et sulfate de magnésium) et d'un inhibiteur de nitrification (DMPP). ENTEC NPK : Granulés prêts à l'emploi composés d'engrais (ammoniaque, ammonitrate, sulfate et nitrate d'ammoniaque, sels, et oligoéléments) et d'un inhibiteur de nitrification (DMPP).
Usages	Cultures légumières, cultures fruitières, cultures industrielles vigne, grandes cultures et prairies.
Classification du produit	ENTEC N : Sans classement ENTEC NPK : Xn, R22 R36 S2-46 Classements par calcul basés sur la classification des matières premières et de leur teneur dans le produit fini. Aucun essai de toxicologie disponible pour les préparations.
Exposition de l'opérateur	Considérant l'ensemble des données disponibles, il n'est pas attendu de risque pour l'opérateur lié à l'utilisation du produit dans les conditions d'utilisation suivantes : - Port de gants et de lunettes de protection (en lien avec le pH des produits)

¹³ Règlement (UE) n° 1257/2014 de la Commission du 24 novembre 2014.

¹⁴ Avis n° 2013-SA-0057 du 29 avril 2013 : Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la saisine contradictoire sur les avis n°2011-9044 et n°2011-9047 (ENTEC N et ENTEC NPK) et n° 2011-SA-0207 (6ème ATP du Règlement (CE) n°2003/2003 : demande d'inscription de substances, dont le DMPP, à l'Annexe I de ce Règlement).

	<ul style="list-style-type: none"> - Port d'un masque de type FFP2 (en lien avec la granulométrie, aucun test d'attrition permettant de mesurer la friabilité du granulé n'ayant été réalisé).
Exposition du consommateur	<p>Des essais mesurant les quantités de DMPP retrouvées dans des cultures de blé, de pomme de terre, de laitue et de chou-rouge ont été présentés. Ces essais montrent que la quantité de DMPP retrouvée dans les plantes conduit à imposer un délai minimum avant récolte et pour la mise en pâture des prairies de 14 jours. Par ailleurs, la dégradation du DMPP dans le sol et dans la plante est susceptible de conduire à la formation de substances potentiellement toxiques pour le consommateur.</p> <p>Ainsi, compte tenu des éléments disponibles et de la présence potentielle de DMPP dans les cultures notamment légumières et les prairies, un risque pour le consommateur ne peut être exclu.</p>
Devenir et au comportement dans l'environnement	<p>Les données disponibles sur le devenir dans l'environnement du DMPP montrent que cette molécule qui appartient à la famille des pyrazoles, a un faible potentiel d'adsorption sur les particules du sol. En outre, les études de lysimétrie mettent en évidence une mobilité et une persistance potentielles de la molécule. La persistance du DMPP associée à la fréquence d'apport de l'ensemble de produits ENTEC N (jusqu'à 4 apports par an) peut conduire à une accumulation du DMPP dans le sol.</p> <p>Enfin, une part importante des produits de transformation du DMPP est de nature indéterminée. Par conséquent, le risque de contamination des eaux souterraines par le DMPP ne peut être exclu.</p> <p><u>Evaluations/données considérées manquantes :</u></p> <p>✓ <i>Dans l'étude soumise en système lysimétrique, une large proportion de radioactivité dans les lixiviats est non identifiée. Les résultats mettent en évidence une mobilité et une persistance potentielles de la molécule ou de ses produits de transformation dans le lixiviat. Au vu des résultats de cette étude réalisée dans des conditions représentatives, le risque de contamination des eaux souterraines, et donc potentiellement des eaux destinées à la consommation, ne peut être exclu.</i></p> <p><i>De ce fait, sur la base d'un schéma de dégradation dans le sol, de l'identification et du comportement dans le sol des produits de transformation, des calculs de concentrations dans les eaux souterraines pour chaque composé pertinent d'un point de vue toxicologique devraient être présentés.</i></p>

Ecotoxicité	<p>Aucun essai réalisé avec les produits. Essais/données uniquement disponibles sur le DMPP.</p> <p><u>Milieu aquatique</u> L'évaluation des risques conduite sur la base des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste à court-terme du DMPP n'est attendu pour les organismes aquatiques (via drainage ou ruissellement) dans pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation.</p> <p><u>Eutrophisation (lié à l'apport annuel d'azote):</u> Respecter une zone minimale de 5 mètres, sans apport, équipée d'un dispositif végétalisé en bordure des points d'eau.</p> <p><u>Milieu terrestre</u> L'évaluation des risques conduite sur la base des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste lié à l'utilisation d'ENTEC N ou ENTEC NPK n'est attendu ni pour les vers de terre, ni pour la faune sauvage (oiseaux et mammifères), ni sur la microflore du sol, pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation.</p> <p><u>Evaluations/données considérées manquantes :</u> ✓ <i>Toutefois, la littérature scientifique fait état d'effets négatifs du DMPP, en dehors de la nitrification, sur l'écologie et les fonctionnements biochimiques de la microflore du sol. Une étude ou des informations sur la structure et le fonctionnement des communautés microbiennes des sols permettrait de déterminer s'il y a un retour à l'état d'équilibre initial des communautés bactériennes (état avant application des produits ENTEC N ou ENTEC NPK).</i></p>
Efficacité	<p>Efficacité du DMPP est largement documentée dans la littérature scientifique (mais efficacité fortement dépendante des conditions pédoclimatiques).</p> <p>ENTEC N : Essais au champ mis en œuvre en Allemagne et en France sur différentes cultures (blé, maïs, pomme de terre, betterave sucrière, prairies).</p> <p>ENTEC NPK : Essais au champ mis en œuvre en Allemagne et en France sur différentes cultures (blé d'hiver, maïs, pomme de terre, poireau, carotte, chou-fleur, céleri, citronnier, pommier, vigne).</p> <p><u>Effet sur le rendement :</u> ENTEC NP : Dans certains essais et pour une dose d'engrais donnée, l'efficacité agronomique des produits est équivalente avec ou sans retardateur de nitrification. En revanche, pour d'autres essais, l'ajout de DMPP permet une meilleure valorisation de l'azote apporté par l'engrais.</p> <p>ENTEC NPK : Dans certains essais et pour une dose d'engrais donnée, l'efficacité agronomique des produits est équivalente avec ou sans retardateur de nitrification. En revanche, pour d'autres essais, l'ajout de DMPP permet une meilleure valorisation de l'azote apporté par l'engrais. Des effets sur la qualité des produits ou le fonctionnement de la plante (cas de la vigne) sont également enregistrés.</p>

	<p><u>Effet sur les pertes par lixiviation et volatilisation</u></p> <p>La présence de l'inhibiteur de nitrification permet une nitrification lente et régulière de l'azote ammoniacal en nitrate. Les émissions gazeuses de NO₂ dans l'atmosphère ainsi que le transfert des nitrates vers les nappes phréatiques sont ainsi réduits.</p> <p>ENTEC N : La revendication concernant la diminution des pertes d'azote par lixiviation est mise en évidence pour quelques cas particuliers. En revanche, celle qui concerne la limitation des pertes gazeuses n'est pas démontrée dans le dossier.</p> <p>ENTEC NPK : La revendication concernant la diminution des pertes d'azote par lixiviation est mise en évidence dans un essai. En revanche, celle qui concerne la limitation des pertes gazeuses n'est pas démontrée dans le dossier.</p>
--	--

2) Dicyandiamide (DCD)

➤ Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

La Direction générale de l'alimentation a sollicité l'Anses via une demande d'avis sur l'inscription de cette substance¹⁵ à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003 (**Saisine n° 2011-SA-0207**).

Les conclusions ont été les suivantes :

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

➤ Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

AGRHO NH4 PROTECT	
Statut réglementaire de mise sur le marché	Conclusions d'évaluation de l'Anses du 19 janvier 2017 Autorisé : AMM n° 1170075 du 12 juillet 2017.
Formulation	Liquide à diluer
Usages	Toutes cultures
Dose et nombre d'apports par an	Pulvérisation ou injection au sol, en mélange extemporané avec un engrais azoté liquide type UAN ¹⁶ ou avec du lisier ou en enrobage d'engrais solide type ASN ¹⁷ . <ul style="list-style-type: none"> - 5 à 10 L / 1000 L d'engrais liquide UAN - 2,2 à 4,4 L/Tonne d'engrais solides ASN - 5 à 10 L/100 kg d'azote organique (lisier) 1 à 4 fois par an : Identique aux époques d'apport en solution azotée pour chaque culture, généralement pendant la période de croissance végétative et avant floraison.
Classification du produit au sens du règlement (CE) n° 1272/2008	Sans classement Aucun essai de toxicologie disponible pour la préparation.

¹⁵ Règlement (CE) n° 1107/2008 de la Commission du 7 novembre 2008.

¹⁶ UAN : Urea-Ammonium Nitrate est une solution azotée constituée d'un mélange en solution d'urée et de nitrate d'ammonium.

¹⁷ ASN : Ammonium Sulfate Nitrate

	En revanche, des essais toxicologiques sont disponibles pour le DCD.
Exposition de l'opérateur	Considérant l'ensemble des données disponibles, il n'est pas attendu de risque pour l'opérateur lié à l'utilisation du produit AGRHO NH4 PROTECT sans port d'Equipement de Protection Individuelle (EPI).
Exposition du consommateur	Compte tenu de la nature du produit AGRHO NH4 PROTECT, des usages et du mode d'apport revendiqués, il n'est pas attendu de risque pour le consommateur.
Devenir et au comportement dans l'environnement	<u>Transfert vers les eaux souterraines</u> Compte tenu des usages et du mode d'apport revendiqués pour le produit AGRHO NH4 PROTECT et de son absence de classification, il n'est pas attendu de risque pour l'environnement et la santé humaine lié à son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées.
Ecotoxicité	<u>Milieu aquatique</u> L'évaluation des risques conduite sur la base des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste lié à l'utilisation du produit AGRHO NH4 PROTECT n'est attendu pour les organismes aquatiques pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation.
	<u>Milieu terrestre</u> L'évaluation des risques conduite sur la base des données d'écotoxicologie (cf. Annexe 2) permet de conclure qu'aucun effet néfaste lié à l'utilisation du produit AGRHO NH4 PROTECT n'est attendu ni sur les vers de terre, ni sur la faune sauvage (oiseaux et mammifères), ni sur l'émergence et la croissance de l'avoine et du colza, pour les usages et dans les conditions d'emploi retenues suite à l'évaluation.
Efficacité	Au regard des données d'efficacité potentielle disponibles (données bibliographiques et résultats d'études conduites en laboratoire ainsi qu'au champ présentés), les effets revendiqués liés à l'inhibition de la nitrification [limitation des pertes en azote (nitrate et protoxyde d'azote) et augmentation de la quantité d'azote disponible pour les plantes dans le sol] sont considérés soutenus. Ces résultats d'essais ne concernent que le produit AGRHO NH4 PROTECT en mélange avec des engrais azotés minéraux. Aucun essai avec des engrais organique (lisier) n'a été soumis. <u>Evaluations/données considérées manquantes :</u> Démonstration de l'efficacité d'AGRHO NH4 PROTECT en mélange avec des engrais organiques (lisiers).

3) Mélange dicyandiamide (DCD) / 1,2,4-triazole (TZ)

➤ Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

La Direction générale de l'alimentation a sollicité l'Anses via une demande d'avis sur l'inscription de cette substance¹⁸ à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003 (saisine n° 2011-SA-0207).

¹⁸ Règlement (CE) n° 223/2012 de la Commission du 14 mars 2012.

Les conclusions ont été les suivantes :

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

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

En conclusion, les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du mélange DCD/TZ indiquent qu'un effet préjudiciable, sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu. L'Agence ne peut donc recommander l'inscription du mélange DCD/TZ au règlement (CE) n°2003/2003 »¹².

➤ Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

Aucune demande d'AMM n'a été soumise à ce jour à l'Anses.

4) Mélange 1,2,4-triazole (TZ) / 3-méthylpyrazole (MP)

➤ Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

La Direction générale de l'alimentation a sollicité l'Anses via une demande d'avis sur l'inscription de cette substance¹⁹ à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003 (**Saisine n° 2011-SA-0207**).

Les conclusions ont été les suivantes :

« Les données étant insuffisantes pour évaluer le 3-méthylpyrazole (MP), l'Agence ne peut se prononcer sur le respect de l'article 14 du règlement (CE) n° 2003/2003 pour cette substance. Par ailleurs, les informations identifiées et utilisées pour l'évaluation du 1,2,4-triazole (TZ) indiquent qu'un effet préjudiciable, sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement ne peut être exclu. En conclusion, les données sur le 3-méthylpyrazole étant insuffisantes pour réaliser une évaluation, l'Agence ne peut donc recommander l'inscription du mélange TZ/MP au règlement (CE) n° 2003/2003. »¹²

➤ Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

Aucune demande d'AMM n'a été soumise à ce jour à l'Anses.

5) Nitrapyrine

➤ Evaluation dans le cadre de l'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003

Cet inhibiteur de nitrification n'est à ce jour pas inscrit à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003.

➤ Evaluation dans le cadre des demandes d'AMM

Après soumission, un demandeur a notifié à l'Anses l'abandon de sa demande.

¹⁹ Règlement (CE) n° 223/2012 de la Commission du 14 mars 2012.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

En se fondant sur les données soumises dans le cadre des dossiers de demande d'AMM ainsi que sur des données de la littérature, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- Les données disponibles, à l'exception de celles portant sur la dicyandiamide²⁰, sont insuffisantes pour conduire une évaluation permettant, dans les conditions d'emploi prescrites, de conclure à l'absence d'effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement des produits contenant des substances inhibitrices des uréases ou de la nitrification.
- Au regard des résultats des études conduites en laboratoire et en plein champ ainsi que des données de la littérature, il est montré, d'une part que les différents produits contenant des inhibiteurs d'uréases permettent de réduire la volatilisation de l'azote uréique et, d'autre part que ceux contenant des inhibiteurs de la nitrification permettent de réduire les émissions directes de N₂O (protoxyde d'azote).
- Le tableau présenté ci-après présente un résumé du statut réglementaire des substances inhibitrices et des produits contenant ces substances inhibitrices ainsi que les résultats de l'évaluation conduite par l'Anses dans le cadre d'une demande d'AMM ou d'un avis sur saisine :

Fonction revendiquée	Substances (N°CAS)	Statut réglementaire relatif à un effet inhibiteur d'uréases ou de nitrification		Résultats de l'évaluation conduite par l'Anses dans le cadre d'une demande d'AMM (AMM) ou d'un avis sur saisine (AVIS)
		Règlement (CE) n°2003/2003 relatif aux engrais	AMM en France contenant la substance	
Inhibiteurs d'uréases	N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT) (N° CAS : 94317-64-3)	Inscrit à l'annexe I	Aucune AMM	AMM Manque de données pour finaliser l'évaluation. Les risques suivants ne peuvent être exclus : Opérateurs, contamination eaux souterraines, consommateurs, oiseaux et mammifères, microfaune du sol
	N-(2-nitrophényl) triamide d'acide phosphorique (2-NPT) (N° CAS : 874819-71-3)	Inscrit à l'annexe I	Aucune demande d'AMM soumise à l'Anses	AVIS Données disponibles insuffisantes , pour s'assurer que dans des conditions normales d'utilisation, il n'y ait pas d'effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement ».
	Mélange N-butyl thiophosphorique triamide (NBPT) (N° CAS : 94317-64-3) et N-propyl thiophosphorique triamide (NPPT) (N° CAS : 916809-14-8)	Inscrit à l'annexe I	Demande d'AMM en cours d'évaluation à l'Anses	-

²⁰ AMM n° 1170075

Fonction revendiquée	Substances (N°CAS)	Statut réglementaire relatif à un effet inhibiteur d'uréases ou de nitrification		Résultats de l'évaluation conduite par l'Anses dans le cadre d'une demande d'AMM (AMM) ou d'un avis sur saisine (AVIS)
		Règlement (CE) n°2003/2003 relatif aux engrais	AMM en France contenant la substance	
Inhibiteurs de nitrification	3,4-diméthyl-1H-pyrazole phosphate (DMPP) (N° CAS : 202842-98-6)	Inscrit à l'annexe I	Aucune AMM	AVIS Les informations disponibles indiquent qu'un effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement ne peut être exclu. AMM Manque de données pour finaliser l'évaluation : Contamination eaux souterraines, risque consommateur, impact microfaune du sol
Inhibiteurs de nitrification	Dicyandiamide (DCD) (N° CAS : 461-58-5)	Inscrit à l'annexe I	AMM n° 1170075	AVIS Données disponibles insuffisantes, au moment de l'évaluation pour évaluer les effets potentiellement nocifs sur l'environnement. AMM Données disponibles suffisantes pour s'assurer dans les conditions d'emploi prescrites de l'absence d'effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement.
	Mélange Dicyandiamide (DCD) (N° CAS : 461-58-5) et 1,2,4-triazole (TZ) (N° CAS : 288-88-0)	Inscrit à l'annexe I	Aucune demande d'AMM soumise à l'Anses	AVIS Les informations disponibles indiquent qu'un effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement ne peut être exclu.
	Mélange 1,2,4-triazole (TZ) (N° CAS : 288-88-0) et 3-méthylpyrazole (MP) (N° CAS : 1453-58-3)	Inscrit à l'annexe I	Aucune demande d'AMM soumise à l'Anses	AVIS Les informations disponibles indiquent qu'un effet nocif sur la santé humaine, la santé animale et sur l'environnement ne peut être exclu
	Nitrapyrine (N° CAS : 1929-82-4)	Non inscrit à l'annexe I	Demande d'AMM soumise à l'Anses #	-

Retrait de la demande d'AMM par le demandeur avant finalisation par l'Anses.

L'Agence recommande que :

- les différents travaux menés visant à optimiser, maîtriser et raisonner la fertilisation azotée soient poursuivis, ils devraient permettre de développer des leviers alliant à la fois performance des exploitations et innocuité pour l'homme et l'environnement ;
- préalablement à la recommandation de l'utilisation d'inhibiteurs d'uréases et/ou de nitrification dans les itinéraires techniques liés à la fertilisation azotée, une évaluation soit conduite au regard des autres bonnes pratiques agricoles disponibles qui pourraient permettre de limiter les phénomènes de volatilisation ;
- des données soient générées afin de mieux documenter les dangers et les risques sanitaires et environnementaux relatifs à une utilisation de ces inhibiteurs.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Inhibiteurs uréase, inhibiteur nitrification, azote, nitrate, urée, ammoniac, ammonium, PREPA, BPA, émissions atmosphériques.

BIBLIOGRAPHIE

Cantarella H., Otto R., Rodrigues Soares J., Gomes de Brito Silva A. Agronomic efficiency of NBPT as a urease inhibitor: A review. *J. Adv. Res.* 2018;13:19–27. doi: 10.1016/j.jare.2018.05.008

Constantin J, Beaudoin N., Meyer N., Crignon R., Tribouillois H, *et al.* Concilier la réduction de la lixiviation nitrique, la restitution d'azote à la culture suivante et la gestion de l'eau avec les cultures intermédiaires. *Innovations Agronomiques*, INRA, 2017, 62, pp.1-12. <hal-01770351>.

Etude réalisée par I Care Environnement et le Céréopa pour le compte de l'ADEME, 2014. Analyse d'une stratégie d'actions visant la réduction de la dépendance énergétique des exploitations agricoles par la maîtrise de la fertilisation azotée, rapport final, 132p.

Etude réalisée par Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique (CITEPA) pour le compte de l'ADEME, 2013. Analyse du potentiel de 10 actions de réduction des émissions d'ammoniac des élevages français aux horizons 2020 et 2030, rapport final, 242p.

Expertise collective réalisée par l'INRA pour le compte de l'ADEME, du MAAF et du MEDDE, 2013. Quelle contribution de l'agriculture française à la réduction des émissions de gaz à effet de serre ? Potentiel d'atténuation et coût de dix actions techniques, rapport final, 92p.

Guide de la fertilisation raisonnée du COMIFER. 2ème édition. Editions France Agricole, 2017.

Grundmann G.L., Rolston D.E., 1987. A water function approximation to degree of anaerobiosis associated with denitrification. *Soil Sci.*, 144, 437-441.

Khalil. K. Emissions de N₂O par nitrification et dénitrification à l'échelle de la motte de sol: effet de la structure du sol, de l'aération et des activités microbiennes. *Sciences de la Terre*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2003. Français. <tel-00008117>.

Klaus Butterbach-Bahl K., Per Gundersen P., Per Ambus P, *et al.* 2011. Nitrogen processes in terrestrial ecosystems. In: Sutton M.A., Hoxard C.M., Erisman J.W., *et al.* Eds *The European nitrogen assessment: sources, effects and policy perspectives*. Cambridge University Press, p.99-125.

Martinez, J., *et al.* Les émissions d'ammoniac et de gaz azotés à effet de serre en agriculture. Editions CORPEN. 2006.

Synthèse bibliographique sur les inhibiteurs d'uréase – Inra Grande Paroisse – juillet 2006

ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau des inhibiteurs et préparations objets de la saisine : évaluation et statut réglementaire pour la mise en marché

ANNEXE 2

Informations détaillées relatives aux propriétés physico-chimiques, toxicologiques, écotoxicologiques et à la présence de résidus dans les denrées consommées, ainsi qu'au devenir dans l'environnement pour chacun des inhibiteurs objet de la saisine.

ANNEXE 1

Tableau des inhibiteurs et préparations objets de la saisine : évaluation et statut réglementaire pour la mise en marché
Inhibiteurs d'uréase

Inhibiteur		Annexe I du Règlement 2003/2003		Demande d'AMM				
Abr.	Nom chimique/n° CAS	Inscription	Evaluation Anses	Dossiers	Type de demande	Formulation	Avis/Conclusions d'évaluation ANSES	Décision
NBPT	N-butyl thiophosphorique triamide (N° CAS : 94317-64-3)	Oui Regl (CE) n° 1107/2008 de la Commission du 7 novembre 2008	Non	AZOKEEP	AMM	Solution de NBPT + solvant + colorant	Conclusions d'évaluation de l'Anses du 17 février 2017 (dossier 2015-1795 et 2015-2295)	Refus d'autorisation du 9 novembre 2017
				AGRHO N PROTECT	AMM	Solution de NBPT + solvant + colorant	Conclusions d'évaluation de l'Anses du 17 février 2017 (dossier 2015-1742)	Refus d'autorisation du 9 novembre 2017
				1 dossier d'AMM en cours d'évaluation				
2-NPT	N-(2-nitrophényl) triamide d'acide phosphorique (N° CAS : 874819-71-3)	Oui Regl (UE) n° 223/2012 de la Commission du 14 mars 2012	Oui Saisine 2011-SA-0207	Aucun dossier d'AMM déposé à ce jour				
NBPT/ NPPT	Mélange N-butyl thiophosphorique triamide (N° CAS : 94317-64-3) et N-propyl thiophosphorique triamide (N° CAS : 916809-14-8)	Oui Regl (UE) n° 1257/2014 de la Commission du 24 novembre 2014	Non	1 dossier d'AMM en cours d'évaluation				

Inhibiteurs de nitrification

Inhibiteur		Annexe I du Règlement 2003/2003		Demande d'AMM				
Abr.	Nom chimique	Inscription	Evaluation Anses	Dossiers	Type de demande	Formulation	Avis/Conclusions d'évaluation ANSES	Décision
DMPP	3,4-diméthyl-1H-pyrazole phosphate (N° CAS : 202842-98-6)	Oui Regl (UE) n° 1257/2014 de la Commission du 24 novembre 2014	Oui Saisines 2011-SA-0207 et 2013-SA-0057	ENTEC N	AMM	Sulfate d'ammoniaque : 50 à 75% ; Nitrate d'ammoniaque : 20 à 45% ; Nitrate d'ammoniaque calcique : 2,5 à 12,5% ; Sulfate de magnésium calciné : 0,5 à 2,5% ; DMPP : < 0,5%	Avis de l'Anses du 18 juillet 2012 (dossier 2011-9044)	Retrait d'AMM
				ENTEC NPK	AMM	Acide NP : 20 à 65% ; Ammoniaque : 1 à 15% ; Ammonitrate : 5 à 40% ; Sulfate d'ammoniaque : 2,5 à 25% ; Chlorure de potassium : 2 à 40% ; Sulfate de potassium : 2 à 40% ; sels de magnésium : 7 à 20% ; oligoéléments : 0,01 à 2% ; DMPP : < 0,5%	Avis de l'Anses du 18 juillet 2012 (dossier 2011-9047)	Retrait d'AMM
DCD	Dicyandiamide (N° CAS : 461-58-5)	Oui Regl (CE) n° 1107/2008 de la Commission du 7 novembre 2008	Oui Saisine 2011-SA-0207	AGRHO NH4 PROTECT	AMM	Solution Dicyandiamide + DMSO (solvant).	Conclusions d'évaluation de l'Anses du 19 janvier 2017 (dossier 2015-5995)	Autorisé AMM n° 1170075 du 12 juillet 2017
DCD/TZ	Mélange Dicyandiamide (N° CAS : 461-58-5) et 1,2,4-triazole (N° CAS : 288-88-0)	Oui Regl (UE) n° 223/2012 de la Commission du 14 mars 2012	Oui Saisine 2011-SA-0207	Aucun dossier d'AMM déposé à ce jour				

Inhibiteur		Annexe I du Règlement 2003/2003		Demande d'AMM				
Abr.	Nom chimique	Inscription	Evaluation Anses	Dossiers	Type de demande	Formulation	Avis/Conclusions d'évaluation ANSES	Décision
TZ/MP	Mélange 1,2,4-triazole (N° CAS : 288-88-0) et 3-méthylpyrazole (N° CAS : 1453-58-3)	Oui Regl (UE) n° 223/2012 de la Commission du 14 mars 2012	Oui Saisine 2011-SA- 0207	Aucun dossier d'AMM déposé à ce jour				
Nitrapyrine	Nitrapyrine (N° CAS : 1929-82-4)	Non	Non	1 dossier d'AMM abandonné par la firme				

ANNEXE 2

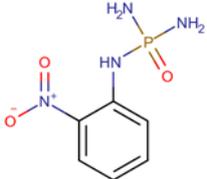
Informations détaillées relatives aux propriétés physico-chimiques, toxicologiques, écotoxicologiques et à la présence de résidus dans les denrées consommées, ainsi qu'au devenir dans l'environnement pour chacun des inhibiteurs objet de la saisine

2-NPT
(N-(2-nitrophényl) triamide d'acide
phosphorique)

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)	Phosphoric triamide, N-(2-nitrophenyl)- (2-NPT)
Fonction	Inhibiteur d'uréase

Identité

Nom chimique (IUPAC)	N-(2-nitrophenyl)-phosphoric triamide N-(2-Nitrophenyl)phosphoric TriaMide;N-diaminophosphoryl-2-nitroaniline
N° CAS	874819-71-3
N° EC (EINECS ou ELINCS)	618-024-0 et 477-690-9
Formule moléculaire	C ₆ H ₉ N ₄ O ₃ P
Masse molaire	216.134 g/mol
Formule structurale	

Propriétés physicochimiques

Source des données :

Les données présentées ci-dessous proviennent du dossier d'enregistrement REACH :

<https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.105.163>

Température de fusion	195.4°C
Apparence	Solide
Pression de vapeur	0 hPa à 20°C (estimation)
Densité	1.558 à 20°C
Solubilité dans l'eau	1394 mg/L à 20°C
Tension de surface	70.39 mN/m (à 20°C et 1003 mg/L)
Coefficient de partage	Log K _{ow} (Log P _{ow}) : 0.51 à 25°C
Auto-inflammabilité	292°C
Inflammabilité	La substance n'est pas hautement inflammable
Propriétés explosives	La substance n'a pas de propriétés explosives

Impact sur la santé humaine et animale

Source des données :

Site de l'ECHA :

1. Inventaire de classification et étiquetage : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/125641> (accès le 03/08/2018)
2. Dossier d'enregistrement REACH : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/5898> (accès le 26/02/2019)
3. Brief profile : <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.105.163> (accès le 26/02/2019)

Site de l'EPA: <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID40470389#toxicity-values> (accès le 03/08/2018)

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Aucune information n'est disponible pour ce point

Toxicité aiguë

DL₅₀ orale, rat

2000 mg/kg pc
 (site de l'EPA)

>2000 mg/kg bw
 (Dossier d'enregistrement REACH)

DL₅₀ dermale, rat

>2000 mg/kg bw
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Irritation cutanée

Non irritant (lapin) (2004)
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Irritation oculaire

Non irritant (lapin) (2004)
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Sensibilisation cutanée

Non sensibilisant (cobaye) (2004)
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Toxicité à court terme

28 jours rat: 30 mg/kg pc/jour
 (Site de l'EPA)

28 jours rat (OCDE 407) : 30 mg/kg pc/jour
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Toxicité à long terme

Données pour le travailleur

Exposition par inhalation :
 DNEL = 700 µg/m³
 Exposition par voie orale :

Données pour la population générale

DNEL = 33 mg/kg pc/jour (brief profile ECHA)
Exposition par inhalation : DNEL = 175 µg/m ³ Exposition dermale : DNEL = 16mg/kg pc/jour Exposition orale : DNEL = 50 µg/kg pc/jour (brief profile ECHA)

Génotoxicité

Etude *in vitro*

Ames (2004) : positif, augmentation statistiquement significative de mutants sur les souches TA 1537 et TA 98 Essai de mutation génique sur cellules de mammifères : négatif (Dossier d'enregistrement REACH)

Etude *in vivo*

Test du micronoyau (2005) : négatif (Dossier d'enregistrement REACH)

Effets toxiques sur la reproduction

Toxicité pour la reproduction

NOAEL parentale pertinente

Rat (OCDE 421) : 45 mg/kg pc/jour (Dossier d'enregistrement REACH)

NOAEL pour la reproduction pertinente

Rat (OCDE 421) : 135 mg/kg pc/jour (Dossier d'enregistrement REACH)
--

NOAEL pour la descendance pertinente

Rat (OCDE 421) : 135 mg/kg pc/jour (Dossier d'enregistrement REACH)
--

Résumé pour le N-(2-nitrophenyl)-phosphoric triamide

	Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)			Non disponible
Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)			Non disponible
Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)			Non disponible
Niveau acceptable d'exposition aiguë pour l'opérateur ou Acute Acceptable Operator Exposure Level (AAOEL)			Non disponible

Classification selon les données toxicologiques

Substance :

N-(2-Nitrophenyl)phosphoric triamide (2-NPT)

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008²¹:

Absence de classification harmonisée

Proposition de classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :

H360 cat. 1A
(REACH proposition issue de 1 notifiant)

H302, H312, H315, H319, H332, H335
(REACH proposition issue de 1 notifiant)

H360 cat. 1B
(Dossier d'enregistrement REACH)

Substance identifiée comme répondant aux critères de l'Annexe III du Règlement REACH²²: **suspectée d'être cancérogène, mutagène et reprotoxique.**

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Aucun dossier de demande d'AMM évalué par l'ANSES.

Aucune donnée n'a été soumise.

Devenir et comportement dans l'environnement

Aucun dossier de demande d'AMM évalué par l'ANSES. Aucune donnée n'a été soumise.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Ecotoxicologie

Aucun dossier de demande d'AMM évalué au niveau national. Aucune donnée n'a été soumise.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

²¹ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

²² Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques

Substance :

N-(2-Nitrophenyl)phosphoric triamide (2-NPT)

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

Absence de classification harmonisée

Proposition de classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :

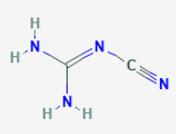
H412
(Proposition Autrichienne en cours d'évaluation à l'ECHA)

DCD
(Dicyandiamide)

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)	Dicyandiamide (DCD) / Cyanoguanidine
Fonction	Inhibiteur d'uréase

Identité

Nom chimique (IUPAC)	2-cyanoguanidine
N° CAS	461-58-5
N° EC (EINECS ou ELINCS)	207-312-8
Pureté minimale de la substance telle que manufacturée	≥ 995 g/kg
Formule moléculaire	C ₂ H ₄ N ₄
Masse molaire	84.08 g/mol
Formule structurale	

Propriétés physicochimiques

Source des données :

Les données présentées ci-dessous proviennent du dossier de demande d'AMM du produit AGRHO NH₄ PROTECT évalué par l'ANSES et le dossier d'enregistrement REACH : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15751> (accès le 30/07/2018);

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Température de fusion	209 - 212 °C (pureté ≥ 99.5%) ^A
Apparence	Poudre cristalline ^A
Pression de vapeur	< 0.076mm Hg à 20 °C ^A
Constante de la loi de Henry	Aucune donnée
Solubilité dans l'eau	32 g/L à 20°C (> 99.5 %) ^A
Solubilité dans des solvants organiques	30.02 g/L à 20°C dans le méthanol ^A 6.32 g g/L à 20 °C dans l'acétone ^A 258.4 g/L à 20°C dans le diméthylformamide ^A
Coefficient de partage	log P _{OW} = -1.15 ^A

Constante de dissociation	Aucune donnée
Auto-inflammabilité	Auto-inflammabilité > 360°C
Inflammabilité	La substance n'est pas hautement inflammable
Propriétés explosives	La substance n'a pas de propriétés explosives

Impact sur la santé humaine et animale

Source des données :

- Rapport « MAK value document » : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb46158e0024>
- Dossier d'enregistrement REACH : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15751> (accès le 30/07/2018)
- « Screening Information Dataset » (SIDS) OCDE^A :
- <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/461585.pdf> (accès le 02/08/2018)
- Projet de rapport d'évaluation sur la substance active cyanamide (DAR), rédigé par l'Allemagne dans le cadre de la directive 91/414/CEE^A

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Dans le dossier d'enregistrement REACH, les études sont catégorisées en fonction de leur robustesse La catégorie 'Key study' désigne les études les plus robustes, viennent ensuite 'Weight of Evidence (WoE)', 'supportive' et 'ignored'(disregarded due to major methodological deficiencies).

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Aucune information n'est disponible pour ce point

Toxicité aiguë

DL ₅₀ orale, rat	> 30 000 mg/kg pc (REACH Key ; SIDS OCDE ^A) > 7000 mg/kg pc (REACH WoE) > 10 000 mg/kg pc (REACH WoE ; DAR cyanamide ^A ; MAK value) > 5 g/kg (DAR cyanamide)
DL ₅₀ cutanée, rat	> 2000 mg/kg pc ; lapin (REACH Key ; DAR cyanamide ^A ; MAK value) > 2000 mg/kg pc ; lapin (REACH Key)
CL ₅₀ inhalation, rat	> 259 mg/m ³ /4 h corps entire ; concentration maximale atteignable (REACH Key) (MAK value) > 0.259 mg/L/4 h concentration max atteignable, corps entier (DAR cyanamide ^A)
DL ₅₀ intrapéritonéal	> 4000 mg/kg souris (SIDS OCDE ^A ; MAK value) > 3000 mg/kg lapin (SIDS OCDE ^A ; MAK value)
Irritation cutanée	Non irritant lapin (REACH Key ; DAR cyanamide ^A ; MAK value)

Irritation oculaire

Légèrement irritant cochon d'Inde (SIDS OCDE^A)

Non irritant (REACH Key ; DAR cyanamide^A ; MAK value)

Sensibilisation cutanée

Non sensibilisant ; cochon d'Inde (REACH Key)

Non sensibilisant ; cochon d'Inde, 2 études (REACH supportive)

Non sensibilisant ; cochon d'Inde, 3 études (SIDS OCDE^A ; MAK value)

Toxicité à court terme

Organe cible / effet critique

90-j rat (1998) pas de ligne directrice. Effet/cible :
 hématopoïétique / sang (REACH Key)

Rat : ↓ poids corporel

NOAEL (No observed adverse effect level ou dose sans effet néfaste), orale pertinente

90-j rat (1998) pas de ligne directrice : 570 mg/kg pc/j (REACH Key)

90-j rat (1985) : 24 000 ppm (REACH WoE) 24 000 ppm 1600 ♂/1900 ♀ mg/kg pc/j (MAK value)

28-j rat (1982/83) : 2000 ppm (REACH WoE)

28-j rat (1983) : 240 mg/kg pc/j (MAK value)

28/90-j chien (1989/90/91) : 900 mg/kg pc/j -625 mg/kg pc/j (REACH WoE) étude non utilisable (MAK value)

90-j rat (1991) : 2.5% (REACH WoE) Pas de NOAEL fixée (MAK value)

90-j rat (1991) : 2.5% (REACH WoE)

5-j rat (1947) : 1000 mg/kg pc/j (MAK value)

Rat. Combiné dose répétée reprotoxicité / développemental (1998) :

1000 mg/kg pc/j (REACH WoE ; SIDS OCDE^A)

Génotoxicité

Etudes *in vitro*

Ames (1989) : négatif -/+S9, équivoque avec activation métabolique S14 uniquement TA98 (REACH supportive ; DAR cyanamide^A ; MAK value)

Ames (1984) : négatif -/+S9 (REACH WoE ; DAR cyanamide^A ; MAK value)

Ames (1997) : 4 études sur bactérie, 1 seulement de valide : négatif -/+S9 (SIDS OCDE^A)

UDS (1985) : négatif (REACH WoE ; DAR cyanamide^A ; MAK value)

Aberration chromosomique CHO cellules (1985) : non clastogène (REACH WoE ; DAR cyanamide^A ; MAK value)

Aberration chromosomique (1997) : 2 études sur cellule de mammifère, 1 seulement de valide : non clastogène (SIDS OCDE^A)

CHO/HGPRT (1985) : négatif (REACH WoE ; DAR cyanamide^A ; MAK value)

Non génotoxique

Toxicité à long terme et cancérogénicité

Effets à long terme (organe cible / effet critique)

NOAEL à long terme pertinente

Rat : ↓ poids corporel et ↓ gain de poids corporel
<p><u>2-ans Rat Crl:CD@BR (1992) :</u> 15 000 ppm = 529 ♂ / 694 ♀ mg/kg pc/j (REACH Key) 15 000 ppm = 695.6 ♂ / 887.1 ♀ mg/kg pc/j (DAR cyanamide^A) 15 000 ppm = 540-1480 ♂ / 690-1760 ♀ mg/kg pc/j (MAK value)</p> <p><u>2-ans Rat (1963) :</u> 10 000 ppm (REACH supportive)</p>
/
<p><u>2-ans Rat Crl:CD@BR (1992) :</u> non cancérigène (REACH Key ; DAR cyanamide^A ; MAK value)</p> <p><u>2-ans Rat Fischer 344 (1997/96) :</u> non cancérigène (REACH supportive ; SIDS OCDE^A ; DAR cyanamide^A ; MAK value)</p> <p><u>2-ans Rat (1963) :</u> non cancérigène (REACH supportive).</p>

Cancérogénicité (organe cible, type de tumeur)

NOAEL pour la cancérogénicité pertinente

Effets toxiques sur la reproduction

Toxicité pour la reproduction

Cible / effet critique

<p><u>Rat 2-Génération (1992) :</u> ↓ poids corporel et ↓ gain de poids corporel ; ↓ légère du taux fertilité et du taux de gestation (REACH Key ; DAR cyanamide^A)</p> <p><u>Rat Combiné dose répétée reprotoxicité / développemental (1998) :</u> pas d'effet (REACH supportive ; SIDS OCDE^A)</p>
<p><u>Rat 2-Génération (1992) :</u> 15 000 ppm = 725 ♂ / 1002 ♀ mg/kg pc/j (REACH Key) 15 000 ppm = 1100 ♂ / 1300 ♀ mg/kg pc/j (DAR cyanamide^A) 5000 ppm = 310-370 ♂ / 390-450 ♀ mg/kg pc/j (MAK value)</p> <p><u>Rat Combiné dose répétée reprotoxicité / développemental (1998) :</u> 1000 mg/kg pc/j (REACH supportive ; SIDS OCDE^A)</p>

NOAEL parentale pertinente

NOAEL pour la reproduction pertinente

Rat 2-Génération (1992) :
 non reprotoxique (REACH Key)
 non reprotoxique / NOAEL 15000 ppm (DAR cyanamide^A)

Rat Combiné dose répétée reprotoxicité / développemental (1998) :
 non reprotoxique / NOAEL 1000 mg/kg pc/j (REACH supportive ; SIDS OCDE^A)

NOAEL pour la descendance pertinente

Rat 2-Génération (1992) :
 15 000 ppm (REACH Key)

Rat Combiné dose répétée reprotoxicité / développemental (1998) :
 1000 mg/kg pc/j (REACH supportive)

Toxicité pour le développement

Toxicité pour le développement / effet critique

Rat, lapin : ↓ poids corporel et ↓ gain de poids corporel

NOAEL maternelle pertinente

Lapin toxicité développementale (2015) :
 1000 mg/kg pc/j (REACH Key)

Rat toxicité développementale (1990) :
 1000 mg/kg pc/j (REACH Key) (DAR cyanamide^A)
 Pas de NOAEL fixée (MAK value)

Lapin toxicité développementale (1989) :
 1000 mg/kg pc/j (REACH ignorée)

Lapin toxicité développementale (1989) :
 1000 mg/kg pc/j (REACH ignorée)

NOAEL développementale pertinente

Rat Combiné dose répétée reprotoxicité / développemental (1998) :
 NOAEL 1000 mg/kg pc/j / non toxique pour le développement (REACH supportive ; SIDS OCDE^A)

Lapin toxicité développementale (2015) :
 1000 mg/kg pc/j / non toxique pour le développement (REACH Key)

Rat toxicité développementale (1990) :
 1000 mg/kg pc/j / non toxique pour le développement (REACH Key)

Etude insuffisante pour dériver une NOAEL développementale (DAR cyanamide^A)
 Pas de NOAEL fixée (MAK value)

Rat 2-Génération (1992) :

NOAEL 15 000 ppm (1000 mg/kg pc/j) / non toxique pour le développement (DAR cyanamide^A)

Neurotoxicité

Aucune information n'est disponible pour ce point

Données médicales

Données humaines (sensibilisation cutanée):

- Non sensibilisant cutané (2007, REACH supportive)
- Dermatite de contact chez les travailleurs mais serait due à la consommation de boissons alcoolisées (1977, REACH WoE)
- Homme exposé au DCD et retardateur de flamme a fait réaction allergique mais ne semble pas lié au DCD. Non sensibilisant cutané (1988, REACH WoE)
- Sensibilisant incertain (1988, SIDS OCDE^A)
- Résultats contradictoires (1977, SIDS OCDE^A)

Données humaines (irritation cutanée):

- Irritation après application de patch pendant 3 h sur la peau lésée (1959, SIDS OCDE^A).
- Légère irritation après application de patch à 5 % pendant 24h (1977, SIDS OCDE^A).

Données humaines (cancérogénicité) (SIDS OCDE^A):

Surveillance professionnelle : ↑ incidence cancer colon et prostate chez 790 hommes travaillant dans usine de carbure de calcium pendant au moins 1.5 ans. Certains d'entre eux auraient été exposés au DCD. Cependant un suivi de 30 ans auprès de 117 travailleurs spécialement engagés dans la production de cyanoguanidine et de cyanamide calcique n'a révélé aucune augmentation des cas de cancer. Aucun excès de cancer n'a été observé chez les travailleurs dans la production de cyanamide / cyanoguanidine.

Résumé pour le dicyanamide	Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)	Non disponible		
Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)	Non disponible		
Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)	Non disponible		

Dose journalière tolérable (DJT)	1 (source : EFSA food contact material : SCF 1995) http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/36.pdf	2 ans rat et chien et tests d'Ames (American Cyanamide report 1969) https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_reports_33.pdf	
----------------------------------	---	---	--

Classification selon les données toxicologiques

Substance :	Dicyandiamide
Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 ²³ :	Absence de classification harmonisée
Proposition de classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :	Non classé (REACH proposition issue de 587 notifiants)
	H302 H312 H332 (REACH proposition issue de 94 notifiants)
	Non classé (FDS AlzChem AG datée du 20/01/2016).

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Aucune information disponible.

Devenir et comportement dans l'environnement

Source des données :

Les données reportées ci-après proviennent des données soumises à l'Anses dans le dossier de demande d'AMM du produit AGRHO NH4 PROTECT, du dossier d'enregistrement déposé auprès de l'ECHA et de données issues de la littérature.

- (1) FDS AGRHO NH4 PROTECT (Révision: 2.01 FR (FR) Date d'émission: 07.08.2014).
- (2) Scheurer *et al.* (2016), Occurrence and fate of nitrification and urease inhibitors in the aquatic environment, Environ. Sci. Processes Impacts, 18,999-1010.
- (3) Guardia *et al.* (2018), Determining the influence of environmental and edaphic factors on the fate of the nitrification inhibitors DCD and DMPP in soil, Science of The Total Environment, 624, 1202-1212.

Vitesse dégradation dans le sol (en conditions aérobies), études au laboratoire ⁽³⁾

DCD	Conditions aérobies à l'obscurité
-----	-----------------------------------

²³ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

Type du sol	pH	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ / DT ₉₀ (jours)	DT ₅₀ (jours) 20 °C pF2/10 kPa	Méthode de calcul
Limon argilo-sableux	7.6	20/50% volume d'eau stockée dans le sol	444/-	-	-
Limon argilo-sableux	7.6	10/50% volume d'eau stockée dans le sol	654/-	-	-
Limon argilo-sableux	7.6	30/50% volume d'eau stockée dans le sol	186/-	-	-
Limon	6.0	20/50% volume d'eau stockée dans le sol	786/-	-	-
Limon	6.0	10/50% volume d'eau stockée dans le sol	1222/-	-	-
Limon	6.0	30/50% volume d'eau stockée dans le sol	520/-	-	-

Adsorption dans le sol de la substance

Aucune adsorption attendue ⁽¹⁾

Pas d'adsorption sur le sol ⁽²⁾

Adsorption dans le sol de la substance ⁽³⁾

Parent							
Type du sol	(teneur en carbone organique, %)	Sol pH	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
Limon argilo-sableux	0.8	7.6	4.11	-	-	-	-
Limon	3.1	6.0	1.43	-	-	-	-

Stabilité dans l'eau de la substance

Vitesse d'hydrolyse de la substance ⁽¹⁾

pH 4 : 25 h à 49.1 °C
pH 7 : Minimale
pH 9 : Minimale

Stable à l'hydrolyse ⁽²⁾

Absence de dégradation dans l'eau ⁽²⁾

'Biodégradabilité facile'

Facilement biodégradable
(oui / non) ⁽¹⁾

Non (OCDE 301)

Ecotoxicologie

Source des données :

Les données reportées ci-après proviennent des données soumises à l'Anses dans le dossier de demande d'AMM AGRHO NH4 PROTECT, du dossier d'enregistrement déposé auprès de l'ECHA et d'une étude issue de la littérature.

Source des données :

- 1) FDS AGRHO NH4 PROTECT (Révision: 2.01 FR (FR) Date d'émission: 07.08.2014)
- 2) Dossier technique
- 3) O' Callaghan M. *et al.* (2014). Non-target impacts of the nitrification inhibitor dicyandiamide on soil biota.

Effets sur les oiseaux et autres vertébrés terrestres

Espèce	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Oiseaux				
<i>Anas platyrhincos</i> ^{1) 2)}	Dicyandiamide	14 j	DL ₅₀ orale	> 2000 mg/kg pc
			CL ₅₀	> 5000 mg/kg pc
<i>Colinus virginianus</i> ¹⁾	Dicyandiamide		CL ₅₀	> 5000 mg/kg pc

Effets sur les organismes aquatiques

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité
Tests de laboratoire				
Poissons				
<i>Lepomis macrochirus</i> ^{1) 2)}	Dicyandiamide	Aigu, 96 h	CL ₅₀	> 1000 mg substance/L
<i>Oryzias latipes</i> ¹⁾	Dicyandiamide	Chronique, 14 j	CL ₅₀	> 100 mg substance/L
<i>Oncorhynchus mykiss</i> ²⁾	Dicyandiamide	Aigu, 96 h	CL ₅₀	7700 mg substance/L
Invertébrés aquatiques				
<i>Daphnia magna</i> ^{1) 2)}	substance	48 h	EC ₅₀	3177 mg substance/L
<i>Daphnia magna</i> ¹⁾	substance	21 j, chronique	NOEC	25 mg substance/L

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité
Algues				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> ^{1) 2)}	substance	96 h (statique)	CE ₅₀ NOEC	2040 mg substance/L 560 mg substance/L

Bioconcentration

Non potentiellement bio-accumulable¹⁾

Effets sur vers de terre, autres macro-organismes et micro-organismes du sol :

Organisme testé	Substance testée	Méthode d'application de la substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Vers de terre					
<i>Eisenia fetida</i> ¹⁾	Substance		14 j, aigu	Mortalité	NOEC > 1000 mg substance/kg p.s. sol
<i>E. fetida</i> ^{A)}	préparation	Test d'impact : 14 kg/ha, 28 kg/ha et 140 kg/ha	56 j	Reproduction	Aucun effet négatif au 56e jour à 46.7 mg /kg p.c. de sol (équivalent à 2.5 fois la concentration de 14 kg/ha sur 5 cm de sol).
Micro-organismes					
Micro-organismes du sol ¹⁾	Substance		28 j	NOEC > 100 mg/kg	

Organisme testé	Substance testée	Méthode d'application de la substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Micro-organismes du sol, transformation d'azote ^{1) 2)}	Substance		28 j		NOEC > 316 mg/kg
<i>Pseudomonas putida</i> ^{1) 2)}	substance		18 h		CE ₁₀ = 131 mg/L
Pas d'effet sur la mortalité des vers de terre et la reproduction des collemboles, faible impact sur la communauté microbienne du sol à la dose de 30 kg DCD/ha ³⁾					

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques

Substance :

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :

Proposition de classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

Dicyandiamide (DCD) / 2-cyanoguanidine
Absence de classification harmonisée
Non classé (REACH propositions issues des 731 notifiants)

DMPP
(3,4-diméthyl-1H-pyrazole phosphate)

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)	3,4-diméthyl-1H-pyrazole phosphate (DMPP)
Fonction	Inhibiteur de la nitrification.

Identité

Nom chimique (IUPAC)	3,4-diméthyle pyrazole phosphate
N° CAS	202842-98-6
N° EC (EINECS ou ELINCS)	424-640-9
Formule moléculaire	C ₅ H ₁₁ N ₂ O ₄ P
Masse molaire	194.13 g/mol
Formule structurale	

Propriétés physicochimiques

Source des données :

Les données présentées ci-dessous proviennent des dossiers de renouvellement d'AMM soumis à l'Anses, des matières fertilisantes ENTEC N (2011-9044) et ENTEC NPK (2011-9047).

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Température de fusion	164.5 °C (≥98%) méthode OCDE 102 ^A .
Apparence	Poudre ^A .
Pression de vapeur saturante	<10 ⁻⁴ Pa à 20 °C (méthode A5) ^A <10 ⁻⁴ Pa à 50 °C (méthode A5) ^A
Solubilité dans l'eau	132 g/L à 25 °C (pH 2.5 à 3) (méthode A6) ^A
Tension superficielle	70.7 mN/m pour la solution à 1 g/L dans l'eau à 20 °C ^A .
Coefficient de partage	log P _{ow} = -0.17 à 25 °C (Méthode A8) ^A .
Inflammabilité	Le DMPP n'est pas considéré comme hautement inflammable ni auto-inflammable (méthodes A10 et A16) ^A .
Propriétés explosives	Aucune donnée.
Propriétés comburantes	Aucune donnée.

Impact sur la santé humaine et animale

Source des données :

- des dossiers de renouvellement d'AMM des matières fertilisantes ENTEC N (2011-9044) et ENTEC NPK (2011-9047).
- des dossier d'enregistrement REACH : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/23160> (accès le 24/07/2018)

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Dans le dossier d'enregistrement REACH, les études sont catégorisées en fonction de leur robustesse La catégorie 'Key study' désigne les études les plus robustes, viennent ensuite 'Weight of Evidence (WoE)', 'supportive' et 'ignored'(disregarded due to major methodological deficiencies).

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Absorption orale / biodisponibilité systémique	Absorption quasi totale (> 95 %) (dossiers d'AMM)
Toxicocinétique	Concentrations dans le plasma sanguin, pic à 1 h ♂ et 30 min ♀ Diminution des concentrations en 3 phases : - demi-vie (1) : 2-2.7 h - demi-vie (2) : 4 h - demi-vie (1) : 30-36 h (dossiers d'AMM)
Distribution	Largement distribué (tous les organes et tissus). (dossiers d'AMM)
Bioaccumulation	Aucun potentiel d'accumulation. (dossiers d'AMM)
Excrétion	Rapide et principalement via l'urine (approx. 95 % en 48 h) (dossiers d'AMM)
Métabolisme animal	DMPP faiblement retrouvé dans urine, métabolisation rapide principalement par hydroxylation de l'un des groupes méthyl, suivi par une oxydation en un acide carboxylique, et d'autre part, par N-glucuroconjugaison. (dossiers d'AMM)

Toxicité aiguë

DL ₅₀ orale, rat	> 200 mg/kg pc et ≤ 2000 mg/kg pc (dossiers d'AMM)
DL ₅₀ cutanée, rat	> 5000 mg/kg pc (REACH Key)
CL ₅₀ inhalation, rat	> 5.5 mg/L air /4 h (exposition par voie nasale) (dossiers d'AMM)
Irritation cutanée	Non-irritant (dossiers d'AMM ; REACH Key)
Irritation oculaire	Non-irritant (dossiers d'AMM) ; REACH Key)
Sensibilisation cutanée	Non sensibilisant (M&K) (dossiers d'AMM)

Toxicité à court terme

Organe cible / effet critique

Rat: foie (hypertrophie), rein, cavité nasale

NOAEL (No observed adverse effect level ou dose sans effet nocif observé), orale pertinente.

28-j, rat (1997) :
 100 mg/kg pc/j (dossiers d'AMM)
 110 mg/kg pc/j (REACH Key)
90-j, rat (2003) :
 13.6♂/16.5 mg/kg pc/j ♀ (dossiers d'AMM)
28-j, souris (1996, étude non guideline) : 750 mg/kg pc/j (dossiers d'AMM)

Génotoxicité

Etudes *in vitro*

Ames (1997) : négatif (dossiers d'AMM) Ames (1996) : négatif (REACH supportive)
Aberration chromosomique (1997) : clastogène (+/- activation métabolique) (dossiers d'AMM)
HPRT (2017) : négatif (REACH Key)

Etudes *in vivo*

Micronoyau (1997) : non clastogène (dossiers d'AMM)
UDS (1999) : négatif (REACH Key ; (dossiers d'AMM)

Toxicité à long terme et cancérogénicité

Effets à long terme (organe cible / effet critique)

-

NOAEL à long terme pertinente.

Étude cancérogénicité cochon d'Inde (2004) :
 > 2000 mg/kg pc/j (REACH Key)

Cancérogénicité (organe cible, type de tumeur)

-

NOAEL pour la cancérogénicité pertinente

-

Effets toxiques sur la reproduction

Toxicité pour la reproduction

Cible / effet critique

Rat:
 Toxicité parentale: possible perturbation du processus de biosynthèse des stéroïdes : variation poids surrénales, foie, organes reproducteurs, ↓ taux hormones stéroïdiennes, modification taux cholestérol, modifications biochimiques
 Toxicité sur la reproduction: durée cycle d'ovulation, durée de gestation, ↓ indice accouplement.
 Toxicité sur la descendance: ↓ viabilité descendance.

NOAEL parentale pertinente

Etude 2-Génération Rat (2004) :
 20 mg/kg pc/j toxicité systémique (dossiers d'AMM)

NOAEL pour la reproduction pertinente

Etude 2-Génération Rat (2004) :

NOAEL pour la descendance pertinente	100 mg/kg pc/j (dossiers d'AMM)
	-

Toxicité pour le développement

Cible / effet critique

Rat:
 Toxicité maternelle: ↓ consommation alimentaire (jusqu'à - 15 %) et gain de poids corporel J6-J10 ; ↓ poids absolu utérus gravide (-5 %), ↓ poids absolu placenta (-7 %), ↓ poids fœtal moyen (-3 %).
 Toxicité développementale: ↑ variation squelettique, retard ossification.

NOAEL maternelle pertinente

Rat toxicité développementale (1997): 100 mg/kg pc/j (dossiers d'AMM)
Rat toxicité développementale (1996): 80 mg/kg pc/j (REACH supportive)
Rat toxicité développementale (2007): 25 mg/kg pc/j (REACH supportive)

NOAEL développementale pertinente

Rat toxicité développementale (1997): 100 mg/kg pc/j, non tératogène (dossiers d'AMM)
Etude 2-Génération Rat (2004) :
 100 mg/kg pc/j (dossiers d'AMM)
Rat toxicité développementale (1996): 320 mg/kg pc/j (REACH supportive)
Rat toxicité développementale (2007): 100 mg/kg pc/j (REACH supportive)

Neurotoxicité

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Autres études toxicologiques

Etudes complémentaires sur la substance

Essai de transformation cellulaire *in vitro* sur cellules embryonnaires d'hamster syrien (2004) :
 Négatif (dossiers d'AMM)

Propriétés perturbatrices du système endocrinien

Effet sur les hormones stéroïdiennes de souris (2005) : (dossiers d'AMM)
 ♂ (473 mg/kg pc/j): ↓ taux hormones non statistiquement significatif : aldostérone (-16 %) corticostérone (-37 %) testostérone (-10 %)
 ♀ (666 mg/kg pc/j): ↓ taux hormones non statistiquement significatif : aldostérone (-35 %) corticostérone (-19 %) progestérone (-10 %) ; ↑ taux hormones non statistiquement significatif: œstradiol 14 %)

Données médicales

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Résumé pour le DMPP	Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)	Non disponible		
Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)	Non disponible		
Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)	0,14 (proposition de l'Anses dans le cadre de l'évaluation des dossiers ENTEC N et ENTEC NPK)	90 jours rat	100

Classification selon les données toxicologiques

Substance :	3,4-diméthyl-1H-pyrazole phosphate (DMPP)
Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 ²⁴ :	Absence de classification harmonisée
Proposition de classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :	H302 H319 Repr2 H361fd STOT RE2 H373 (foie, reins) (REACH proposition issue de 2 notifiants)
	H302 Repr2 H361fd STOT RE2 H373 ou Xn, R22 R48/22 R62 R63 (Dossiers de renouvellement d'AMM des matières fertilisantes ENTEC N et ENTEC NPK).
	Xn, R22 R48/22 R62 R63 (FDS de la société BASF datée du 19/03/2009).

²⁴ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Source des données:

Dossiers de renouvellement d'AMM des matières fertilisantes ENTEC N et ENTEC NPK soumis à l'Anses.

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Etudes de métabolisme, méthodes d'analyse et définitions du résidu dans les plantes

Aucune information n'a été fournie pour cette section.

Magnitude des résidus dans les plantes

Résumé des données issues des essais résidus– Cultures primaires^{A)}

Cultures	Région / Intérieur	Niveaux de résidus observés dans les essais de résidus (mg DMPP/kg)	Commentaires / Source
Blé	NEU ²⁵	Grain : 8 x < 0.05 mg/kg Paille : 8 x < 0.05 mg/kg	Seul le DMPP a été mesuré Bonne pratique agricole (= BPA) des essais : - 1 x 681.45-724.62 g DMPP/ha (BBCH ²⁶ 22-23) + 1 x 408.87 - 439.59 g DMPP/ha (BBCH 34), délai avant récolte (DAR) F (4 essais) - 1 x 1090.32 - 1164.24 g DMPP/ha (BBCH22-23), DAR F (4 essais)
Pomme de terre	NEU	Tubercule : 4 x <0.05 mg/kg	Seul le DMPP a été mesuré BPA des essais : - 1 x 1164.24-1910 g DMPP/ha, DAR 152 - 173 j
Laitue	NEU	Laitue : 2 x <0.05 mg/kg	Seul le DMPP a été mesuré BPA des essais : - 1 x 1432.20 g DMPP/ha (BBCH 13), DAR 43-49 j

²⁵ Zone Nord de l'Europe, telle que définie par le document SANCO 7525/VI/95 (Revision 10.3, 13 June 2017)

²⁶ BBCH : code universel décimal permettant d'identifier le stade de croissance des cultures.

Cultures	Région / Intérieur	Niveaux de résidus observés dans les essais de résidus (mg DMPP/kg)	Commentaires / Source
Chou	NEU	Chou : 4 x < 0.05	Seul le DMPP a été mesuré BPA des essais : - 2 x 1432.20 g DMPP/ha, DAR 71-73 j (2 essais) - 1 x 2864.40 g DMPP/ha, DAR 123-125 j (2 essais)

Devenir et comportement dans l'environnement

Source des données:

Les données reportées ci-après proviennent des données soumises à l'Anses dans les dossiers de renouvellement d'AMM des produits ENTEC N et ENTEC NPK, et d'une étude issue de la littérature.

(1) Guardia *et al.* (2018), Determining the influence of environmental and edaphic factors on the fate of the nitrification inhibitors DCD and DMPP in soil, Science of The Total Environment, 624, 1202-1212

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

^A : données validées par une Agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Voie de dégradation (conditions aérobies) dans le sol ^{A)}

Métabolites pouvant nécessiter une évaluation

pyrazole-3,4-dicarboxylic acid-3(4)-monomediylester (maximum après 91 à 120 j : 11.7 à 13% de la RA à 20°C) et
3-mediyl-1H-pyrazolyl-4-carboxylic acid (maximum après 120 j : 5.6 à 13% de la RA à 20°C)

Vitesse dégradation dans le sol (en conditions aérobies), études au laboratoire ^{A)}

DMPP	Conditions aérobies à l'obscurité				
Type du sol	pH	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ / DT ₉₀ (jours)	DT ₅₀ (jours) 20 °C pF2/10 kPa ^{a)}	Méthode de calcul
-	-	-	DT ₅₀ = 18-37 j DT ₉₀ = 59-123 j	-	-

^{a)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7.

Vitesse dégradation dans le sol (en conditions aérobies), études au laboratoire ¹⁾

DMPP	Conditions aérobies à l'obscurité				
Type du sol	pH	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ / DT ₉₀ (jours)	DT ₅₀ (jours) 20 °C pF2/10 kPa ^{a)}	Méthode de calcul
Limon argilo-sableux	7.6	20/50% volume d'eau stockée dans le sol	288/-	-	-

Limon argilo-sableux	7.6	10/50% volume d'eau stockée dans le sol	245/-	-	-
Limon argilo-sableux	7.6	30/50% volume d'eau stockée dans le sol	211/-	-	-
Limon	6.0	20/50% volume d'eau stockée dans le sol	273/-	-	-
Limon	6.0	10/50% volume d'eau stockée dans le sol	360/-	-	-
Limon	6.0	30/50% volume d'eau stockée dans le sol	260/-	-	-

^{a)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7.

Adsorption dans le sol de la substance ^{A)}

Parent							
Type du sol	(teneur en) carbone organique, (%)	Sol pH	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
-	-	-	-	35-54	-	-	-

Adsorption dans le sol de la substance ¹⁾

Parent							
Type du sol	(teneur en) carbone organique, (%)	Sol pH	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
Limon argilo-sableux	0.8	7.6	0.49	-	-	-	-
Limon	3.1	6.0	0.90	-	-	-	-

Études lysimétriques / lixiviation au champ ^{A)}

Études lysimétriques / lixiviation au champ

Emplacement : Allemagne
 Type d'étude (p. ex. lysimètre, terrain) : lysimètre
 Propriétés du sol : MWHC = sol limoneux
 Dates d'application : -
 Culture : Interception estimée : pomme de terre
 Nombre de pulvérisations: 2 an, 1/2 applications /
 année
 Durée. 3 ans
 Taux d'application : 847 plus 1133 (708+425) g/ha.
 Concentrations moyennes annuelles individuelles
 (p. ex. 1re, 2e, 3e année) : 2.3 g/L de substance
 active (1re année), 7.28 µg/L (2e année), 1.84 µg/L
 (3e année)

Stabilité dans l'eau de la substance active ^{A)}

'Biodégradabilité facile'

Facilement biodégradable
 (oui / non)

Non

Ecotoxicologie

Sources des données :

Les données reportées ci-après proviennent des données soumises à l'Anses dans les dossiers de renouvellement d'AMM des produits ENTEC N et ENTEC NPK.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

^A : données validées par une Agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Effets sur les oiseaux et autres mammifères terrestres

Espèces	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Oiseaux				
<i>Colinus virginianus</i>	DMPP	Aigu	DL50	> 2000 mg/kg pc (femelle) >1000 - < 2000 mg/kg pc (mâle)
Mammifères				
Rat	DMPP	Aigu	DL50	200-2000 mg/kg

Effets sur les organismes aquatiques :

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité
Tests en laboratoire				
Poissons				
<i>Brachydanio rerio</i>	DMPP	Aigu 96 heures (statique)	Mortalité, CL ₅₀	> 100 mg DMPP/L
<i>Pimephales promelas</i>	DMPP	ELS*-chronique (en flux continu)	CSEO croissance, ou développement, ou comportement, ou reproduction	10 mg DMPP /L
Invertébrés aquatiques				
<i>Daphnia magna</i>	DMPP	48 h (statique)	Mortalité, CE ₅₀	> 100 mg DMPP/L
<i>D. magna</i>	DMPP	21 d (semi-statique)	CSEO reproduction ou développement	25 mg DMPP /L
Algues				
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	DMPP	72 h (statique)	Taux de croissance: CE _{t50} Biomasse: CE _{b50}	>100 mg DMPP /L 67,7 mg/L

*ELS: Early Life Stage

Bioconcentration dans le poisson

	DMPP	Métabolite 1	Métabolite 2	Métabolite 3
Facteur de bioconcentration (FBC) à l'état d'équilibre (poids humide total / normalisé à 5 % de teneur en lipides)	1.2*			

* sur la base du 14C total ou de composés spécifiques.

Effets sur vers de terre, autres macro-organismes et micro-organismes du sol :

Organisme testé	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
<i>Eisenia fetida</i>	DMPP	(14 j) aigu	Mortalité	CL ₅₀ > 1000 mg substance/kg de sol sec

Organisme testé	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Micro-organismes du sol	DMPP		Transformation du carbone	Aucun effet à 1.17 mg DMPP/kg de sol humide et 11.7 mg DMPP/kg de sol humide.

Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Organisme testé / méthode	Point final
Boues activées	0.5 h-CE ₅₀ > 1000 mg DMPP/L
<i>Pseudomonas</i> sp.	16h-CE ₅₀ = 231 mg DMPP/L

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques

Substance :

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :

Proposition pour une classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

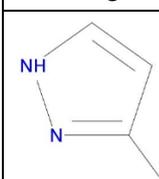
3,4-diméthyl-1H-pyrazole phosphate (DMPP)
Absence de classement harmonisé
Sans classement (REACH proposition issue de 4 notifiants)

MP
(3-méthylpyrazole)

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)	3-méthylpyrazole (MP) 3-méthyl-1,2-diazole
Fonction	Inhibiteur de nitrification

Identité

Nom chimique (IUPAC)	3-méthyl-1H-pyrazole
N° CAS	1453-58-3
N° EC (EINECS ou ELINCS)	215-925-7
Pureté minimale de la substance telle que manufacturée	980 g/kg
Formule moléculaire	C ₄ H ₆ N ₂
Masse molaire	82.106 g/mol
Formule structurale	

Propriétés physicochimiques

<u>Source des données :</u> Les données présentées ci-dessous proviennent du dossier d'enregistrement REACH : https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/17474	
^ : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.	

Température de fusion	-53.9 à -39.1°C
Point d'ébullition	204 °C
Apparence	Liquide
Pression de vapeur	182 Pa à 20°C 243 Pa à 25°C
Constante de la loi de Henry	Absence de donnée
Solubilité dans l'eau	>100.000 mg/L à 20°C Miscible
Solubilité dans solvants organiques	Absence de donnée
Tension superficielle	63.26 mN/m à 20°C (concentration 1000mg/)
Coefficient de partage	Log Kow (Log Pow) : 0.475 à 25°C
Auto-inflammabilité	532°C
Propriétés explosives	La substance n'a pas de propriétés explosives

Propriétés comburantes

La substance n'a pas de propriétés comburantes

Impact sur la santé humaine et animale

Source des données :

Les données présentées ci-dessous proviennent des sources suivantes :

- dossier d'enregistrement REACH (<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/17474>), consulté le 21/08/2018
- rapport CoRAP (<https://echa.europa.eu/documents/10162/8fc611af-29a6-54d1-6c28-8817e6bc1819>), consulté le 21/08/2018
- ChemID plus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/1453-58-3>), consulté le 21/08/2018

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Taux et étendue de l'absorption orale / biodisponibilité systémique	240 minutes après administration 0.001 % de la dose administrée est retrouvée dans le sang (Dossier d'enregistrement REACH).
Distribution	Après administration orale, 3-MP est retrouvé dans tous les organes. 3-MP est capable de traverser la barrière placentaire (Dossier d'enregistrement REACH)..
Bioaccumulation	Les études ne démontrent pas de potentiel à la bioaccumulation.
Excrétion	93-96 % après 24 h via les urines.

Toxicité aiguë

DL ₅₀ orale, rat	> 300 - < 2000 mg/kg 6 animaux testés, 3 à la dose de 300 mg/kg pc et 3 à la dose de 2000 mg/kg pc. (REACH, 2012) 710 mg/kg (ChemIDplus).
DL ₅₀ cutanée, rat	Absence de donnée.
CL ₅₀ inhalation, rat	> 28 mg/L air/4 h (REACH, 1988) 0.719 mg/L (ChemIDplus)
Irritation cutanée	Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves (Dossier d'enregistrement REACH).
Irritation oculaire	Provoque des lésions oculaires graves (Dossier d'enregistrement REACH).
Sensibilisation cutanée	Non sensibilisant (LLNA, REACH, 2011).

Toxicité à court terme

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Génotoxicité

Etudes *in vitro*

Test d'Ames : Souche *S. typhimurium*: TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100, *E. coli* : WP2 uvr A.
 Guideline EU Method B.13/14 (Mutagénicité – essai de mutation réverse sur bactéries)
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Génotoxicité potentielle

Non génotoxique
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Toxicité à long terme et cancérogénicité

Effets à long terme (organe cible / effet critique)

Absence de donnée (REACH)
 (Rapport CoRAP, Belgique (ECHA). Pas de précision sur la cible).

Effets toxiques sur la reproduction

Toxicité pour la reproduction

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Toxicité pour le développement

Cible / effet critique

Rat:
 Toxicité maternelle:
 - Baisse de la consommation en aliment
 - Baisse de poids corporel significative

 Toxicité développementale :
 - Baisse du poids corporel du fœtus
 - Retard de l'ossification
 - **Malformation du tractus urogénital, du système cardiovasculaire et des vertèbres thoraciques.**
 (Dossier d'enregistrement REACH)

NOAEL maternelle pertinente

Rat: 15 mg/kg pc/j
 (Dossier d'enregistrement REACH)

NOAEL développementale pertinente

Rat: 15 mg/kg pc/j
 (Dossier d'enregistrement REACH)

Neurotoxicité

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Données médicales

Aucune information n'est disponible pour ce point

Résumé pour le 3-méthylpyrazole (MP)

Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)

Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)

Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)

Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
		Non disponible
		Non disponible
		Non disponible

Classification selon les données toxicologiques

Substance :

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008²⁷ :

Proposition pour une classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

3-méthylpyrazole (MP)
Absence de classification harmonisée
H302 H314 H318 H360D H372 (Proposition de classification harmonisée – Belgique)
H302 H314 1B H318 H361fd (Dossier d'enregistrement REACH)
H302 H314 1B H318 H361fd H335 H331 H373 (rapport CoRAP - proposition Belgique)
H302 H315 H319 H335 (REACH proposition issue de 24 notifiants)

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Aucun dossier de demande d'AMM évalué par l'ANSES. Aucune donnée n'a été soumise.

Devenir et comportement dans l'environnement

Aucun dossier de demande d'AMM évalué par l'ANSES. Aucune donnée n'a été soumise.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

²⁷ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

Écotoxicologie

Aucun dossier de demande d'AMM évalué par l'ANSES. Aucune donnée n'a été soumise.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques

Substance :

3-méthylpyrazole (MP)

Classification harmonisée selon le Règlement (CE)
N° 1272/2008 :

Absence de classification harmonisée

Proposition pour une classification harmonisée
selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

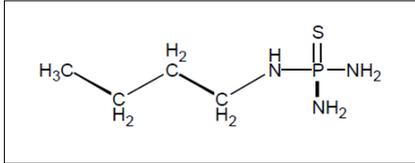
Non classé
(Proposition de classification harmonisée – Belgique)

NBPT
(N-(n-butyl) thiophosphorique triamide)

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)	N-(n-butyl) thiophosphorique triamide (NBPT)
Fonction	Inhibiteur d'uréase

Identité

Nom chimique (IUPAC)	Phosphorothioic triamide, N-butyl
N° CAS	94317-64-3
N° EC (EINECS ou ELINCS)	435-740-7
Pureté minimale de la substance telle que manufacturée	≥ 970 g/kg
Formule moléculaire	C ₄ H ₁₄ N ₃ PS
Masse molaire	167.21 g/mol
Formule structurale	

Propriétés physicochimiques

<u>Source des données :</u>	
Les données présentées ci-dessous proviennent :	
<ul style="list-style-type: none"> - Des dossiers de demande d'AMM soumis et évalués par l'ANSES (AZOKEEP et AGRHO N PROTECT). - Du rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, accès en Mars 2016) : rapport d'évaluation provenant d'une compagnie industrielle déposé lors d'une demande d'AMM pour un produit. 	
<p>^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études</p>	

Température de fusion	59.1°C (97 %) ^A
Point d'ébullition	La substance se décompose à 170.85°C ^A
Température de décomposition	170.85°C ^A
Apparence	Poudre cristalline blanche/jaune à 20°C ^A
Pression de vapeur	< 0.0011 Pa (25 °C) ^A 1.07 kPa (40 °C) 1.7 Pa at 25 °C (estimé)
Solubilité dans l'eau	43.4 g/L à 25 °C ^A
Solubilité dans solvants organiques	Donnée non disponible
Tension superficielle	66,4 mN/m (1g/l à 20°C) ^A

Coefficient de partage	log K _{ow} = 0.4444 à 20°C et pH 7 ^A . log P _{ow} = - 0.32 à 25 °C (calculé)
Constante de dissociation	Donnée non disponible
Inflammabilité	Autoflammabilité : 376°C ^A
Propriétés explosives	La substance n'a pas de propriétés explosives ^A
Propriétés comburantes	La substance n'a pas des propriétés comburantes ^A

Impact sur la santé humaine et animale

Source des données :

Les données présentées ci-dessous proviennent des dossiers techniques soumis dans le cadre de demandes d'AMM, évaluées par l'Anses (AZOKEEP et AGRHO N PROTECT) ^A:

- Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACh, accès en Mars 2016) : rapport d'évaluation provenant d'une compagnie industrielle déposé lors d'une demande d'AMM pour un produit.
- Rapport d'évaluation du NBPT par l'Australie (2011) NICNAS ^A
- Existing Chemical Secondary Notification Assessment NA/467S, N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT), Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), february 2011. <https://www.nicnas.gov.au/>

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

	Sources : -NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A -Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACh, 2016)
Absorption orale / biodisponibilité systémique	75 % de la dose administrée.
Distribution	Distribution large à la plupart des organes. La plus haute concentration en NBPT est retrouvée dans le foie, les reins, la carcasse, la rate. Foie, carcasse et sang : haute concentration retrouvée. Reins, rate et graisse mésentérique : faible concentration retrouvée.
Bioaccumulation	Pas de potentiel d'accumulation.
Excrétion	Elimination principalement par l'air expiré (CO ₂ (35 %), urines (24 %) et fèces (9 %). Déclinaison linéaire de la concentration. Temps de demi-vie = 78 heures. 80 % de la dose excrétée en 7 jours.
Métabolisme animal	2 métabolites majeurs identifiés dans les urines (rat): conjugué d'acide glucuronique de la NBPT et N-(n-butyl)-thiophosphorique diamide

Toxicité aiguë

	Sources : -NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A -Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, 2016)
DL ₅₀ orale, rat	DL ₅₀ = 1000-4000 mg/kg pc DL ₅₀ > 2000 mg/kg pc DL ₅₀ = 2823 mg/kg pc
DL ₅₀ cutanée, rat	> 2000 mg/kg pc
Irritation cutanée	Non-irritant
Irritation oculaire	Irritant
Sensibilisation cutanée	Non sensibilisant (M&K)

Toxicité à court terme

	Sources : -NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A -Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, 2016)
Organe cible / effet critique	<u>Etude 90 jours, rat (1997) :</u> Foie (↑ hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire) ↓gain poids corporel et consommation alimentaire (♂) Paramètres biochimiques (↓ aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatases alcalines (PAL)) Paramètres hématologiques (↓ globules blancs, lymphocytes) Utérus (dilatation luminale et ↑ de l'incidence de distension utérine d'origine liquidienne) <u>Neurotoxicité, rat (1997) :</u> changements comportementaux transitoires, inhibition de l'activité cholinestérase.
NOAEL (No observed adverse effect level ou dose sans effet nocif observé), orale pertinente	<u>Rapport d'évaluation, Australie 2011 ^A</u> <u>Etude 15 jours, rat (1990a) :</u> 250 mg/kg pc/j basée sur la diminution significative de l'activité cholinestérase à 500 mg/kg pc/j <i>Etude ne suivant pas de ligne directrice OCDE</i> <u>Rapport d'évaluation, Australie 2011 ^A ; CSR REACH, 2016</u> <u>Etude 90 jours/neurotoxicité, rat (1997) :</u> (♂) : 74 mg/kg pc/j, basé sur les effets observés sur le foie, les changements comportementaux et hématologiques. LOAEL (♂) = 377 mg/kg pc /j ; LOAEL (♀) = 17 mg/kg pc/j (utérus)

Génotoxicité

	Sources : -NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A -Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, 2016)
Etudes <i>in vitro</i>	-Tests d'Ames (2) (1990a) : négatifs +/- S9 mix -Aberrations chromosomiques (2001): négatif +/- S9 mix -Essai de mutation génique sur cellules de mammifères (2002) : négatif +/- S9 mix
Etudes <i>in vivo</i>	Micronoyaux (souris) (1990b) : négatif
Génotoxicité potentielle	Non génotoxique

Toxicité à long terme et cancérogénicité

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Effets toxiques sur la reproduction

Toxicité pour la reproduction

	Sources : -NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A -Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, 2016)
Cible / effet critique	<u>Etude 2 générations, rat (1999)</u> - <u>Toxicité parentale</u> : ↓ gain de pc F0 et F1, F0 ↑ poids relatif foie, F1 ↑ poids relatif glandes surrénales et cerveau - <u>Toxicité pour la reproduction</u> : F0 ♂ : ↑ poids épидидyme, vacuolisation graisseuse épithéliale et granulome de l'épididyme, ↓ spermatozoïdes mobiles, de morphologie normale. F1 ♂: ↓ motilité et rapidité des spermatozoïdes, lésions des cellules épithéliales de l'épididyme, ↑ poids épидидyme et testicules. F1 ♀ : ↓ poids ovaire, ↑ atrophie et mucification de l'épithélium vaginal, retard/non récupération du cycle d'ovulation. - <u>Toxicité pour la descendance</u> : F1 et F2 : ↓ légère taille portée vivante et nombre moyen d'implantations.
NOAEL parentale pertinente	<u>NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A ;</u> <u>Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, 2016)</u> <u>-Etude 2 générations, rat (1999):</u> F0 (♀) : 21 mg/kg pc/j (200 ppm)

NOAEL pour la reproduction pertinente

F0/F1 (♂) : 84 mg/kg pc/j (800 ppm)
basées sur la diminution du gain de poids corporel à 3200 ppm.

NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A

-Etude 2 générations, rat (1999) :

F1(♂) : 21 mg/kg pc/j (200 ppm) ^A

basé sur la diminution de la motilité spermatique et des lésions épидидymales à 800 ppm.

F1 (♀): 84 mg/kg pc/j (800 ppm) ^A

basé sur le retard et l'absence de récupération du cycle de l'ovulation post gestation à 3200 ppm.

Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, Mars 2016)

-Etude 2 générations, rat (1999) :

F1(♂) : 18- 21 mg/kg pc/j (200 ppm)

basée sur la diminution de la motilité spermatique et des lésions épидидymales à 800 ppm.

F1 (♀): 83-84 mg/kg pc/j (800 ppm)

basée sur le retard et l'absence de récupération du cycle de l'ovulation post gestation à 3200 ppm.

NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A;

Rapport sur la sécurité chimique (CSR REACH, Mars 2016)

-Etude 90 jours, rat (1997):

LOAEL (♀) : 17 mg/kg pc/j (étude 90 jours, rat) basé sur les effets observés sur l'utérus.

NOAEL pour la descendance pertinente

Non déterminée (↓ gain de poids corporel chez les petits due à la toxicité systémique).

Toxicité pour le développement

Cible / effet critique

Sources :

-NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 10 février 2011, Australie ^A

Rat:

- Toxicité maternelle: % réduction poids corporel, salivation post traitement, respiration bruyante.

- Toxicité du développement: aucun effet néfaste observé dans l'étude.

Lapin:

- Toxicité maternelle: (↑ de l'incidence des cicatrices sous capsulaires, reins).

- Toxicité du développement : aucun effet néfaste observé dans l'étude.

NOAEL maternelle pertinente

NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A

NOAEL développementale pertinente

Rat: 125 mg/kg pc/j (1995a)(LOAEL = 500 mg/kg pc/j)
 Lapin: 50 mg/kg pc/j (1995b) (LOAEL = 200 mg/kg pc/j)

NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie
 Rat: 500 mg/kg pc/j, plus haute dose testée sans effet néfaste observé (1995a)
 Lapin: 200 mg/kg pc/j, plus haute dose sans effet néfaste observé (1995b)

Neurotoxicité

Neurotoxicité répétée

Sources :
 -NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A

-Etude 90 j, rat (1997):
 Changements transitoires du comportement, ↓force préhension (♀♂) à forte dose. Absence de différence dans les tests neurocomportementaux des animaux traités.
 Inhibition de l'activité cholinestérase.

 NOAEL (♂) : 74 mg/kg pc/j basé sur les changements de comportements transitoires (cf. toxicité court-terme, 90-jour rat)

Données médicales

Sources :
 -NBPT NA/467 Rapport d'évaluation, 2011, Australie ^A
 2 travailleurs (2006) exposés à un produit ont eu les symptômes suivants : nausées, saignement du nez. Défaillance du respirateur

Résumé pour le NBPT

	Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)	0,18 (Anses, 2017 ^A)	Etude reproduction 2 générations rat (NOAEL = 18 mg/kg pc/j)	100
Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)	Non disponible		
Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)	Non disponible		

Classification selon les données toxicologiques

Substance :

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008²⁸ :

Proposition pour une classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

N-(n-butyl) thiophosphorique triamide (NBPT)
Absence de classification harmonisée.
H318 cat.1, H361f cat.2 (Rapport d'évaluation Australie, 2011 ^A)
H318 cat.1, H361f cat.2 (FDS fournies dans dossiers d'AMM ^A)
H317 cat. 1, H318 cat.1, H361f cat.2. (REACH proposition issue de 66 notifiants)
H318 cat.1, H361 cat.2 (REACH proposition issue de 3 notifiants)
H318 cat.1, H361f cat.2. (Dossier d'enregistrement REACH)

²⁸ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Aucune donnée n'a été soumise dans le cadre de dossiers de demande d'AMM évalué par l'Anses.

Devenir et comportement dans l'environnement

Sources des données :

Les données proviennent du rapport d'évaluation des autorités australiennes (2011) ¹⁾ et de dossiers de demande d'AMM évalués par l'ANSES

¹⁾ Existing Chemical Secondary Notification Assessment NA/467S, N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT), Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), february 2011. <https://www.nicnas.gov.au/>

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Voie de dégradation (conditions aérobies) dans le sol ^{A)}

Minéralisation après 100 jours	52-55 % après 8-16 j, [¹⁴ C- NBPT]-marquage (n = 3 sols)
Résidus non-extractibles après 100 jours	40 %, [¹⁴ C-NBPT]-marquage (n = 3 sols)
Métabolites pouvant nécessiter une évaluation - nom et / ou code, % dose appliquée (amplitude et maximum)	Aucune donnée disponible sur la formation potentielle de métabolites dans le sol.

Vitesse de dégradation dans le sol (en conditions aérobies), études au laboratoire, substance ^{A)}

Parent	Conditions aérobies à l'obscurité				
Type du sol	pH	t. °C / capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ / DT ₉₀ (jours)	DT ₅₀ (jours) 20 °C pF2/10 kPa ^{a)}	Méthode de calcul
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH) (n = 3 sols)			-	12.24 ^{b)}	-
Dépendance au pH				Pas disponible	

^{a)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7.

^{b)} Calculé à partir de la moyenne géométrique de 26 j à 12 °C proposée dans l'évaluation australienne (2011).

Adsorption dans le sol de la substance ^{A)}

Parent							
Type du sol	(teneur en carbone organique (%))	Sol pH	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
Valeur estimée	-	-	-	-	-	< 17.8	-
Dépendance au pH			Pas disponible				

Stabilité dans l'eau de la substance active ^{A)}

Vitesse d'hydrolyse de la substance et maximum observé en métabolites > 10 %

pH 3 92 58 min à 25 °C (*pseudo-first order*)
 Butylamine: 95 % RA (28 j)

pH 7: 92 j à 25 °C (*pseudo-first order*)
 Butylamine: max. (% RA) pas indiqué

pH 11: 16 j à 25 °C (*pseudo-first order*)
 N-(n-butyl) thiophosphoric diamide: ~ 15 % RA (20 j)
 Butylamine: 52 % RA (28 j)

'Biodégradabilité facile' ^{A)}

Facilement biodégradable (oui / non)

Non.

Définition du résidu pour l'évaluation des risques

Résidus environnementaux nécessitant une évaluation par d'autres disciplines (toxicologie et écotoxicologie) et / ou une évaluation de l'exposition des eaux souterraines.

Sol : NBPT
 Eau de surface : NBPT
 Sédiment : NBPT
 Eau souterraine : NBPT
 Air: NBPT

Ecotoxicologie

Sources des données :

Les données proviennent du rapport d'évaluation des autorités australiennes (2011) ¹⁾ et de dossiers de demande d'AMM évalués par l'ANSES.

¹⁾ Existing Chemical Secondary Notification Assessment NA/467S, N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT), Australian Government, Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), february 2011. <https://www.nicnas.gov.au/>

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Effets sur les organismes aquatiques :

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité
Tests en laboratoire				
Poissons				
<i>Lepomis macrochirus</i> ^{A)}	NBPT	Aigu, 96-h (statique)	Mortalité, CL ₅₀	1140 mg substance/L
<i>Danio rerio</i>	NBPT+NPPT	Aigu, 96-h (statique)	Mortalité, CL ₅₀	> 120 mg prép./L
Invertébrés aquatiques				
<i>Daphnia magna</i> ^{A)}	NBPT	48 h (statique)	Mortalité, CE ₅₀	290 mg substance/L
<i>Daphnia magna</i>	NBPT+NPPT	48 h (statique)	Mortalité, CE ₅₀	19 mg prép./L
<i>Daphnia magna</i>	Produit 1 contenant NBPT et NPPT	48 h (statique)	Mortalité, CE ₅₀	60.2 mg produit 1/L
Algues				
<i>Selenastrum capricornutum</i> ^{A)}	NBPT	96 h (statique)	Taux de croissance: ErC ₅₀ (NOErC)	CE ₅₀ = 280 mg substance/L NOEC = 75 mg substance/L
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NBPT+NPPT		Taux de croissance: ErC ₅₀ (NOEC)	> 120 mg prép./L (120 mg prép./L)

Bioconcentration dans le poisson ^{A°)}

	Substance	Métabolite 1
Log Pow	0.444	-

Effets sur vers de terre, autres macro-organismes et micro-organismes du sol :

Organisme testé	Substance testée	Méthode d'application de la substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Vers de terre					
<i>Eisenia fetida</i> ^{A°)}	NBPT		Chronique	Croissance, reproduction, comportement	NOEC - 14 j : 600 mg substance/kg w.w. CL ₅₀ - 14 j : 830 mg substance/kg w.w. Ou 940 mg substance/kg d.w.
<i>E. fetida</i>	NBPT+NPPT		Aigu	Mortalité	CL ₅₀ > 1000 mg prep./kg sol NOEC = 1000 mg prep./kg sol
<i>E. fetida</i>	Produit 2 contenant NBPT		Chronique		14 j - DL ₅₀ > 28 kg produit2./ha NOEC = 28 kg produit2./ha
Autres macro-organismes du sol					
<i>Folsomia candida</i>	NBPT+NPPT		Chronique	Mortalité, reproduction, comportement	NOEC mortalité = 10 mg prep./kg sol NOEC reproduction = 10 mg prep./kg sol

Transformation de l'azote et du carbone	NBPT+NPPT		0 % d'effet à 0.7 et 3.5 mg/kg de sol humide.
---	-----------	--	---

Effets sur les plantes terrestres non cibles :

Tests dose-réponse en laboratoire

Espèces	Substance testée	ER ₅₀ (g/ha) vigueur végétative	ER ₅₀ (g/ha) émergence	Exposition (g/ha) ²	Rapport toxicité / exposition (RTE)	Seuil
<i>Avena sativa/Brassica napus</i>	Produit 2 contenant NBPT	-	ED ₅₀ > 28 kg produit 2/ha	-	-	-

Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées ^{A)}

Organisme testé / méthode	Point final
Boues activées	CE ₅₀ – 3 h : 880 mg/L NOEC – 3 h : 10 mg/L

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques

Substance

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

Proposition pour une classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :

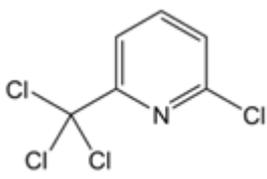
N-(n-butyl) thiophosphorique triamide (NBPT)
Absence de classification harmonisée
Non classé (REACH proposition issue de 97 notifiants)

Nitrapyrine

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)	Nitrapyrine / 2-chloro-6-(trichlorométhyl)pyridine
Fonction	Inhibiteur de nitrification

Identité

CAS No	1929-82-4
EC No (EINECS ou ELINCS)	217-682-2
Pureté minimale de la substance telle que manufacturée	990 g/kg
Formule moléculaire	C ₆ H ₃ Cl ₄ N
Masse molaire	230.9 g/mol
Formule structurale	

Propriétés physicochimiques

<u>Source des données :</u>	
Les données présentées ci-dessous proviennent des dossiers de demande d'AMM pour des produits contenant cette substance évaluée par l'ANSES et le dossier d'enregistrement REACH : https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/23362/7/9/1 .	
^ : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.	

Température de fusion	62 - 63 °C ^A
Apparence	Solide (poudre cristalline blanche)
Pression vapeur	0.0028 mm Hg à 23 °C ^A
Constante de la loi de Henry	Aucune donnée
Solubilité dans l'eau	0.04 g/L à 20°C ^A 0.02g/L à 18.5°C ^A
Solubilité dans solvants organiques	Aucune donnée
Tension superficielle	71.7 à 20°C (19.6 mg/L) ^A
Coefficient de partage	log P _{OW} = 3.3 ^A
Constante de dissociation	Aucune donnée
Inflammabilité	Non hautement inflammable
Propriétés explosives	La substance n'a pas de propriétés explosives
Propriétés comburantes	La substance n'a pas de propriétés comburante

Impact sur la santé humaine et animale

Source des données :

- dossier évalué par l'ANSES soumis dans le cadre d'une demande d'AMM.
 - rapport de l'US EPA Mars 2005.

https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/nitrapyrin_red.pdf

- dossier d'enregistrement REACH : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/23362/7/9/1>

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Taux et étendue de l'absorption orale / biodisponibilité systémique	Absorption orale : 46 % (34.6 % absorbé et 11.4 % qui pourrait potentiellement être absorbé) ^A (1997). Lors de l'évaluation d'un dossier d'AMM, la valeur de 60% en absorption orale a été choisie après vérification de l'étude.(Etude 90 j rat/ 1986; FS 100)
Distribution	Distribution importante dans le foie et les reins ^A
Taux et étendue d'excrétion	t _{1/2} = 1.2 à 3.2 h, excrétée dans les urines (80 – 86 %) avec l'excrétion principalement effectuée dans les 72 h. <1 % restant dans les tissus (11.04 à 13.63 % excrétées dans les fèces) ^A . (dossier d'AMM.)
Métabolisme animal	4 métabolites détectés chez la souris: 6-CPA, 6-CPA-glycine conjugué, CPA-aurine et parent. (Seulement dans le groupe à dose élevée ^A (Dossier AMM)
Composé toxicologique pertinent (animaux et plantes)	6-CPA : métabolite majeur du rat. (Dossier AMM)
Composé toxicologique pertinent (environnement)	DCMP : 2-chloro-6-(dichlorométhyl)pyridine (Dossier AMM)

Toxicité aiguë

DL ₅₀ orale, rat	1.07 mg/kg (♂)/ 1.23 mg/kg (♀) (Rat) (1971) ^A (Dossier AMM)
DL ₅₀ cutanée, Lapin	> 2000 mg/kg pc (1971) ^A
Irritation cutanée	Faiblement irritant cutanée (lapin) (1971) ^A
Irritation oculaire	Irritant oculaire H319 (lapin) (1986) ^A
Sensibilisation cutanée	Sensibilisant cutanée (1986) ^A

Toxicité à court terme

Organe cible / effet critique	Rat: foie (hypertrophie), reins (hypertrophie) Chien: Changement de poids sur le foie ^A
NOAEL (No observed adverse effect level ou dose sans effet nocif observé), orale pertinente	90-jour rat: 10 mg/kg pc/j (1986) ^A (Dossier AMM) 90-jour souris : 45 mg/kg pc/j (1988) ^A (Dossier AMM) 90-jour souris : 200 mg/kg pc/j 1995) ^A (Dossier AMM)

NOAEL cutanée pertinente,

21 jour cutanée lapin : NOAEL : 500 mg/kg/j (1992) ^A
(Dossier AMM)

Génotoxicité

Etudes *in vitro*

Test de mutation génétique *in vitro* sur des cellules mammaliennes cultivées (CHO/HGPRT). Pas d'effets génotoxiques. (Dossier AMM) ^A

Test d'Ames : Résultats négatifs sur souches TA 97, TA 98, TA100, TA1535, TA1537 ^A (1985) (Dossier AMM)

Etudes *in vivo*

Hépatocytes UDS/cultures primaires d'hépatocytes de rat: résultats négatif ^A (Mendrala A, Schumann A (1982)). (Dossier AMM)

Génotoxicité potentielle

non génotoxique sur la base des études soumises ^A

Toxicité à long terme et cancérogénicité

Organe cible / effet critique

Souris : foie
Rat : reins

NOAEL à long terme pertinente

2-an, rat: Absence de donnée
18-mois, souris: Absence de donnée
1-an, chien (Beagle) : Voie Orale : NOAEL = 3 mg/kg/j ^A (Dossier AMM) : Augmentation du poids + Augmentation cholestérol (Dossier AMM)

Cancérogénicité (organe cible / type de tumeur)

Etudes de cancérogénèse :

- Souris B6C3F1 (1990) : Dose non adéquate pour l'évaluation de la cancérogénicité.
- Souris B6C3F1 (1997) : NOAEL < 125 mg/kg pc/j. Adénomes et carcinomes hépatocellulaires. Hyperplasie / papillomes / carcinomes cellulaires squameux de la muqueuse non glandulaire de l'estomac, adénomes des glandes de Harder F, sarcomes épидидymaires malins.
- Rat Fischer 344 (1989) : (NOAEL) = 20 mg/kg pc/j : Augmentation tumeur rénales chez ♀ à 60 mg/kg pc/j. (L'ensemble des informations ci-dessus provient d'un dossier d'AMM) ^A

Évaluation des études de cancérogénicité chez le rat et souris écarte le risque cancérogène pour l'homme de la nitrapyrine (hépatocancérogène à dose très forte chez la souris B6C3F1; absence de pertinence pour les autres cibles).

NOAEL pour la cancérogénicité pertinente

2-an, rat: 5 (♂), 20 (♀) mg/kg pc/j; ^A.
18-mois, souris: 25 mg/kg pc/j ^A

Effets toxiques sur la reproduction

Toxicité pour la reproduction

Cible / effet critique

Etude 2-génération

NOAEL parentale pertinente
 NOAEL pour la reproduction pertinente
 NOAEL pour la descendance pertinente

<p>Toxicité parentale: (augmentation du poids du foie et des reins, présence d'hypertrophie hépatique centrolobulaire diffuse).</p> <p>Toxicité reproductrice. : aucun effet nocif observé.</p> <p>Toxicité descendance (♀♂ F1/F2): Poids corporel réduit et augmentation de vacuolisation hépatique centrolobulaire. Absence d'effet sur les paramètres de la reproduction (accouplement, indice de conception et de gestation, survie néonatale, taille de portée, durée de gestation) ^A, (1988)(Dossier AMM)</p>
5 mg/kg pc/j ^A (Dossier AMM)
75 mg/kg pc/j ^A (Dossier AMM)
20 mg/kg pc/j ^A (Dossier AMM)

Toxicité pour le développement

Cible / effet critique

NOAEL maternelle pertinente
 NOAEL développementale pertinente

<p>Développement prénatal – voie orale lapin (1985):</p> <p>Toxicité maternelle: Augmentation du poids relatif et absolue du foie. Diminution du gain de poids corporel.</p> <p>Toxicité développementale: Augmentation dose-reliée de la fréquence d'os hyoïde courbé.</p> <p>Développement prénatal – voie orale rat Sprague-Dawley (1994) Variations squelettiques à 50 et 120 mg/kg pc/j. Aucune augmentation statistique pour les différentes variations observées. Foie/vacuolisation hépatocellulaire. ^A (L'ensemble des données ci-dessus proviennent d'un dossier d'AMM)</p>
Lapin: 10 mg/kg pc/j (1985) ^A (Dossier d'AMM)
Lapin: 10 mg/kg pc/j ^A (1985) (Dossier d'AMM)

Autres études toxicologiques

Propriétés perturbatrices du système endocrinien
 Etudes complémentaires sur les métabolites ou les impuretés

<p>Aucun effet perturbateur endocrinien n'a été observé pour la nitrapyrine ^A</p>
<p>Résultats des 3 tests de génotoxicité cités sont négatifs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test d'aberration chromosomique mammalienne in vitro du DCMP dans les lymphocytes du sang périphérique humain. - Test de mutation inverse bactérienne du DCMP - <i>Salmonella typhimurium</i>. - Test de mutation surdes cellules sur le locus HPRT de l'ovaire de hamster chinois

Données médicales

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Résumé pour la nitrapyrine	Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)	0.03	Etude subchronique 1 an Chien/ 1989;	100
Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)	0.1	Etude de développement Lapin/, 1985 ;	100
Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)	0.03	Etude subchronique 1 an Chien/, 1989 ;	100

Concernant les deux métabolites de la Nitrapyrine, le 6-CPA et le DCMP, les valeurs toxicologiques de référence (DJA, ARfD, AOEL) de la Nitrapyrine peuvent être utilisées.

Classification selon les données toxicologiques

Substance :

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008²⁹:

Proposition pour une classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

Nitrapyrine
H302
H373, H302, H319, H317 (Dossier enregistrement REACH)
Non classée cancérogène (Federal register novembre 2017)
Non classée cancérogène Proposition Anses (novembre 2017)
Non classée cancérogène (Données insuffisantes pour finaliser l'évaluation) (DCMP. Proposition Anses (2018))

²⁹ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Source des données :

Les données présentées reposent sur l'analyse d'études fournies dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM.

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études

Etudes de métabolisme, méthodes d'analyse et définitions du résidu dans les plantes^{A)}

D'après les études du métabolisme de la nitrapyrine dans les plantes en traitement foliaire (prairie) ou en traitement de sol avant plantation (maïs, riz, laitue, betterave, coton et pomme de terre), les études de caractérisation des résidus au cours des procédés de transformation des produits végétaux et dans les cultures suivantes, le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur est défini dans les plantes comme la somme de la nitrapyrine et du 6-CPA.

Magnitude des résidus dans les plantes^{A)}

Sommaire des données de résidus obtenues dans les essais de résidus supervisés – Cultures primaires

Matrice	Région / intérieur (a)	Niveaux de résidus observés dans les essais supervisés (mg/kg)	Commentaires / Source	LMR calculée (mg/kg)	Résidu le plus élevé [HR] ^(b) (mg/kg)	Médianes de résidus en essais contrôlés (STMR) ^(c) (mg/kg)	FC ^(d)
Blé							
BPA revendiquée : 1 x 500 g/ha nitrapyrine, stade BBCH 31 (préparation (2016-0669))							
	Essais réalisés aux Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Grain <ul style="list-style-type: none"> . Nitrapyrine: tous résultats < LOQ . 6-CPA: niveaux des résidus atteignent 0.06 mg/kg - Fourrage <ul style="list-style-type: none"> . Nitrapyrine: tous résultats < LOQ . 6-CPA: niveaux des résidus atteignent 0.3 mg/kg - Paille <ul style="list-style-type: none"> . Nitrapyrine: tous résultats < LOQ . 6-CPA: niveaux des résidus atteignent 5.7 mg/kg 	-	n.a.	<ul style="list-style-type: none"> - Grain <ul style="list-style-type: none"> . Nitrapyrine: < LOQ . 6-CPA: 0.06 mg/kg - Fourrage <ul style="list-style-type: none"> . Nitrapyrine: < LOQ . 6-CPA: 0.3 mg/kg - Paille <ul style="list-style-type: none"> . Nitrapyrine: < LOQ . 6-CPA: 5.7 mg/kg 	n.a.	n.a.

Matrice	Région / intérieur (a)	Niveaux de résidus observés dans les essais supervisés (mg/kg)	Commentaires / Source	LMR calculée (mg/kg)	Résidu le plus élevé [HR] ^(b) (mg/kg)	Médianes de résidus en essais contrôlés (STMR) ^(c) (mg/kg)	FC ^(d)
Maïs							
BPA revendiquée : 1 x 500 g/ha nitrapyrine, stade BBCH 18 (préparation (2016-0669))							
	Essais aux Etats-Unis	- Grain . Nitrapyrine: tous résultats < LOQ . 6-CPA: tous résultats < LOQ - Fourrage . Nitrapyrine: tous résultats < LOQ . 6-CPA: niveaux des résidus atteignent 0.6 mg/kg	-	n.a.	- Grain . Nitrapyrine: < LOQ . 6-CPA: < LOQ - Fourrage . Nitrapyrine: < LOQ . 6-CPA: 0.6 mg/kg	n.a.	n.a.
Colza							
BPA revendiquée: 1 x 500 g/ha nitrapyrine, stade BBCH 19 (préparation (2016-0669))							
	NEU	Nitrapyrine: < 0.01 6-CPA: < 0.01	-	n.a.	NP: < 0.01 6-CPA: < 0.01	NP: < 0.01 6-CPA: < 0.01	n.a.
	SEU	Nitrapyrine: < 0.01 6-CPA: < 0.01	-	n.a.	NP: < 0.01 6-CPA: < 0.01	NP: < 0.01 6-CPA: < 0.01	n.a.

Matrice	Région / intérieur ^(a)	Niveaux de résidus observés dans les essais supervisés (mg/kg)	Commentaires / Source	LMR calculée (mg/kg)	Résidu le plus élevé [HR] ^(b) (mg/kg)	Médianes de résidus en essais contrôlés (STMR) ^(c) (mg/kg)	FC ^(d)
	Essais aux Etats-Unis	Nitrapyrine: 8 x < 0.01 6-CPA: 2x < 0.01; 0.017; 0.019; 0.023; 0.031; 0.046; 0.097	-	NP: 0.01 6-CPA: 0.15 (LMR non arrondie : 0.147)	NP: < 0.01 6-CPA: 0.097	NP: < 0.01 6-CPA: 0.021	n.a.

* Indique que la LMR est proposée à la limite de quantification.

Mo: teneurs en résidus exprimées conformément à la définition de la surveillance des résidus; RA: les teneurs en résidus exprimées conformément à la définition de l'évaluation de risque.

- (a): NEU: Essais en plein air réalisés en Europe du Nord, SEU: Essais en plein air réalisés dans le sud de l'Europe, Intérieur: Essais de l'UE sous protection ou code pays : si essais en dehors de l'UE.
- (b): Résidu le plus élevé. Le résidu le plus élevé utilisé dans le cadre de l'évaluation des risques (ER) se rapporte au produit entier et non à la portion comestible.
- (c): Médianes de résidus en essais contrôlés. Le résidu médian utilisé dans le cadre de l'ER se rapporte au produit entier et non à la portion comestible.
- (d): Facteur de conversion pour recalculer les résidus selon la définition des résidus à surveiller en fonction de la définition des résidus pour l'évaluation de risque.

Résidus dans les cultures de rotation^{A)}

Sur la base des résultats des études sur la nature du résidu dans les cultures de rotation, des résidus de nitrapyrine ne sont pas attendus dans les cultures de rotation et les cultures suivantes.

Facteurs de transformation^{A)}

Non nécessaire.

Résidus dans le bétail ^{A)}

Groupes pertinents (sous-groupes)	Exposition alimentaire exprimée en				Sous-groupe le plus critique ^(a)	Matrice la plus critique ^(b)	Seuil dépassé (O / N)	Commentaires
	mg/kg pc/j		mg/kg matière sèche (MS)					
	Médiane	Maximum	Médiane	Maximum				
Bovins (tous)	n.r.	0.212	n.r.	4.95	n.a.	Paille de céréales	oui	Seuil considéré : en mg/kg matière sèche
Bovins (laitiers seulement)	n.r.	0.118	n.r.	3.25	n.a.	Ensilage de maïs	oui	Seuil considéré : en mg/kg matière sèche
Moutons (tous)	n.r.	0.212	n.r.	4.95	n.a.	Paille de céréales	oui	Seuil considéré : en mg/kg matière sèche
Moutons (brebis seulement)	n.r.	0.118	n.r.	3.25	n.a.	Ensilage de maïs	oui	Seuil considéré : en mg/kg matière sèche
Porcins (tous)	n.r.	0.003	n.r.	0.08	n.a.	Grain de céréales	N	Seuil considéré : en mg/kg matière sèche
Volailles (tous)	n.r.	0.005	n.r.	0.09	n.a.	Grain de maïs	Non	Seuil considéré : en mg/kg matière sèche
Volailles (pondeuses seulement)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.a.	n.r.	n.r.	-
Poissons	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.a.	n.r.	n.r.	-

(a): Lorsqu'un groupe d'animaux d'élevage comprend plusieurs sous-groupes (p. ex. "tous" les volailles, y compris les poulets à cuisiner, les poules pondeuses et les dindes), le résultat du sous-groupe le plus critique est déterminé à partir des charges diététiques maximales exprimées en "mg/kg pc par jour". pc/j

(b): Matrice la plus critique est le principal contributeur identifié à partir de la charge diététique maximale exprimée en "mg/kg pc/jour".

Nature des résidus et méthodes d'analyse dans le bétail

Etudes de métabolisme, méthodes d'analyse et définitions des résidus dans le bétail

D'après les études de métabolisme chez l'animal (chèvre allaitante et poule pondeuse), le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur est défini dans les produits d'origine animale comme la somme du 6-CPA et de la 6-CPA-glycine.

Magnitude des résidus dans le bétail

Résumé des données de résidus provenant des études sur l'alimentation du bétail

Produit d'origine animale	Résidus au niveau d'alimentation le plus proche (mg/kg)		Valeur estimée à 1 N		LMR proposée (mg/kg)	FC ^(c)
	Moyen	Le plus élevé	MREC _{Mo} ^(a) (mg/kg)	HR _{Mo} ^(b) (mg/kg)		
Bovins (tous) - niveau d'alimentation le plus proche (0.4 mg/kg pc; taux 2 N) ^(d)						
Muscle	6-CPA : < 0.01 ppm	6-CPA : < 0.01 ppm	< 0.01 ppm	< 0.01 ppm	n.a.	n.a.
Mat. grasse	6-CPA : < 0.01 ppm	6-CPA : < 0.01 ppm	< 0.01 ppm	< 0.01 ppm	n.a.	n.a.
Foie	6-CPA : < 0.01 ppm	6-CPA : < 0.01 ppm	< 0.01 ppm	< 0.01 ppm	n.a.	n.a.
Reins	n.r.	6-CPA : 0.04 ppm	n.r.	0.02 ppm	n.a.	n.a.
Bovins (laitiers seulement) - Niveau d'alimentation le plus proche (3.4 mg/kg pc; taux 29 N) ^(d)						
Lait ^(e)	6-CPA : < 0.01 ppm	6-CPA : < 0.01 ppm	< 0.01 ppm	< 0.01 ppm	n.a.	n.a.

* à Indique que la LMR est proposée à la limite de quantification.

n.a.: pas pertinent

n.r. : pas indiqué

(a): Résidus médians exprimés selon la définition des résidus pour la surveillance, recalculés au taux 1 N pour la charge alimentaire médiane.

(b): Résidus les plus élevés, exprimés conformément à la définition des résidus pour la surveillance, recalculés au taux de 1 N pour la charge alimentaire maximale.

(c): Facteur de conversion pour recalculer les résidus selon la définition des résidus à surveiller en fonction de la définition des résidus pour l'évaluation des risques.

(d): Niveau d'alimentation le plus proche et taux N d'application se rapportent à la charge alimentaire maximale.

“Pour le rein, une concentration de 0.02 ppm de 6-CPA ne peut être exclue et, sur la base des teneurs relatives observées dans l'étude de métabolisme, une teneur maximale de 0.02 ppm en 6-CPA-glycine dans le rein est déduite. Ainsi, le niveau de résidus estimé dans le rein est de 0.04 mg/kg.”

Evaluation de risque pour le consommateur

ARfD

Nitrapyrine: 0.1 mg/kg pc (Anses, 2015)
 6-CPA: toxicité couverte par la nitrapyrine.

Apport à court terme estimatif international (ACTEI ou IESTI) le plus élevé, selon EFSA PRIMo (rév. 2)

Blé, grain: 7.2 % de l'ARfD
 Riz, grain: 6.3 % de l'ARfD
 Seigle, grain: 3.2 % de l'ARfD
 Avoine, grain: 2 % de l'ARfD
 Lait: 1.2 % de l'ARfD
 Blé, farine: 5.9 % de l'ARfD
 Maïs, farine: 0.4 % de l'ARfD

DJA

Nitrapyrine: 0.03 mg/kg pc/j/j (US-EPA , 2005)
 6-CPA: toxicité couverte par la nitrapyrine
 NB:
 DCMP: 1.5 µg/kg p.c./j (ou 0.0015 mg/kg p.c./j)

Apport journalier estimatif international (AJEI ou IEDI) le plus élevé, selon EFSA PRIMo (rév. 2)

17.4 % de la DJA (DK enfant)
 Contribution des cultures évaluées:
 Blé, grain: 9.2 % de la DJA
 Seigle, grain: 7.4 % de la DJA
 Avoine, grain: 0.7 % de la DJA

Évaluation de l'exposition des consommateurs via l'eau potable résultant de l'utilisation des teneurs des métabolites dans les eaux souterraines, selon SANCO/221/2000 rev.10 Final (25/02/2003)

Métabolite(s)

6-CPA et DCMP

DJA (mg/kg pc/jour)

6-CPA: DJA de nitrapyrine = 0.03 mg/kg pc/j
 DCMP: VTR calculée = 0.0015 mg/kg p.c./j

Consommation de métabolites dans les eaux souterraines (% DJA)

- 6-CPA:
 Adultes: 15 %, enfants: 45 %, infants: 68 %
 - DCMP:
 Adultes: 107 %, enfants: 320 %, nourrissons:
 480 %

Devenir et comportement dans l'environnement

Source des données :

Les données présentées reposent sur les études fournies par le demandeur dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM évalué par l'ANSES.

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Voie de dégradation (conditions aérobies) dans le sol (deux études) ^A

Minéralisation après 100 jours

Max. 70.8 % après 161 j, [¹⁴C]-nitrapyrine (n= 8 sols)

Métabolites pouvant nécessiter une évaluation - nom et / ou code, % dose appliquée (amplitude et maximum)

6-CPA – max. 59.9 % à 28 j (n= 8 sols)

2-chloro-6-(dichlorométhyl)-pyridine – max. 67.2 % à 56 j (n= 8 sols)

Voie de dégradation (anaérobie) dans le sol (deux études)

Métabolites pouvant nécessiter une évaluation - nom et / ou code, % dose appliquée (gamme et maximum)

2-chloro-6-(dichlorométhyl)pyridine -16.8 % à 3 d (n= 4 sols)

2-chloro-6-(chlorométhyl)pyridine – 21.28 % à 14 j (n= 4 sols)

6-CPA – 32.2 % à 100 j (n= 4 sols)

Vitesse de dégradation dans le sol (en conditions aérobies), études au laboratoire ^A

Nitrapyrine	Conditions aérobies à l'obscurité							
	Type du sol	pH ^{a)}	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ / DT ₉₀ (jours)	St. (χ^2) ^{c)}	Méthode de calcul	DT ₅₀ (jours) 20 °C pF2/10 kPa ^{b)}	St. (χ^2) ^{c)}
Limon	7.4	25 °C/75 % 1/3 bar	12.66/79.48 ($\alpha=1.474$; $\beta=21.085$)	7.9	FOMC	17.0	9.5	SFO
Limon argileux fin	6.1	25 °C/75 % 1/3 bar	25.87/85.93	4.6	SFO	30.7	4.6	SFO
Argile	7.4	25° C/75 % 1/3 bar	20.63/44.748 ($\alpha=0.59$; $\beta=9.22$)	5.5	FOMC	38.7	11.3	SFO

Limon argileux	6.9	25 °C/75 % 1/3 bar	5.62/27.5 7 ($\alpha=2.289$; $\beta=15.89$)	1.2	FOM C	5.8	6.4	SF O
Limon fin	6.4	25 °C/75 % 1/3 bar	23.27/77. 29	5.9	SFO	26.6	5.9	SF O
sable limoneux	6.3	25 °C/75 % 1/3 bar	8.28/79.1 ($\alpha=0.952$; $\beta=7.738$)	6.7	FOM C	14.2	13.1	SF O
Limon	6.5	25 °C/75 % 1/3 bar	21.97/72. 98	5.2	SFO	33.6	4.4	SF O
Limon	6.2	35 °C/75 % 1/3 bar	6.59/94.4 8 ($\alpha=0.725$; $\beta=4.119$)	2.7	FOM C	105.0	2.7	FO M C
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)						25.1		
Dépendance au pH				Non				

^{a)} Milieu non renseigné

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7.

^{c)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

α et β : paramètres cinétiques

Vitesse de dégradation dans le sol (en conditions aérobies), études au laboratoire, produits de dégradation

A)

6-CPA	Conditions aérobies à l'obscurité Métabolite dosé ou le précurseur à partir duquel le f.f. dérivé est dérivée							
Type du sol	X ^{c)}	pH ^{a)}	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ / DT ₉₀ (j)	f. f. k _f /k _{dp}	DT ₅₀ (j) 20 °C pF2/10 kPa ^{b)}	St. (χ^2) ^{d)}	Méthode de calcul
Limon	Nit	7.4	25 °C/75 % 1/3 bar	83.1	0.849 6	86.1	14.0	SFO-SFO
Limon argileux fin	Nit	6.1	25 °C/75 % 1/3 bar	13.3	1.0	15.7	-	FOMC peak down
Argile	Nit	7.4	25 °C/75 % 1/3 bar	1000	-	1000	-	SFO-SFO
Limon argileux	Nit	6.9	25 °C/75 % 1/3 bar	85.2	0.814	78.9	7.2	SFO-SFO
Limon fin	Nit	6.4	25 °C/75 % 1/3 bar	8.74	0.606 9	9.9	9.0	SFO-SFO

sable limoneux	Nit	6.3	25 °C/75 % 1/3 bar	36.9	0.756 6	43.4	12.2	SFO-SFO
Limon	Nit	6.5	25 °C/75 % 1/3 bar	256	0.762 8	401.9	8.8	SFO-SFO
Limon	Nit	6.2	35°C/75 % 1/3 bar	46.03	0.65	72.3	8.6	FOMC-SFO
Limon	Nit	6.5	25 °C/75 % 1/3 bar	1000	-	1000	-	DFOP phase lente
Limon argilo-sableux	6-CPA	7.9	25 °C/75 % 1/3 bar	47.6	-	61.0	11.6	SFO
Limon fin	6-CPA	7.4	25 °C/75 % 1/3 bar	23.2	-	29.8	17.9	SFO
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)						87.9		
Moyenne arithmétique					0.798			
Dépendance au pH								

^{a)} Milieu non renseigné

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7.

^{c)} Type de composé/produit appliqué ; Nit = nitrapyrine pulvérisée / appliquée ; 6-CPA: acide 6-chloropicolinique pulvérisée / appliquée

^{d)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

f.f. fraction de formation cinétique

2-chloro-6-dichloro méthyl pyridine	Conditions aérobies à l'obscurité Métabolite dosé ou le précurseur à partir duquel le f.f. dérivé est dérivée							
Type du sol	X ^{c)}	pH ^{a)}	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ / DT ₉₀ (j) A)	f. f. k _f / k _{dp} A)	DT ₅₀ (j) 20 °C pF2 / 10 kPa ^{b)} A)	St. (χ ²) ^{d)} A)	Méthode de calcul A)
Limon	Nit	7.4	25 °C/75 % 1/3 bar	56.5	0.1474	58.5	5.8	SFO-SFO
Limon argileux fin	Nit	6.1	25 °C/75 % 1/3 bar	85.5	0.5576 2	100.7	13.0	SFO-SFO
Argile	Nit	7.4	25 °C/75 % 1/3 bar	83.7	0.2171	98.6	13.0	SFO-SFO
Limon argileux	Nit	6.9	25 °C/75 % 1/3 bar	27.14	1.0	25.1	-	SFO peak down
Limon fin	Nit	6.4	25 °C/75 % 1/3 bar	79	0.3277	89.3	26.0	SFO-SFO
Sable limoneux	Nit	6.3	25 °C/75 % 1/3 bar	172	0.0975 1	202.5	10.6	SFO-SFO
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)						80.1		
Moyenne arithmétique					0.391			

Dépendance au pH	
------------------	--

^{a)} Milieu non renseigné

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7.

^{c)} Type de composé/produit appliqué ; Nit = nitrapyrine pulvérisée / appliquée

^{d)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

f.f. fraction de formation cinétique

Vitesse de dégradation dans le sol, études au champ (quatre études) ^{A)}

Métabolites observés : acide 6-chloropicolinique et 2-chloro-6-dichloro méthyl pyridine

Parent	Conditions aérobies								
	Type du sol	Localisation (pays ou Etat aux Etats-Unis).	X ^{c)}	pH ^{a)}	Profondeur (cm)	DT ₅₀ /TD ₉₀ (j) dans les conditions de l'étude	St. (χ^2) ^{d)}	DT ₅₀ (j) Norm. ^{b)}	Méthode de calcul
-Limon fin – limon très fin	Mississippi (USA)	N	7.8-8.0	0-61	12.31 / 40.90	7.9	-	SFO	
Limon argileux fin – Limon argileux	Illinois (USA)	N	5.8-7.3	0-61	42.01 / 139.56	11.8	-	SFO	
Limon argileux fin	Michigan (USA)	N	7.7-7.9	0-61	11.77 / 117.40	7.0	-	DFOP	
Limon-Limon argileux	California (USA)	N	7.9-8.0	0-61	28.87 / 230.58	9.5	-	DFOP	
Argile	Ontario (Canada)	Nit	5.8-6.2	0-46	non dérivé selon les documentations actuelles de FOCUS	-	-		
Limon fin	Ontario (Canada)	Nit	6.7-7.0	0-46		-	-		
Limon sableux	Michigan (USA)	Nit	5.9-6.5	0-46		-	-		
Limon sableux	Michigan (USA)	Nit	5.0-5.6	0-46		-	-		
Sable limoneux	Georgia (USA)	Nit	4.7-6.4	0-46		-	-		
Limon sableux	New Jersey (USA)	Nit	4.8-5.5	0-46		-	-		
Limon fin	Nebraska (USA)	N	6.2-7.0	0-91		-	-		
Limon argileux fin	Illinois (USA)	N	6.7-8.0	0-91		-	-		
Limon fin	Nebraska (USA)	I	6.2-7.0	0-91		-	-		
Limon argileux fin	Illinois (USA)	I	6.7-8.0	0-91		-	-		
Limon argileux	Michigan (USA)	I	7.1-7.7	0-91		78.5 / 793	16.2	-	DFOP

Vitesse de dégradation dans le sol, études au champ (quatre études) ^{A)}

Métabolites observés : acide 6-chloropicolinique et 2-chloro-6-dichloro méthyl pyridine

Parent	Conditions aérobies							
Type du sol	Localisation (pays ou Etat aux Etats-Unis).	X ^{c)}	pH ^{a)}	Profondeur (cm)	DT ₅₀ /TD ₉₀ (j) dans les conditions de l'étude	St. (χ^2) ^{d)}	DT ₅₀ (j) Norm. ^{b)}	Méthode de calcul
Limon argileux	Nebraska (USA)	I	5.6-6.8	0-91	17.7 / 589	23.7	-	DFOP
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)							-	
Dépendance au pH					-			

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7 ; valeurs sont DegT50matrice.

^{c)} Type de composé/produit appliqué ; N : produit encapsulé appliqué

I : produit non encapsulé appliqué

Nit: nitrapyrine

^{d)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

6-CPA		Conditions aérobies							
Le métabolite dosé ou le précurseur à partir duquel la f.f. a été dérivée était <i>le parent</i>									
Type du sol (indiquer si cultivé ou sol nu).	Localisation (pays ou Etat aux Etats-Unis).	X ^{c)}	pH ^{a)}	Profondeur (cm)	TD ₅₀ / DT ₉₀ (j) dans les conditions de l'étude	St. (χ^2) ^{d)}	DT ₅₀ (d) Norm ^{b)} .	f. f. k _f / k _{dp}	Méthode de calcul
Limon argileux fin	Michigan (USA)	N	7.7-7.9	0-61	63.89 / 212.24	10.96	-	-	SFO
Argile sableuse Limon	California (USA)	N	7.9-8.0	0-61	116.1 / 385.66	14.56	-	-	SFO
Limon argileux	Michigan (USA)	I	7.1-7.7	0-91	26.8 / 88.9	26.0	-	-	SFO
Limon argileux	Nebraska (USA)	I	5.6-6.8	0-91	13.3 / 44.1	57.3	-	-	SFO
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)							-		
Moyenne arithmétique								-	
Dépendance au pH, <i>Oui ou Non</i>					-				

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7 ; valeurs sont DegT50matrice.

^{c)} Type de composé/produit appliqué ; N : produit encapsulé appliqué

I : produit non encapsulé appliqué

^{d)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

f.f. fraction de formation cinétique

2-chloro-6-dichloro méthyl pyridine		Conditions aérobies							
		Le métabolite dosé ou le précurseur à partir duquel la f.f. a été dérivée était le parent							
Type du sol (indiquer si cultivé ou sol nu).	Localisation (pays ou Etat aux Etats-Unis).	X ^{c)}	pH ^{a)}	Profondeur (cm)	DT ₅₀ /DT ₉₀ (j) dans les conditions de l'étude	St. (χ^2) ^{d)}	DT ₅₀ (d) Norm ^{b)}	f. f. k _f / k _{dp}	Méthode de calcul
Limon argileux	Michigan (USA)	I	7.1-7.7	0-91	139 / 462	18.6	-	-	SFO
Limon argileux	Nebraska (USA)	I	5.6-6.8	0-91	106 / 352	58.4	-	-	SFO
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)							-		
Moyenne arithmétique								-	
Dépendance au pH					-				

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7 ; valeurs sont DegT50matrice.

^{c)} Type de composé/produit appliqué ; I : produit non encapsulé appliqué

^{d)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

f.f. fraction de formation cinétique

Vitesse de dégradation dans le sol (conditions anaérobies), études au laboratoire avec la substance ^{A)}

Parent	Conditions anaérobies à l'obscurité						
Type du sol	X ³⁰	pH ^{a)}	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	0TD ₅₀ / DT ₉₀ (d)	DT ₅₀ (d) 20 °C ^{b)}	St. (χ^2) ^{d)}	Méthode de calcul
Limon		7.4	25 °C	<3h/-	-	-	Valeur estimée
Limon argileux fin		6.1	25 °C	<3h/-	-	-	Valeur estimée
Limon		6.5	25 °C	2.0/16.0	-	-	Premier ordre
Limon		6.2	25 °C	1.5/6.0	-	-	Premier ordre
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)							

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58

^{d)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

³⁰ X This column is reserved for any other property that is considered to have a particular impact on the degradation rate. Column and this footnote may be removed if not used.

Adsorption dans le sol de la substance ^{A)}

Nitrapyrine							
Type du sol	(teneur en carbone organique (%))	Sol pH ^{a)}	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
Sable	0.081	6.9	0.4	491	-	-	-
Limon	0.62	6.2	3.18	514	-	-	-
Limon	0.86	6.5	5.39	627	-	-	-
Limon	0.97	7.2	4.43	457	-	-	-
Limon argilo-sableux	1.45	6.0	9.09	627*	-	-	-
Limon argileux fin, avec limon	3.8	5.7	15.85	417	-	-	-
Limon	5.76	7.8	44.0	764	-	-	-
Limon sableux	21.7	5.8	132.4	611	-	-	-
Loam sableux	0.33	6.0	-	-	0.947	287	0.8935
Limon	0.63	7.1	-	-	2.22	377	0.8138
Limon argileux	5.65	6.3	-	-	19.9	352	0.8991
Limon sableux	0.81	6.4	-	-	2.98	360	0.8674
Limon argileux fin	2.05	5.4	-	-	5.20	254	0.8325
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)					-	332	
Moyenne arithmétique (si pas de dépendance au pH)						336	0.861
Dépendance au pH			Oui ; K _{foc} est légèrement lié au pH du sol.				

^{a)} Milieu non renseigné

Adsorption dans le sol des produits de transformation ^{A)}

Acide 6-chloropicolinique							
Type du sol	(teneur en carbone organique (%))	Sol pH ^{a)}	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
Limon	1.6	4.9	-	-	0.528	33	0.939
Limon argilo-sableux	0.4	6.7	-	-	0.0718	18	0.796
Limon argileux	5.6	7.3	-	-	0.0323	0.58	0.906
Sable limoneux	2.9	7.4	-	-	0.0925	4.9	0.858
Sable **	5.9	4.5	-	-	24.5	415	0.879
Limon fin	0.9	5.5	-	-	0.347	39	0.881
Argile sableuse	0.78	7.5	-	-	0.0727	9.3	0.579
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)					-	9.2	
Moyenne arithmétique (si pas de dépendance au pH)							0.827

Dépendance au pH	Non.
------------------	------

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

** Exclu du calcul de la moyenne géométrique

2-chloro-6-(dichlorométhyl) pyridine							
Type du sol	(teneur en carbone organique (%))	Sol pH ^{a)}	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
Pas de données.							

^{a)} Milieu non renseigné

* Uniquement pertinent après la mise en œuvre du document-guide publié par l'EFSA.

Dégradation par hydrolyse (quatre études) ^{A)}

Dégradation par hydrolyse de la substance et ses métabolites > 10 %

<p>Étude 1 Pas de dépendance au pH (pH 2.7-11.9) Métabolites : acide 6-chloropicolinique, max. (%) non déclaré</p> <p>Etude 2 DT₅₀ (pH 5.1, 35 °C): 1.6 j DT₅₀ (pH 7.1, 35 °C): 1.6 j DT₅₀ (pH 8.0, 35 °C): 1.9 j DT₅₀ (pH 6.0, 25 °C): 7.7 j DT₅₀ (pH 6.0, 25 °C): 2.0 j DT₅₀ (pH 6.0, 25 °C): 0.54 j Métabolites : acide 6-chloropicolinique, max. (%) non déclaré</p> <p>Etude 3 DT₅₀ (pH 7, 25 °C): 4.13 j Métabolites : acide 6-chloropicolinique, max. (%) non déclaré</p> <p>Etude 4 DT₅₀ (pH 5, 25 °C): 7.75 j DT₅₀ (pH 7, 25 °C): 7.42 j DT₅₀ (pH 9, 25 °C): 5.38 j Métabolites: pas de données</p> <p>Etude 5 Pas de dépendance au pH (pH 3.1-8.4) DT₅₀ (25 °C): 7.7 j DT₅₀ (35 °C): 2.0 j DT₅₀ (45 °C): 0.54 j Métabolites: pas de données</p>

Etude 6
Pas de dépendance au pH (pH 5.1-8.0)
DT₅₀ (35 °C): 1.7 j
Métabolites : acide 6-chloropicolinique, max. (%)
non déclaré

Voie de dégradation (photolyse) sur le sol (deux études) ^{A)}

Métabolites nécessitant une évaluation (toxicologie
et écotoxicologie)

Etude 1
Pas de dépendance au pH (pH 5.1, 7.1, 8.0)
DT₅₀ (pH 5.1, 25 °C): 0.55 j
DT₅₀ (pH 7.1, 25 °C): 0.52 j
DT₅₀ (pH 8.0, 25 °C): 0.50 j
Métabolites : acide 6-chloropicolinique et acide 6-
hydroxypicolinique, max. (%) non déclaré

Etude 2
DT₅₀ (pH 7, 25 °C): 9.4 j
Métabolites : acide 6-chloropicolinique, max. (%)
non déclaré

'Biodégradabilité facile' ^{A)}

Facilement biodégradable
(oui / non)

Aucune donnée soumise, substance jugée non
facilement biodégradable.

Etude eau / sédiment (1 étude) ^{A)}

Nitrapyrine		Distribution (max. séd. 5.0 % après 0.25 j)								
System eau / sédiment	pH phase aqueuse	pH séd. ^{a)}	t. °c	DT ₅₀ /DT ₉₀ système entier	St. (χ^2)	DT ₅₀ /DT ₉₀ eau	St. (χ^2)	DT ₅₀ /DT ₉₀ Séd.	St. (χ^2)	Méthode de calcul
Limon sableux	7.3	5.6	25	-	-	-	-	-	-	-
Sable	6.7	6.0	25	0.9/3.1	0.984	0.8/2.7	0.977	-/-	-	SFO
Moyenne géométrique à 20°C ^{b)}				-		-		-		

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58

6-CPA		Parent appliqué : répartition (max. dans l'eau 28.9 % après 21 j. Séd. max. 16.5 % après 10 j ; max. système entier 44.7 % après 3 j) Métabolite appliqué : Répartition (max. 56.9 % après 14 j)								
System eau / sédiment	pH phase aqueuse	pH séd. ^{a)}	t. °c	DT ₅₀ /DT ₉₀ système entier	St. (χ^2)	DT ₅₀ /DT ₉₀ eau	St. (χ^2)	DT ₅₀ /DT ₉₀ Séd.	St. (χ^2)	Méthode de calcul
Limon sableux	7.3	5.6	25	243/807 SFO	0.756	5.8/>1000 FOMC	0.978	-/-	-	Métabolite appliqué
Sable	6.7	6.0	25	-/-	-	Aucune baisse observée	-	-/-	-	-; parent appliqué
Moyenne géométrique à 20°C ^{b)}				-		-		-		

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58

2-chloro-6-(dichlorométhyl) pyridine	Répartition (max. dans l'eau 7.8 % après 3 j ; séd. max. 3.6 % après 3 j ; max. système entier 11.2 % après 21 j)									
System eau / sédiment	pH phase aqueuse	pH séd. ^{a)}	t. °c	DT ₅₀ /DT ₉₀ système entier	St. (χ^2)	DT ₅₀ /DT ₉₀ eau	St. (χ^2)	DT ₅₀ /DT ₉₀ séd.	St. (χ^2)	Méthode de calcul
Limon sableux	7.3	5.6	25	-	-	-	-	-	-	-
Sable	6.7	6.0	25	2.5/8.2	0.988	2.3/7.6	0.963	-/-	-	Top-down SFO
Moyenne géométrique à 20°C ^{b)}				-		-		-		

^{a)} Mesurée dans [milieu à préciser, généralement solution de chlorure de calcium ou eau].

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58

Devenir et comportement dans l'air ^{A)}

Dégradation photochimique oxydante dans l'air

DT₅₀ de 153 j calculé selon le modèle d'Atkinson (version 1.91). OH (24 h) concentration présumée = 1.5 x 10⁶ OH/cm³

Volatilisation

A partir de la surface du sol (doc-guide BBA) : N-SERVE 24 (liquide soluble de nitrapyrine) a perdu 63 % de la quantité appliquée après 48 heures.
Il a fallu 30 jours pour que GF-2017 (capsule de suspension de nitrapyrine) perde une quantité similaire.

Définition du résidu pour l'évaluation des risques

Résidus environnementaux nécessitant une évaluation par d'autres disciplines (toxicologie et écotoxicologie) et / ou une évaluation de l'exposition des eaux souterraines.

Sol: nitrapyrine, 6-CPA, 2-chloro-6-(dichlorométhyl) pyridine

Eau de surface: nitrapyrine, 6-CPA, 2-chloro-6-(dichlorométhyl) pyridine

Sédiment: nitrapyrine, 6-CPA

Eau souterraine: nitrapyrine, 6-CPA, 2-chloro-6-(dichlorométhyl) pyridine

Air: nitrapyrine

Ecotoxicologie

Source des données :

- Etudes soumises à l'ANSES dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM
- US-EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Document for Nitrpyrin List [B] Case No. 0213 (29 April 2005)

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Effets sur les oiseaux et autres mammifères terrestres :

Espèces	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité (mg/kg pc/jour)
Oiseaux				
<i>Anas platyrhynchos</i>	nitrapyrine	Aigu	DL ₅₀	>2510
<i>Anas platyrhynchos</i>	nitrapyrine	Alimentaire	CL ₅₀	1466 ppm
<i>Coturnix japonica</i>	nitrapyrine	Alimentaire	CL ₅₀	820 ppm (205 mg/kg pc)
<i>Colinus virginianus</i>	nitrapyrine	Alimentaire	CL ₅₀	>1000 ppm
<i>Anas platyrhynchos</i>	nitrapyrine	À long terme	NOEC reproduction	40.5
<i>Colinus virginianus</i>	nitrapyrine	À long terme	NOEC reproduction	25.8
<i>Anas platyrhynchos</i>	6-CPA	Alimentaire	CL ₅₀	>4640 ppm ou 464 mg/kg pc/j
<i>Coturnix japonica</i>	6-CPA	Alimentaire	CL ₅₀	500 mg/kg pc/j
Mammifères				
Souris (femelle)	nitrapyrine	Aigu	DL ₅₀	713 mg/kg
Rat (mâle)	nitrapyrine	Aigu	DL ₅₀	1072 mg/kg
Rat (femelle)	nitrapyrine	Aigu	DL ₅₀	1231 mg/kg
Lapin	nitrapyrine	Aigu	DL ₅₀	713 mg/kg
Cochon d'Inde (mâle)	nitrapyrine	Aigu	DL ₅₀	< 252 mg/kg
Lapin	nitrapyrine	À long terme	NOAEL maternelle	10 mg/kg/j

			NOAEL développementale	10 mg/kg/j
Rat	nitrapyrine	À long terme	NOAEL maternelle	15 mg/kg/j
			NOAEL développementale	50 mg/kg/j
Rat	nitrapyrine	À long terme	NOAEL maternelle	50 mg/kg/j
Rat	nitrapyrine	À long terme	NOAEL maternelle	50 mg/kg/j
			NOAEL développementale	15 mg/kg/j
Rat	nitrapyrine	À long terme	NOAEL parentale	5 mg/kg/j
			NOAEL reproduction	75 mg/kg/j
			NOAEL descendante	20 mg/kg/j

Données de toxicité pour toutes les espèces aquatiques testées :

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité ¹
Tests en laboratoire				
Poissons				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CL ₅₀	9.1 mg/L
<i>Lepomis macrochirus</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CL ₅₀	7.9 mg/L
<i>Menidia beryllina</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CL ₅₀	4.28 mg/L
<i>Lepomis macrochirus</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CL ₅₀	3.4 mg/L
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CL ₅₀	4.0 mg/L
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CL ₅₀	8.8 mg/L
<i>Pimephales promelas</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CL ₅₀	9.0 mg/L
<i>Pimephales promelas</i>	nitrapyrine	Chronique (ELS-34 j)	Croissance, ou développement, ou comportement, ou reproduction NOEC	1.38 mg/L
Invertébrés aquatiques				
<i>Daphnia magna</i>	nitrapyrine	48 h	Mortalité, CE ₅₀	5.8 mg/L
<i>Daphnia magna</i> ¹⁾	nitrapyrine	48 h	Mortalité, CE ₅₀	2.2 mg/L
<i>Daphnia magna</i>	nitrapyrine	21 j	NOEC reproduction,	0.103 mg/L

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité ¹
<i>Daphnia magna</i>	6-CPA	48 j	Mortalité, CE ₅₀	246 mg/L
Organismes benthiques				
<i>Chironomus riparius</i>	6-CPA	28 j	NOEC temps de développement	130 mg/kg sédiment sec
			NOEC ratio d'émergence	256 mg/kg sédiment sec
Algues				
<i>Selenastrum capricornutum</i>	nitrapyrine	72 h	Taux de croissance: CE _{r50} (NOEC)	1.7 mg/L (0.66 mg/L)
<i>Skeletonema costatum</i>	nitrapyrine	96 h	Taux de croissance: CE _{t50} (NOE _r C)	0.33 mg./L (0.21 mg/L)
			Rendement: CE _{r50}	0.28 mg/L
<i>Skeletonema costatum</i>	6-CPA	96 h	Taux de croissance: CE _{t50} (NOE _r C)	>96 mg/L (96 mg/L)
			Rendement: CE _{r50}	>96 mg/L
Plantes aquatiques				
<i>Lemna gibba</i>	nitrapyrine	7 days	Taux de croissance: CE _{t50} (NOE _r C)	5.2 mg./L (0.66 mg/L)
			Rendement: CE _{r50} (NOE _y C)	3.5 mg/L (1.2 mg/L)

Bioconcentration dans le poisson :

	Substance
Log Pow	3.324
Facteur de bioconcentration (FBC) à l'état d'équilibre (poids humide total / normalisé à 5 % de lipides)	< 85

Effets sur les abeilles :

Organisme testé	Substance testée	Durée de l'essai / nature du point final	Point final	Toxicité
<i>Apis mellifera L.</i>	nitrapyrine	Aigu	Toxicité orale (DL ₅₀)	> 100 µg/abeille
<i>Apis mellifera L.</i>	nitrapyrine	Aigu	Toxicité par contact (DL ₅₀)	> 100 µg/abeille

Effets sur vers de terre, autres macro-organismes et micro-organismes du sol :

Organisme testé	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
<i>Eisenia fetida</i>	nitrapyrine	Aigu	Mortalité, CE ₅₀	209 mg/kg sol
<i>Eisenia fetida</i>	nitrapyrine	Chronique	Reproduction, CSEO	5.75 mg/kg sol
Micro-organismes du sol	nitrapyrine		Transformation de l'azote	+ 4% effet à jour 28 à 1 mg substance/kg p.s. sol -42.9% effet à jour 28 à 1 mg substance/kg p.s. sol 100 % effet à 10.32 et 100 mg/kg sol
Micro-organismes du sol	nitrapyrine		Transformation du carbone	< 25 % effet à jour 97 à 1.48 mg substance/kg p.s. sol <25% effet à jour 14 à 14.8 mg substance/kg p.s. sol >25% effet à jours 28-97 à 14.8 mg substance/kg p.s. sol p.s. = poids sec

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques :

Substance

Nitrapyrine

Classification harmonisée selon le Règlement (CE)
N° 1272/2008:

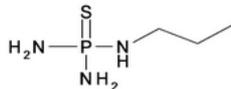
H411

NPPT
(triamide d'acide N-
propylphosphorothioïque)

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)	Triamide d'acide N-propylphosphorothioïque (NPPT, NPTPT)
Fonction	Inhibiteur d'uréase

Identité

Nom chimique (IUPAC)	N-propylphosphorothioic triamide
Nom chimique (CA)	N-(N-propyl)thiophosphoric triamide
N° CAS	916809-14-8
N° EC (EINECS ou ELINCS)	618-780-1
Formule moléculaire	C ₃ H ₁₂ N ₃ P S
Masse molaire	153.186 g/mol
Formule structurale	 <p>(Dossier d'enregistrement REACH)</p>

Propriétés physicochimiques

Source des données :	
Dossier d'enregistrement REACH : https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/6492 , consulté le 19/11/2018.	

Température de fusion	91 °C
Apparence	Poudre
Pression de vapeur	0.0000012 hPa (20 °C) (OCDE Guideline 104)
Constante de la loi de Henry	Aucune donnée disponible
Solubilité dans l'eau	approx. 51.5 g/l (20 °C, pH 7.6) (OCDE Guideline 105)
Solubilité dans solvants organiques	Aucune donnée disponible
Coefficient de partage	log P _{OW} = < 0.3 à 24 °C (OECD Guideline 117)
Constante de dissociation	Aucune donnée disponible
Inflammabilité	La substance n'est pas hautement inflammable
Propriétés explosives	La substance n'a pas de propriétés explosives
Propriétés comburantes	La substance n'a pas de propriétés comburantes

Impact sur la santé humaine et animale

Source des données :

- Dossier d'enregistrement REACH : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/6492>, consulté le 19/11/2018.

Toxicité aiguë

DL₅₀ orale, rat

Rat, Wistar.
DL₅₀ (oral, rat) = 2000 mg/kg pc/j
(Dossier d'enregistrement REACH).

DL₅₀ cutanée, rat

Rat, Wistar.
DL₅₀ (dermale, rat) > 2000 mg/kg pc/j
(Dossier d'enregistrement REACH)

CL₅₀ inhalation, rat

-

Irritation cutanée

Lapin, New Zealand.
Non-irritant
(dossier d'enregistrement REACH)

Irritation oculaire

Lapin, New Zealand.
Irritant.
(Dossier d'enregistrement REACH).

Sensibilisation cutanée

Souris, CBA/J.
Sensibilisant (LLNA)
(Dossier d'enregistrement REACH).

Toxicité à court terme

Organe cible / effet critique

Rat: Aucun organe cible identifié.

NOAEL (No observed adverse effect level ou dose sans effet nocif observé), orale pertinente

28 jours, rat (♂): 17 mg/kg pc/j
28 jours, rat (♀) : 84 mg/kg pc/j
(Dossier d'enregistrement REACH)

Génotoxicité

Etudes *in vitro*

Test d'AMES.
(*S. typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 et *E. coli* WP2 uvr A) avec et sans activation métabolique.

Test du micronoyau.
Fibroblastes pulmonaires d'hamster chinois (V79) avec et sans activation métabolique (S-9 mix).

Test de mutation génique sur cellules de mammifères.

Génotoxicité potentielle

Non génotoxique.
(Dossier d'enregistrement REACH)

Toxicité pour le développement

Cible / effet critique

	<p>Rat, Wistar</p> <p>Doses administrées: 0, 30, 100, 300 mg/kg pc/j.</p> <p><u>Effets maternels observés :</u></p> <p>Pour une dose administrée comprise entre 30 et 100 mg/kg pc/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune toxicité maternelle n'est observée. <p>Pour une dose administrée de 300 mg/kg pc/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réduction du poids corporelle (pourcentage non précisé) ; - un animal mort observé; - observation de signes cliniques (mouvements incontrôlables, démarche anormale, excréments pâles). <p>Effets observés chez les fœtus :</p> <p>Réduction du poids corporel chez les mâles (statistiquement significatif) et chez les femelles (non statistiquement significatif) à 300 mg/kg pc/j comparé au groupe contrôle.</p> <p>Ossification réduite des os du crâne à 300 mg/kg pc/j.</p> <p>(Dossier d'enregistrement REACH)</p>
NOAEL maternelle pertinente	<p>Rat: 100 mg/kg pc/j (dossier d'enregistrement REACH)</p>
NAOEL développementale pertinente	<p>Rat: 300 mg/kg pc/j (dossier d'enregistrement REACH)</p>

Résumé pour le NPPT

	Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)		Non disponible	
Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)		Non disponible	
Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)		Non disponible	

Classification selon les données toxicologiques

Substance :

N-propylphosphorothioic triamide (NPPT)

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008³¹:

Absence de classification harmonisée.

Proposition pour une classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

H302 H317 H319
(dossier d'enregistrement REACH)

H302 H317 H319
(REACH proposition issue de 66 notifiants)

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Aucune donnée n'a été soumise dans le cadre de dossiers de demande d'AMM évalué par l'Anses.

³¹ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

Devenir et comportement dans l'environnement

Aucune donnée n'a été soumise dans le cadre de dossiers de demande d'AMM évalué par l'Anses.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Adsorption dans le sol de la substance

Parent							
Type du sol	(teneur en carbone organique (%))	Sol pH	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	l/n
Valeur estimée	-	-	-	-	-	< 17.8	-
Dépendance au pH			Pas disponible				

Stabilité dans l'eau de la substance active

Vitesse d'hydrolyse de la substance et maximum observé en métabolites > 10 %

pH 4 : 5,7 h à 25 °C (*pseudo-first order*)

pH 7: 2921 h à 25 °C (*pseudo-first order*)

'Biodégradabilité facile'

Facilement biodégradable (oui / non)

Non.

Ecotoxicologie

Sources des données :

Les données proviennent de dossiers de demande d'AMM d'un produit contenant un mélange de NPPT et NBPT.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Effets sur les organismes aquatiques :

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité
Tests en laboratoire				
Poissons				
<i>Danio rerio</i>	NBPT+NPPT	Aigu 96 h (statique)	Mortalité, CL ₅₀	> 120 mg prep./L _(nom)
Invertébrés aquatiques				
<i>Daphnia magna</i>	NBPT+NPPT	48 h (statique)	Mortalité, CE ₅₀	19 mg prep./L _(nom)

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité
<i>Daphnia magna</i>	Produit 1 contenant NBPT et NPPT	48 h (statique, ou semi-statique ou en flux continu)	Mortalité, CE ₅₀	60.2 mg produit l./L
Algues				
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NBPT + NPPT	72 h (statique)	Taux de croissance: CEr ₅₀ CSErO	> 120 mg prép./L 120 mg/L _(nom)

Effets sur vers de terre, autres macro-organismes et micro-organismes du sol :

Organisme testé	Substance testée	Méthode d'application de la substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Vers de terre					
<i>Eisenia fetida</i>	NBPT+NPPT		Aigu	Mortalité	CL ₅₀ > 1000 mg prép./kg sol CSEO = 1000 mg prép./kg sol
Autres macro-organismes du sol					
<i>Folsomia candida</i>	NBPT+NPPT		Chronique	Mortalité, reproduction, comportement	NOEC mortalité = 10 mg prép./kg sol NOEC reproduction = 10 mg prép./kg sol

¹ Pour indiquer si la substance testée était pulvérisée sur le sol / pour indiquer la proportion de matière organique dans le sol testé (ex : 5 % ou 10 %).

Transformation de l'azote et du carbone	NBPT+NPPT		0 % effet à 0.7 et 3.5 mg/kg de sol humide.
---	-----------	--	---

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques

Substance

N-propylphosphorothioic triamide (NPPT)

Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

Absence de classification harmonisée

Proposition pour une classification harmonisée
selon le Règlement (CE) N° 1272/2008:

H412

(REACH proposition issue de 67 notifiants)

1,2,4-triazole (TZ)

Identité, Propriétés physicochimiques, Détails des Usages, Informations complémentaires

Substance (nom commun approuvé par l'ISO)

1,2,4-triazole

Fonction

Inhibiteur de nitrification

Identité

Nom chimique (IUPAC)

1H-1,2,4-triazole

Nom chimique (CA)

1,2,4-triazole

N° CAS

288-88-0

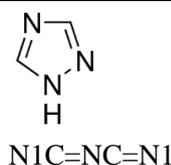
Formule moléculaire

C₂H₃N₃

Masse molaire

69.065 g/mol

Formule structurale



Propriétés physicochimiques

Source des données :

Les données présentées ci-dessous proviennent du CLH report, février 2018, version 2 de cette substance :

<https://echa.europa.eu/documents/10162/7374c035-9145-ff17-42b7-781efb2ddf07>

A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Température de fusion

120 – 121 °C^A

Point d'ébullition

260 °C à 1013 hPa^A

Point d'ignition « Flash point »

139.1°C^A (estimation QSAR)

Apparence

Solide blanc à 20°C, 1013 hPa^A

Pression de vapeur saturante

80.4 Pa à 25 °C (OECD 104)^A

0.22 Pa à 20 °C (OECD 104)^A

Constante de la loi de Henry

0.155 à 25 °C

Solubilité dans l'eau

730 g/L à 25 °C^A

Coefficient de partage

Log P_{ow} = -0.62 à pH 5 et à 25°C (OECD TG 107)^A

Log P_{ow} = -0.71 à pH 7 et à 25°C (OECD TG 107)^A

Log P_{ow} = -0.68 à pH 9 et à 25°C (OECD TG 107)^A

Constante de dissociation

pK_a = 10.00 à 22°C (OECD Guideline 112)^A

Inflammabilité

La substance n'est pas inflammable (EU Method A.10)^A

Propriétés explosives

La substance n'a pas de propriétés explosive (EU Method A.14)^A

Propriétés comburantes

La substance n'a pas de propriétés comburantes ^A

A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Impact sur la santé humaine et animale

Sources des données :

- [DAR 2006](#) ^A ([cyproconazole](#), [difenoconazole](#), [fenbuconazole](#), [myclobutanil](#), [paclobutrazol](#), [tebuconazole](#), [tetraconazole](#), [triadimenol](#))
[Addendum Confirmatory data UK, février 2018](#) ^A : document disponible dans le register of questions de l'EFSA pour les triazoles :
<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/outputLoader?output=ON-5376>
- Pesticides Peer Review Meeting n° 162 (Septembre 2017) ^A :
<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/outputLoader?output=ON-5376>
- EFSA 2018 ([EFSA Journal 2018;16\(7\):5376](#)) ^A
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5376>
- [CLH report, février 2018 version 2](#)
 PDF direct: <https://echa.europa.eu/documents/10162/7374c035-9145-ff17-42b7-781efb2ddf07>
 Page internet : <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e181cadb24>

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

	Addendum Confirmatory data UK , février 2018 ^A ; EFSA 2018 (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A
Absorption orale / biodisponibilité systémique	Absorption rapide et presque complète (90 %) sur la base de l'excrétion urinaire.
Toxicocinétique	Demi-vie estimée de 8-10 heures.
Distribution	Très large 2% de la dose administrée est retrouvée dans le tractus gastro intestinal 48 h après administration.
Excrétion	Excrétion rapide et large principalement <i>via</i> les urines (92-94 % à 48h post administration), et <i>via</i> les fèces (3-5 % après 48 h après administration). Canulation biliaire suggère un cycle entéro-hépatique.
Métabolisme animal	Elimination principalement sous sa forme initiale indiquant un métabolisme très limité. (90 % de la dose administrée par voie orale est retrouvée dans les urines en 24 h)

Toxicité aiguë

DL₅₀ orale, rat

Addendum [Confirmatory data UK](#), février 2018 ^A ;
[EFSA 2018](#) (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A ;
[CLH report, février 2018](#) version 2:

	DL ₅₀ = 1648 mg/kg pc
	<u>CLH report, février 2018</u> version 2: 1320 < DL ₅₀ < 1650 mg/kg pc 500 < DL ₅₀ < 5000 mg/kg pc
DL ₅₀ cutanée, rat	<u>EFSA 2018</u> (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A : DL ₅₀ = 3129 – 4200 mg/kg pc <u>Addendum Confirmatory data UK</u> , février 2018 ^A : 400 < DL50 < 2000 mg/kg pc
Irritation cutanée	<u>EFSA 2018</u> (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A ; <u>Addendum Confirmatory data UK</u> , février 2018 ^A : Non-irritant
Irritation oculaire	<u>EFSA 2018</u> (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A ; <u>Addendum Confirmatory data UK</u> , février 2018 ^A : Irritant
Sensibilisation cutanée	<u>EFSA 2018</u> (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A ; <u>Addendum Confirmatory data UK</u> , février 2018 ^A : Non sensibilisant

Toxicité à court terme

Organe cible / effet critique

EFSA 2018 (EFSA Journal 2018;16(7):5376)^A;
Addendum Confirmatory data UK, février 2018^A:

- 90 jours, rat :
(♀♂): ↓ poids corporel et consommation alimentaire, ↓ triglycérides sériques,
↑ activités enzymatiques hépatiques

- Neurotoxicité, rat :
Effets sur le comportement ; ↓ du poids du cerveau, neuropathologie dégénérescence du cervelet (perte des cellules de Purkinje) et des nerfs majeurs.

- 90 jours / 28 jours souris :
(♂): ↓ poids des testicules, effets dégénératifs, aspermie.
(♀♂): ↓ poids absolu cerveau et dégénérescence cérébelleuse / perte de cellules de Purkinje aux plus hautes doses.

NOAEL (No observed adverse effect level ou dose sans effet néfaste), orale pertinente

EFSA 2018 (EFSA Journal 2018;16(7):5376)^A;
Addendum Confirmatory data UK, février 2018^A:

90 jours, rat (1979) :
(♂): 37.9 mg/kg pc/j (500 ppm)

90 jours/neurotoxicité, rat (2004):
(♂): 33 mg/kg pc/j (500 ppm)

28 jours, souris (2004):
(♂): 90 mg/kg pc/j (500 ppm)

90 jours, souris (2004):
(♂): 80 mg/kg pc/j (500 ppm)

Génotoxicité

Etudes *in vitro*

[EFSA 2018 \(EFSA Journal 2018;16\(7\):5376\)](#)^A;
[Addendum Confirmatory data UK, février 2018](#)^A;
-**Tests d'Ames (1982 et 1989)** : négatifs avec et sans activation métabolique.
-**Essai d'aberration chromosomique (2007)** : négatif.
-**Essai de mutation génique sur cellule de mammifère, HGPRT locus cellules CHO (2007)**: négatif.

Génotoxicité potentielle

Non génotoxique

Toxicité à long terme et cancérogénicité

Effets à long terme (organe cible / effet critique)

[EFSA 2018 \(EFSA Journal 2018;16\(7\):5376\)](#)^A;
[Addendum Confirmatory data UK, février 2018](#)^A;
[CLH report, février 2018](#) version 2:

1 an, rat:

↓ gain de poids corporel.

Neurotoxicité à la plus forte dose : perte de cellules de Purkinje (cervelet).

NOAEL à long terme pertinente

1 an, rat (2010):

[EFSA 2018 \(EFSA Journal 2018;16\(7\):5376\)](#)^A;
[Addendum Confirmatory data UK, février 2018](#)^A;

(♂): 6.9 mg/kg pc/j (125 ppm)

(♀): 8.3mg/kg pc/j (125 ppm)

[CLH report, février 2018](#) version 2:

(♂): 21 mg/kg pc/j (375 ppm)

Effets toxiques sur la reproduction

Toxicité pour la reproduction

Cible / effet critique

[EFSA 2018 \(EFSA Journal 2018;16\(7\):5376\)](#)^A;
[Addendum Confirmatory data UK, février 2018](#)^A;
[CLH Report, février 2018](#) version 2 :

Etude 2 générations :

-**Toxicité parentale:** ↓ gain de poids corporel, ↓ poids du cerveau, changements dégénératifs / nécrose du cervelet.

-**Toxicité pour la reproduction:** ↑ % de sperme avec morphologie anormale ; ↑ poids absolu et relatif des ovaires ; ↑ du nombre de corps jaunes ; ↓ de l'indice de fertilité (7.1 % versus 76.7 %) à la plus forte dose.

NOAEL parentale pertinente

-Toxicité pour la descendance: ↓ fertilité à la plus haute dose.

Etude 2 générations, rat (2005)

EFSA 2018 (EFSA Journal 2018;16(7):5376)^A;
Addendum Confirmatory data UK, février 2018^A:

(♂): 15.4 mg/kg pc/j

(♀): 17.5 mg/kg pc/j

(250 ppm) basé sur la diminution du poids corporel.

CLH Report, février 2018 version 2:

(♀): 35.8 mg/kg pc/j (500 ppm) basé sur les changements dégénératifs / nécrose du cervelet.

NOAEL pour la reproduction pertinente

Etude 2 générations, rat (2005)

15.4 mg/kg pc/j (250 ppm) basé sur la réduction du nombre de spermatozoïdes.

NOAEL pour la descendance pertinente

Etude 2 générations, rat (2005)

35.8 mg/kg pc/j (500 ppm)

Toxicité pour le développement

Toxicité pour le développement / effet critique

EFSA 2018 (EFSA Journal 2018;16(7):5376)^A;
Addendum Confirmatory data UK, février 2018^A;
CLH Report, février 2018 version 2

Rat:

- Toxicité maternelle: ↓ gain poids corporel.

- Toxicité développementale: ↑ pertes post-implantatoires ; ↓ poids corporel fœtus ; ↑ du nombre d'avortons ; ↑ incidence de malformations majeures (microphthalmie et anophthalmie, fentes palatines, hydronéphrose, testicules ectopiques).

Lapin:

- Toxicité maternelle: mortalité, ↓ gain poids corporel, signes cliniques.

- Toxicité développementale: ↓ poids corporel fœtus ; ↑ incidence de malformations du tractus urinaire.

NOAEL maternelle pertinente

Rat (1988): 30 mg/kg pc/j

Lapin (2004): 30 mg/kg pc/j

NOAEL développementale pertinente

Rat (1988): 30 mg/kg pc/j

Lapin (2004) : 30 mg/kg pc/j

Neurotoxicité

Neurotoxicité répétée

EFSA 2018 (EFSA Journal 2018;16(7):5376)^A;
Addendum Confirmatory data UK, février 2018^A:

1 an, rat (2004):

58 mg/kg pc/j (1000 ppm) basé sur les pertes de cellules de Purkinje.

Autres études toxicologiques

Propriétés perturbatrices du système endocrinien

DAR (2006)^A : (EFSA Journal 2018;16(7):5376)
 - 1 test inhibition de l'aromatase (CYP 19)
 (ToxCast/Tox21 programme) – 2015.

CLH Report, février 2018 version 2:- 1 essai de stéroïdogénèse H295R (iCSS ToxCast Dashboard) :Aucune stimulation et inhibition sur les 10 hormones mesurées. Aucune conclusion n'est possible concernant le mécanisme endocrinien (incertitude sur la dose testée).

Données médicales

Aucune information n'est disponible pour ce point.

Résumé pour le 1,2,4 triazole

	Valeur (mg/kg pc/jour)	Etude	Facteur de sécurité
Dose journalière admissible (DJA) ou Acceptable Daily Intake (ADI)	0,023 <u>EFSA 2018</u> (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A	Etude répétée 1 an, rat (NOAEL = 6.9 mg/kg pc/j, basée sur la diminution du gain de pc).	300
	0,05 <u>EFSA 2018</u> (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A Proposition RMS (BE)	Etude 2 générations, rat (DSENO ³² = 15 mg/kg pc/j)	300
Dose aiguë de référence (DARf) ou Acute Reference Dose (ARfD)	0,1 <u>EFSA 2018:</u> (EFSA Journal 2018;16(7):5376) ^A	Etude de toxicité développementale, lapin (DSENO = 30 mg/kg pc/j, basée sur la diminution du gain de poids corporel).	300

³² Dose Sans Effet Néfaste Observé

Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) ou Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)	0,1 <u>EFSA 2017</u> : Pesticides Peer Review Meeting n° 162 (Septembre 2017) ^A ; <u>Addendum Confirmatory data UK</u> , février 2018 ^A	Etude de toxicité développementale, lapin (DSENO = 30 mg/kg pc/j basée sur la diminution du gain de poids corporel).	300
---	---	--	-----

Classification selon les données toxicologiques

Substance :	1,2,4 triazole (TZ)
Classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 ³³ :	H302 cat. 4, H319 cat.2, H361d cat.2 ^A
Proposition de classification harmonisée selon le Règlement (CE) N° 1272/2008 :	H302 cat.4, H319 cat.2, H360FD cat. 1B (Proposition CLH report (2018) BE ^A)
	H373 (système nerveux) STOT RE cat. 2, H319 cat.2, H360FD cat. 1 B (Proposition CLH report (2018) - RCOM FR ^A)

³³ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. OJ L 353, 31.12.2008, 1-1355.

Résidus dans ou sur des produits traités, destinés pour l'alimentation humaine et animale

Aucune donnée spécifique à l'usage fertilisant n'a été soumise dans le cadre de dossiers de demande d'AMM évalués par l'Anses. Certaines données ont été générées dans le cadre de l'évaluation des substances actives phytopharmaceutiques de la famille des triazoles (les substances actives de la famille des triazoles approuvées en Europe: bromuconazole, cyproconazole, difenoconazole, epoxiconazole, fenbuconazole, fluquinconazole, flutriafol, ipconazole, metconazole, myclobutanil, paclobutrazole, penconazole, propiconazole, tebuconazole, tetraconazole, triticonazole). Toutefois aucune donnée de présence du 1,2,4-triazole ou de ses résidus dans les cultures issues de parcelles traitées n'a été soumise à l'Anses.

Etudes de métabolisme, méthodes d'analyse et définitions du résidu dans les plantes

Aucune étude du métabolisme en plantes n'a été réalisée lorsque les métabolites dérivés du triazole (TZ) ont été appliqués directement, mais des études du métabolisme dans les plantes utilisant les fongicides de la famille des triazoles ont toutes déjà été soumises dans le cadre du processus d'examen communautaire prévu par la directive 91/414/CEE (et des substances actives approuvées en vertu du règlement (CE) no 1107/2009). Ces études donnent de l'information sur les métabolites des dérivés du triazole qui se forment et une indication de la concentration à laquelle ils sont présents.

Les études du métabolisme réalisées pour déterminer la nature des résidus dans les cultures de rotation après l'utilisation de substances actives de la famille des triazoles sont décrites dans les dossiers d'approbation des différentes substances actives. Les études sur le métabolisme dans des cultures en rotation pour les substances actives démontrent que l'alanine triazole (TA), l'acide acétique triazole (TAA) et/ou l'acide lactique triazole (TLA) représentent souvent une portion significative du résidu radioactif total dans les cultures en rotation. De plus, du 1,2,4-triazole (T) a été détecté, mais habituellement à des concentrations beaucoup plus faibles.

Sur la base de ces études, l'alanine triazole (TA), l'acide acétique triazole (TAA), le 1,2,4-triazole (T) et l'acide lactique triazole (TLA) ont été identifiés comme des métabolites communs aux substances actives phytopharmaceutiques de la famille des triazoles et entrant dans la définition du résidu pour l'évaluation du risque. Un avis motivé de l'EFSA traite de ces métabolites communs (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5376>).

Limites maximales de résidus (LMR) recommandées

Aucune LMR fixées pour l'usage en tant que fertilisant.

Aucune LMR fixées à l'heure actuelle pour les niveaux de TZ dus aux usages des substances actives phytopharmaceutiques de la famille des triazoles, mais un programme de contrôle est préconisé par l'EFSA (« *It is therefore recommended that a separate monitoring programme including 1,2,4-T, TA, TAA and TLA compounds should be established for products of plant and animal origin to have the background residue levels of these compounds resulting from the current and past uses of the triazole active substances* ». EFSA Journal 2018;16(7):5376).

Devenir et comportement dans l'environnement

Source des données :

Les données les plus récentes sur le devenir et le comportement du 1,2,4-triazole dans l'environnement sont disponibles dans le cadre de l'approbation de la substance active tébuconazole au titre du règlement (CE) no 1107/2009.

- (1) EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. EFSA Journal 2014; 12(1):3485, 98 pp
 (2) Scheurer *et al.* (2016), Occurrence and fate of nitrification and urease inhibitors in the aquatic environment, Environ. Sci. Processes Impacts, 18,999-1010

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Vitesse de dégradation dans le sol (en conditions aérobies), études au laboratoire ^{A)}

1,2,4-triazole	Conditions aérobies à l'obscurité					
Type du sol	pH ^{a)}	t. °C / % capacité de rétention d'eau maximale	DT ₅₀ phase rapide (j) / DT ₅₀ phase lente (j) / g (j)	DT ₅₀ (j) 20 °C pF2/10 kPa ^{b)}	St. (χ^2) ^{c)}	Méthode de calcul
Limon sableux	6.4	20°C / 40%	0.9/59.2/0.683	-	-	DFOP
Sable limoneux	5.8	20°C / 40%	1.5/247.6/0.58 0	-	-	DFOP
Limon fin	6.7	20°C / 40%	0.8/20.6/0.443	-	-	DFOP
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)			1.0/67.1/0.569	-	-	-
Dépendance au pH			-			

^{a)} Milieu non renseigné

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7.

^{c)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

Vitesse de dégradation dans le sol, études au champs ^{A)}

1,2,4-triazole	Etude au champs								
Type du sol (indiquer si cultivé ou sol nu).	Localisation	pH ^{a)}	Profondeur (cm)	DT ₅₀ / DT ₉₀ (j) dans les conditions de l'étude	St. (χ^2) ^{c)}	Méthode de calcul	DT ₅₀ phase rapide (j) / DT ₅₀ phase lente (j) Norm. ^{b)} .	St. (χ^2) ^{c)}	Méthode de calcul
Limon fin (-)	Allemagne	6.4	0-30	7.8 / 366.7 ($\alpha=0.4454$; $\beta=2.097$)	15.2	FOMC	2.5/70.7 ($g=0.655$)	18.8	DFOP

Limon argileux fin (-)	Italie	7.6	0-40	21.2 / 207.4 (k1=0.35 ; k2=0.0086 ; g=0.4)	10.7	DFOP	1.4/59.8 (g=0.364)	10.6	DFOP
Limon sableux (-)	Grande-Bretagne	7.4	0-40	6.8 / 109.3 (k1=0.4863 ; k2=0.0154 ; g=0.4633)	17.8	DFOP	0.5/25.1 (g=0.458)	18.1	DFOP
Limon (-)	Espagne	5.8	0-30	28.1 / 717.6 (k1=0.0632 ; k2=0.002 ; g=0.5732)	13.3	DFOP	4.6/126.0 (g=0.489)	12.7	DFOP
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)				-	-	-	1.68/60.5		
Moyenne arithmétique							g=0.489		
Dépendance au pH				Non					

^{a)} Milieu non renseigné

^{b)} Normalisé avec une valeur de Q10 de 2.58 et un coefficient de l'équation de Walker de 0.7 ; valeurs sont DTeg50matrice.

^{c)} Analyse statistique ; Résultat du test du Chi²

α , β , k1, k2 et g = paramètres cinétiques

Adsorption dans le sol de la substance ^{A)}

1,2,4-Triazole							
Type du sol	(teneur en carbone organique (%))	pH ^{a)}	K _d (mL/g)	K _{doc} (mL/g)	K _F (mL/g)	K _{Foc} (mL/g)	1/n
Argile sableuse	0.70	8.8	-	-	0.833	120	0.897
Limon argileux	1.74	6.9	-	-	0.748	43	0.827
Limon argileux fin	0.70	7.0	-	-	0.722	104	0.922
Sable limoneux	0.81	6.9	-	-	0.720	89	1.016
Moyenne géométrique (si pas de dépendance au pH)					-	89	-
Moyenne arithmétique (si pas de dépendance au pH)					-	-	0.916
Dépendance au pH			Non				

^{a)} Milieu non renseigné

Aucune adsorption du 1,2,4-Triazole sur le sol n'a été observée dans l'étude (2) et aucune valeur d'adsorption n'est disponible dans cette étude.

Stabilité dans l'eau de la substance

Stable à l'hydrolyse (2)

Absence de dégradation dans l'eau (2)

Ecotoxicologie

Source des données:

Les données les plus récentes sur les effets du 1,2,4-triazole sur les organismes non cibles sont disponibles dans le cadre de l'approbation de la substance active tebuconazole au titre du règlement (CE) no 1107/2009.

EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. EFSA Journal 2014; 12(1):3485, 98 pp.

^A : données validées par une agence réglementaire après évaluation des données figurant dans les rapports d'études.

Les données proposées dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH n'ont pas été incluses ci-dessous. Elles sont toutefois disponibles sur le site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Effets sur les organismes aquatiques ^A :

Groupe	Substance testée	Durée de l'essai (Type d'essai)	Point final	Toxicité
Tests en laboratoire				
Poissons				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	1,2,4-triazole	Aigu 96 heures (statique)	Mortalité, CL ₅₀	498 mg 1,2,4-triazole/L
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	1,2,4-triazole	28 jours (statique avec renouvellement)	Comportement, NOEC	3,2 mg 1,2,4-triazole/L
Invertébrés aquatiques				
<i>Daphnia magna</i>	1,2,4-triazole	48 h (statique)	Mortalité, CE ₅₀	> 100 mg 1,2,4-triazole/L
Algues				
<i>Selenastrum capricornutum</i>	1,2,4-triazole	72 h (statique)	Taux de croissance, CE _{r50}	>31 mg 1,2,4-triazole /L

Effets sur vers de terre, autres macro-organismes et micro-organismes du sol ^A:

Organisme testé	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
Vers de terre				
<i>Eisenia fetida</i>	1,2,4-triazole	(14 j) aigu	Mortalité	CL ₅₀ > 1000 mg 1,2,4-triazole/kg de sol sec

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0099

Organisme testé	Substance testée	Durée de l'essai	Point final	Toxicité
<i>Eisenia fetida</i>	1,2,4-triazole	(56 j) chronique	Reproduction	NOEC = 1 mg 1,2,4-triazole/kg sol sec
Autres macro-organismes du sol				
<i>Folsomia candida</i>	1,2,4-triazole	(28 j) Chronique	Reproduction	NOEC = 1,8 mg 1,2,4-triazole/kg sol sec
Micro-organismes du sol				
Minéralisation de l'azote	1,2,4-triazole	28 j		Pas d'effets significatifs (< 10%) à 28 jours jusqu'à 0,353 mg 1,2,4-triazole/kg sol sec
Minéralisation du carbone	1,2,4-triazole	28 j		Pas d'effets significatifs (< 10%) à 28 jours jusqu'à 0,353 mg 1,2,4-triazole/kg sol sec

Classification et étiquetage selon les données écotoxicologiques :

Substance

Classification harmonisée selon le Règlement (CE)
 N° 1272/2008:

1,2,4-triazole (TZ)
Sans classement