



La mise sur le marché des pesticides et l'évaluation des risques: Exemple des eaux souterraines

Arnaud BOIVIN Anses - Direction de l'Evaluation des Produits
Réglementés - Unité Evaluation Ecotoxicologie-Environnement
des intrants du végétal

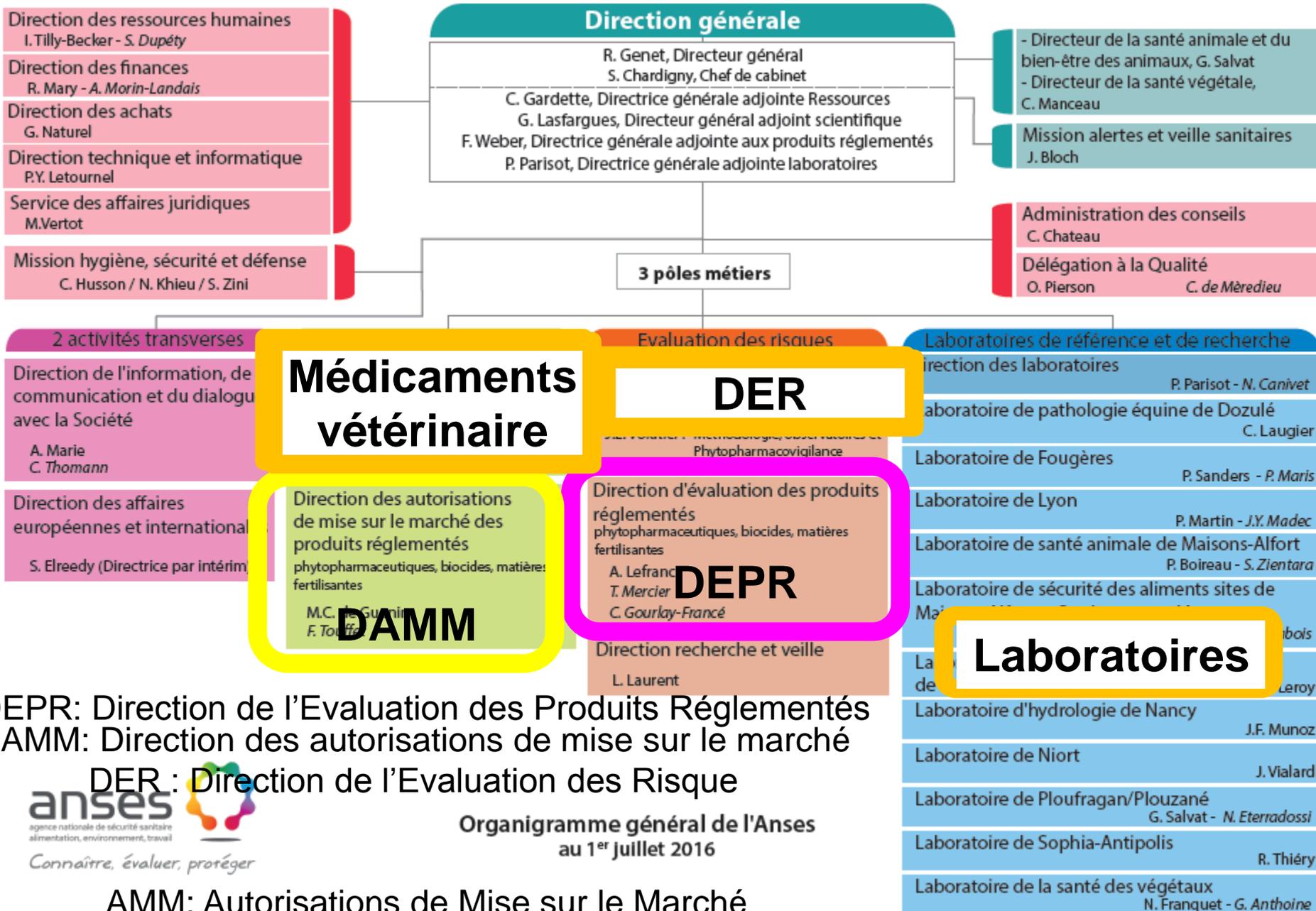
Contenu de la présentation

- Contexte : Présentation de l'Anses + **cadre réglementaire** (pesticides) FR+EU
- Processus **d'évaluation du risque** réglementaire pour les eaux souterraines : principes & **cas concret**
- Valorisation des **informations disponibles** : Exemple des eaux souterraines et des métabolites
- Le **référentiel** de l'évaluation
- Synthèse

Présentation du cadre réglementaire (produits phytopharmaceutiques) FR+EU

**Evaluations
des substances actives et des
préparations**

L'évaluation des risques a priori / délivrance AMM (phyto)



DEPR: Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés

DAMM: Direction des autorisations de mise sur le marché

DER : Direction de l'Évaluation des Risque



Organigramme général de l'Anses
au 1^{er} juillet 2016

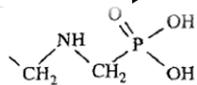
AMM: Autorisations de Mise sur le Marché

L'évaluation des risques a priori (produits phytosanitaires)

- Section Physico-chimie & Méthodes d'analyse
- Section Toxicologie (opérateurs/résidents...)
- Section Résidus (présence dans les denrées alimentaires dont l'eau)
- Section environnement/écotoxicologie
(évaluations eaux souterraines+
organismes non cibles)
- Section efficacité (résistance).

Substances actives & préparations

**Substance
Active**



EU risk assessment (DAR)



Preparations

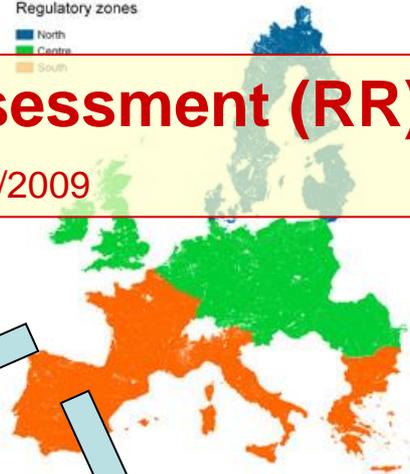


Zonal risk assessment (RR)

1107/2009

Regulatory zones

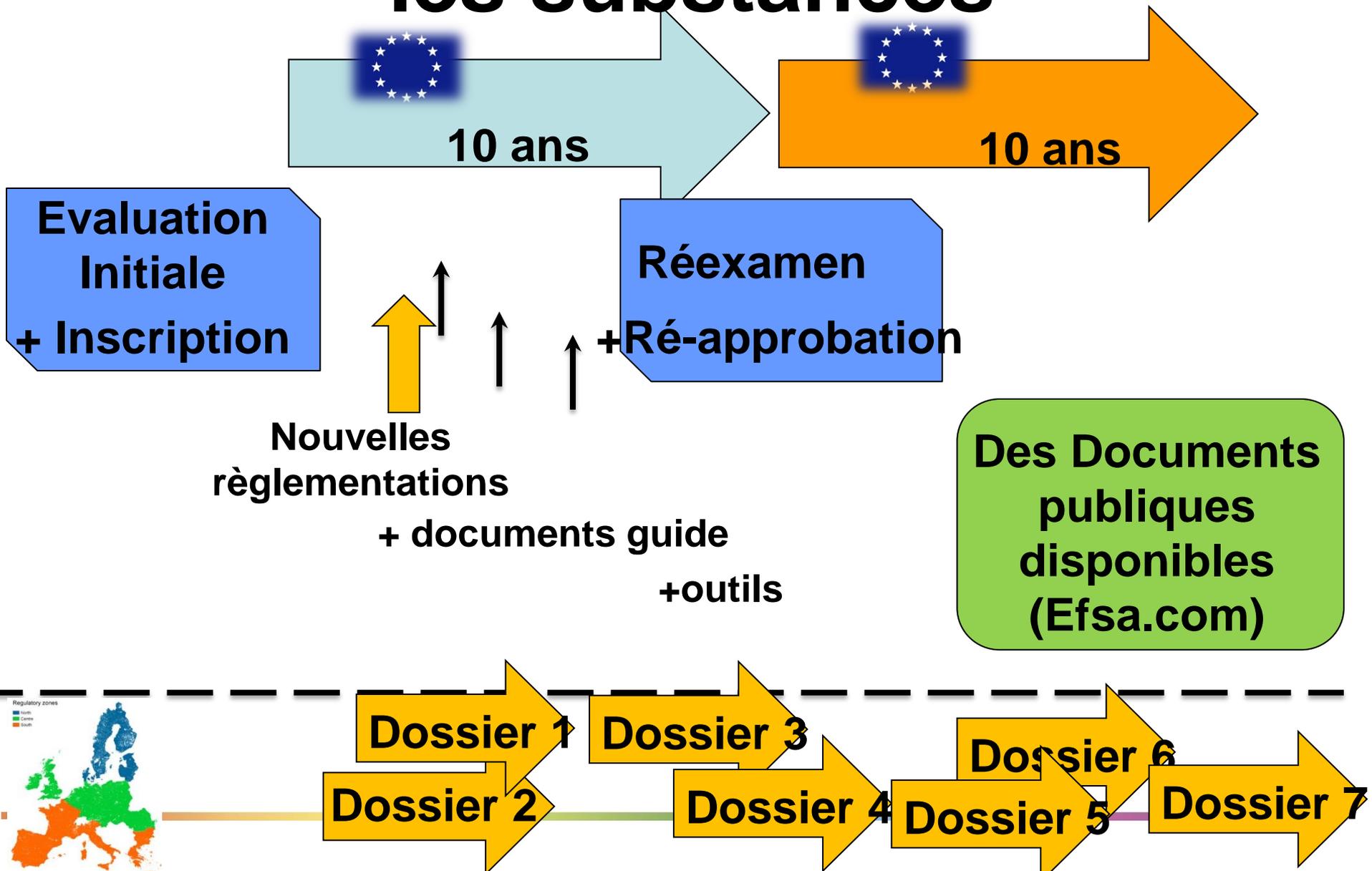
- North
- Centre
- South



**Zonal risk
assessment
(RR)
+
National
Authorization**



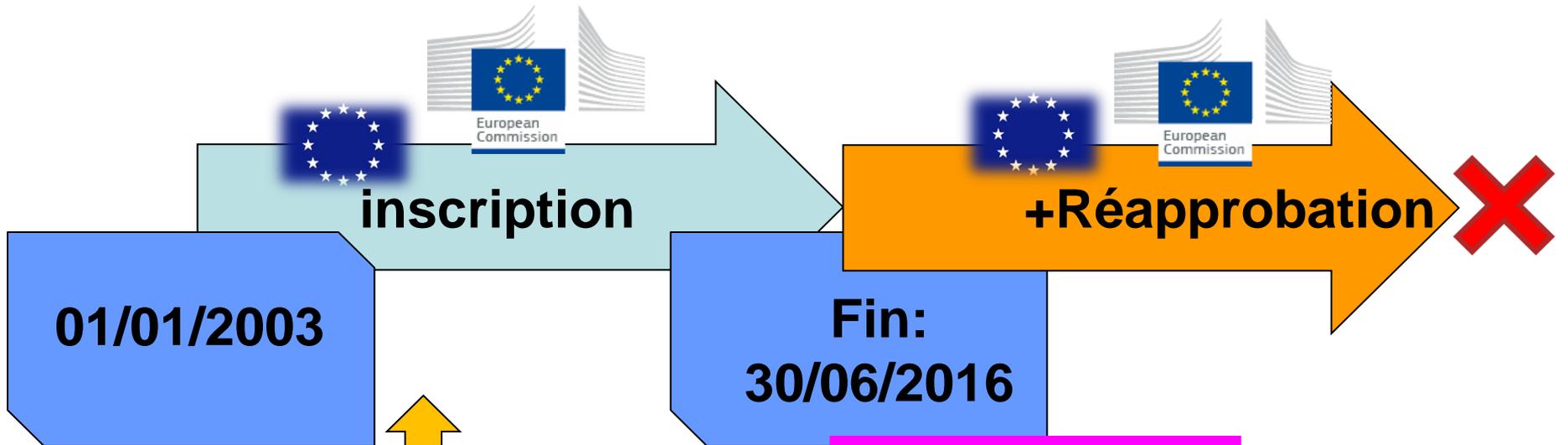
Evaluation du risque : les substances



Processus d'autorisation et de ré-approbation : cas concret

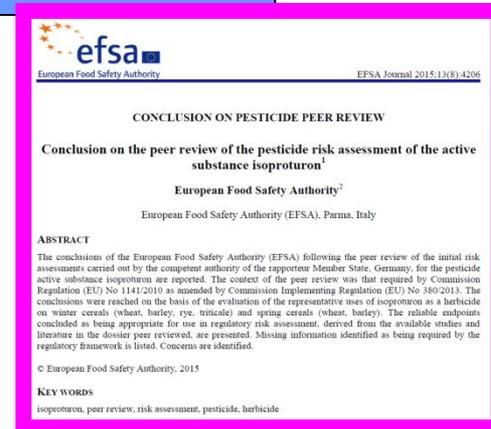
Evaluation du risque pour les eaux souterraines: Substance active et métabolites

Cas Concret : Isoproturon



CE 1107/2009

- + FOCUS Cinétiques
- FOCUS “Landscape and mitigation”
- Efsa - DT50
- FOCUS – Concentrations dans les eaux souterraines
- FOCUS - Concentrations dans les eaux de surface
- FOCUS - Concentrations dans l’air
- Efsa – Concentrations dans le sol



Cas Concret : Isoproturon



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL

Directorate E – Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions
E1 - Plant health

Isoproturon
SANCO/3045/99-final
12 March 2002

COMMISSION WORKING DOCUMENT - DOES NOT NECESSARILY REPRESENT
THE VIEWS OF THE COMMISSION SERVICES

Review report for the active substance isoproturon

Finalised in the Standing Committee on Plant Health at its meeting on 7 December 2001
in view of the inclusion of isoproturon in Annex I of Directive 91/414/EEC

01/01/2003

Route of degradation

Aerobic:

Mineralization after 100 days:

10 - 22 % AR (ring label)

Non-extractable residues after 100 days:

56 – 68 % AR (ring label)

Major metabolites above 10 % of applied
active substance: name and/or code
% of applied rate (range and maximum)

Desmethylisoproturon (M1):
max. 14 % AR (8 d, ring label)



10%vs 5%

Cas Concret: Isoproturon

**Fin:
30/06/2016**

EFSA Journal 2015;13(8):4206

+Réapprobation



CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW

Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isoproturon¹

European Food Safety Authority²

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

Métabolites pris en compte dans l'évaluation du risque

>>>>

ABSTRACT

The conclusions of the European Food Safety Authority (EFSA) following the peer review of the initial risk assessments carried out by the competent authority of the rapporteur Member State, Germany, for the pesticide active substance isoproturon are reported. The context of the peer review was that required by Commission Regulation (EU) No 1141/2010 as amended by Commission Implementing Regulation (EU) No 380/2013. The conclusions were reached on the basis of the evaluation of the representative uses of isoproturon as a herbicide on winter cereals (wheat, barley, rye, triticale) and spring cereals (wheat, barley). The reliable endpoints concluded as being appropriate for use in regulatory risk assessment, derived from the available studies and literature in the dossier peer reviewed, are presented. Missing information identified as being required by the regulatory framework is listed. Concerns are identified.

© European Food Safety Authority, 2015

KEY WORDS

isoproturon, peer review, risk assessment, pesticide, herbicide

L'évaluation des risques : principes

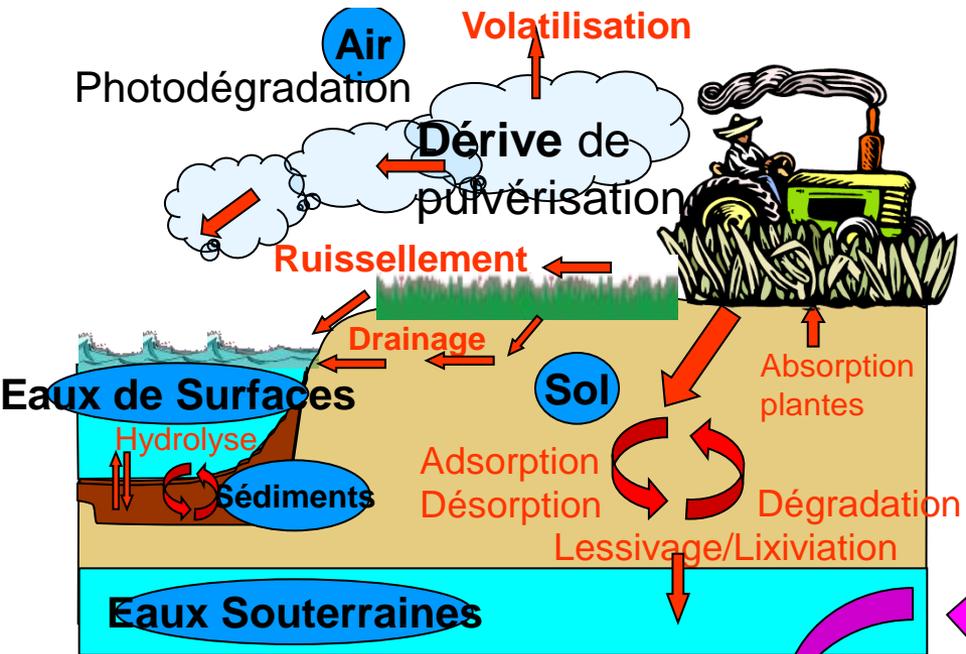
DANGER / RISQUE



RISQUE = DANGER * EXPOSITION



COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT



Principe de l'évaluation du risque

Eaux souterraines:
Concentrations) prévisibles comparées à des Seuils pour Substances ($0,1 \mu\text{g/L}$) et métabolites (Sanco 221/2000)

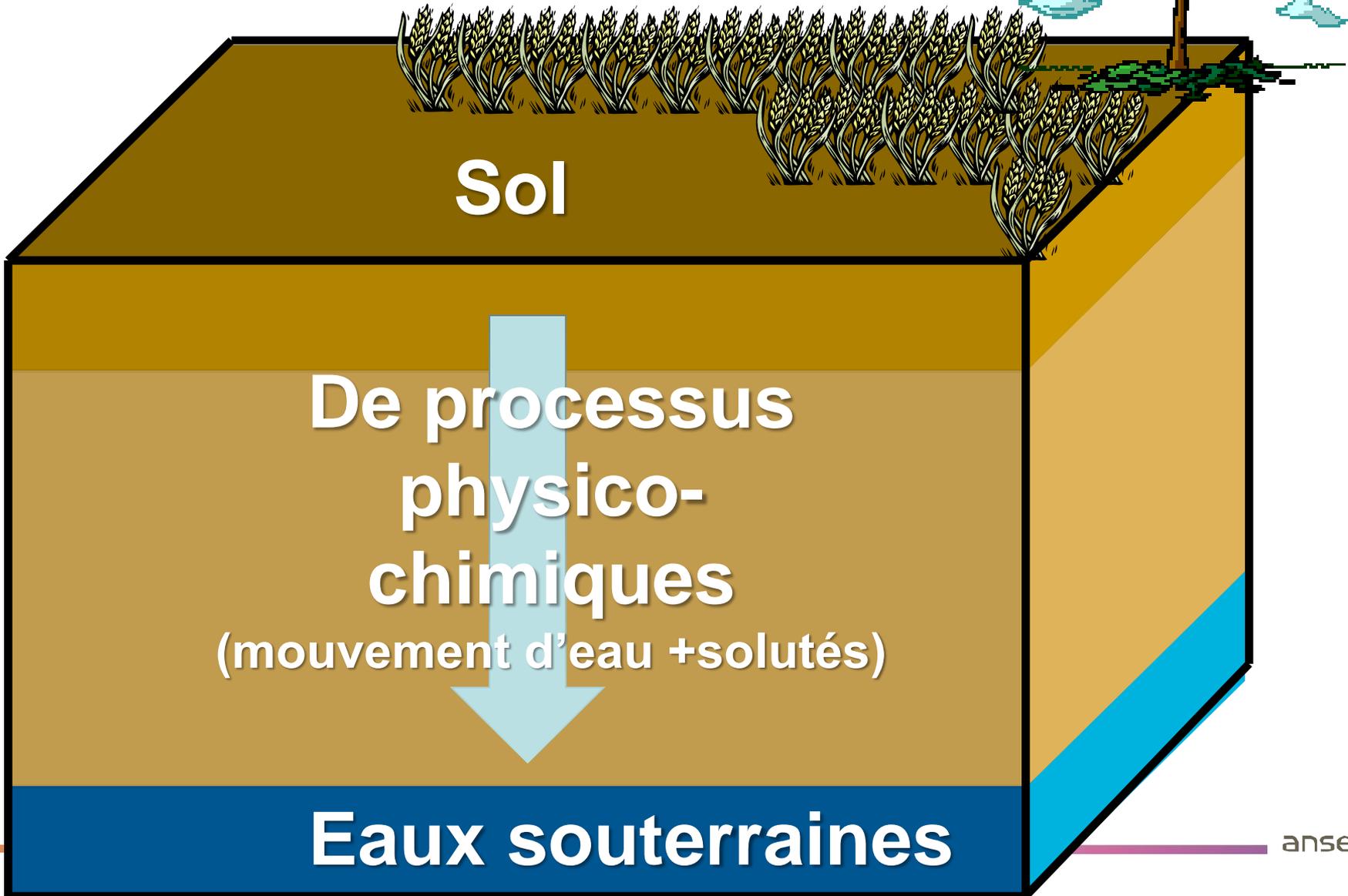
Eaux de surface:
Ecotoxicité du parent + métabolites (organismes aquatiques)

RISQUE = EXPOSITION x DANGER

Et un OBJECTIF DE PROTECTION

Estimer l'exposition :

les compartiments de l'environnement



Evaluation réalisée pour la substance active ET les métabolites (1107/2009)

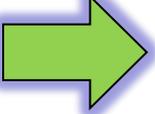
Exemple : Métabolites formés dans le sol

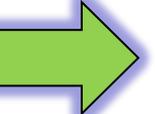
Evaluation du risque eaux souterraines pour :

- **Les métabolites majeurs (>10%)**
- **Les métabolites mineurs non transitoires (2 points >5%)**
- **Les métabolites n'ayant pas atteint leur max. de formation en fin d'étude**

Risque de contamination des eaux souterraines :

Pour chacun des métabolites (sol) des concentrations prévisibles sont calculées

 **Utilisation de Modèles (PELMO/PEARL/MACRO) permettant de simuler le transfert d'eau + pesticides dans les sols agricoles (Uppsala University, Wageningen University...)**

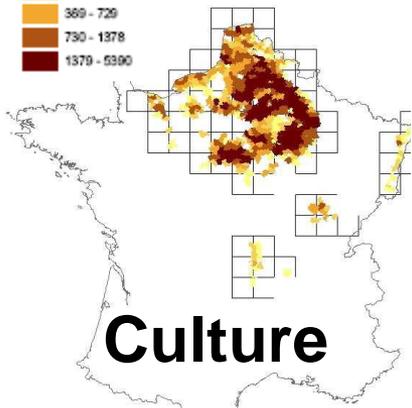
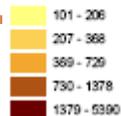
 **Simulations réalisées à partir :**

Des données sur le comportement des SA et des métabolites:

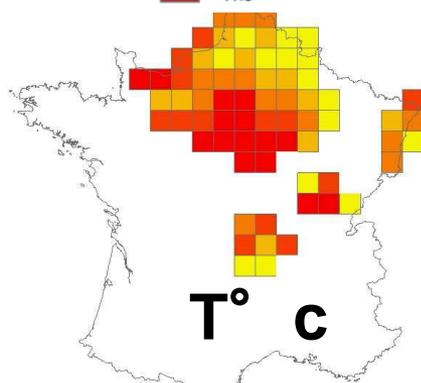
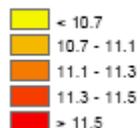
- Ex.:**
- Dégradation**
 - Adsorption**
 - Volatilisation etc...**

Scenario Agro-Pedo-Climatique

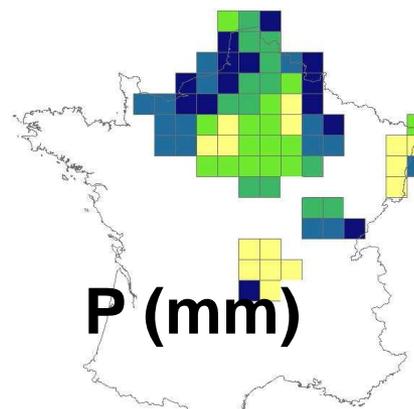
Sugar beet area (ha)



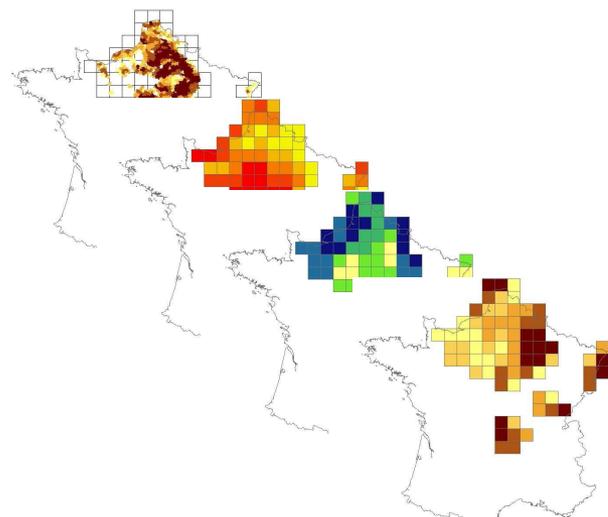
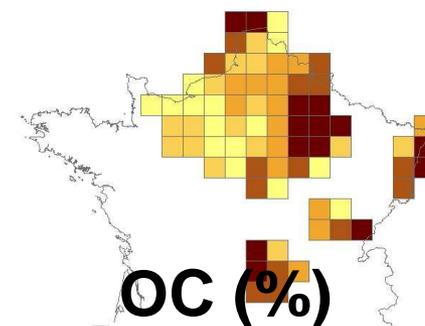
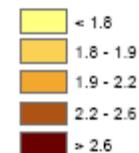
Temperature in °C



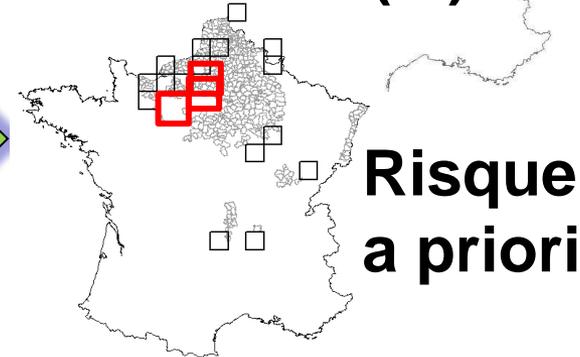
Winter rainfall in mm



Organic carbon content in %



Calibration /validation



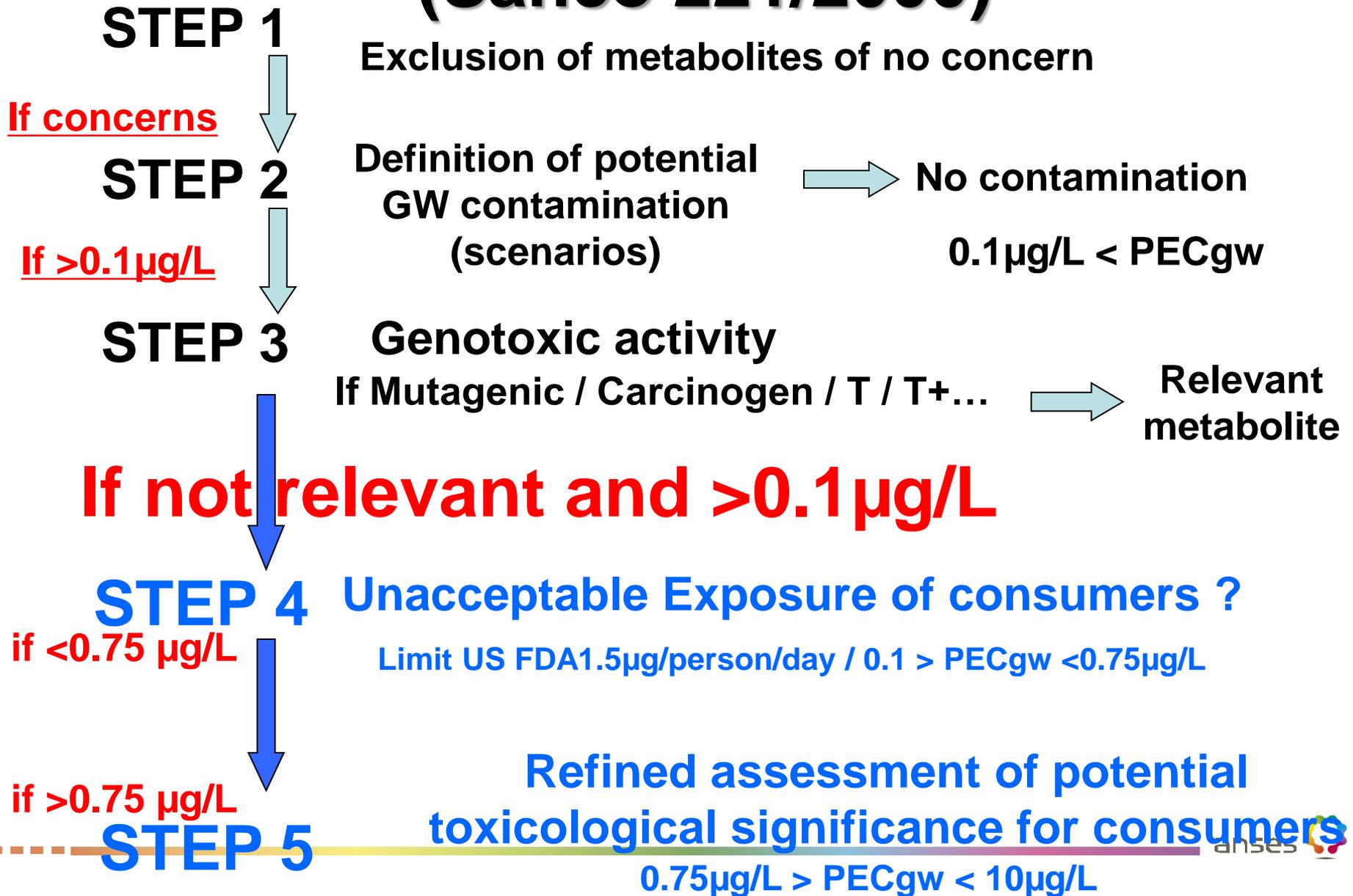
9 Scénarios => un ensemble de situations vulnérables réalistes

RISQUE = EXPOSITION x DANGER

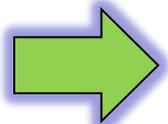
- Les concentrations prévisibles (EXPOSITION)
- Seuils (DANGER):
 - **Substances actives** : 0,1 µ/L
 - **Métabolites** : Sanco (221/2000) :
détermination de la pertinence des métabolites et des seuils correspondant (basé sur les études toxicologiques disponibles).

Pertinence toxicologique des métabolites

(Sanco 221/2000)

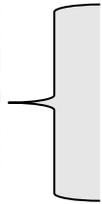


Risque de contamination des eaux souterraines

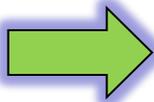


Modèles : produisent des valeurs concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (EXPOSITION) sont comparées à des seuils de référence (0,1µg/L, etc.)

DANGER



Pour les substances actives (0,1µg/L) et les métabolites valeur seuil (Sanco 221/2000)

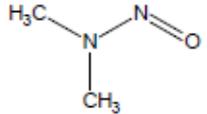
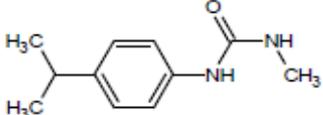
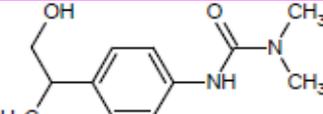
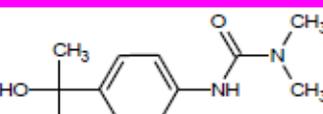
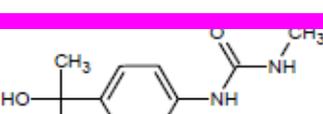
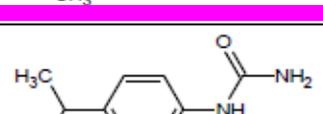
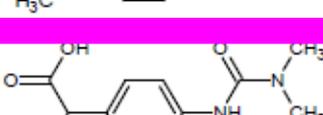
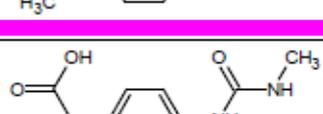
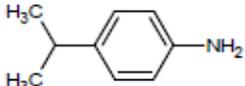


Propositions de mesures de gestion : réductions du nombre d'application / de la fréquence d'application (i.e. 1 année sur 2)

Valorisation des informations disponibles : Exemple des eaux souterraines et des métabolites

Efsa : Overview of the risk assessment (GW)

Compound (name and/or code)	Mobility in soil	>0.1 $\mu\text{g/L}$ ^{1m} depth for the representative uses (at least one FOCUS scenario or relevant lysimeter)	Pesticidal activity	Toxicological relevance	Ecotoxicological activity
isoproturon	high mobility K_{Foc} 45-123 mL/g	No	Yes	Yes	Negligible exposure via groundwater becoming surface water, but see 6.3
desmethyl-isoproturon	high to medium mobility K_{Foc} 84-232 mL/g	No	Assessment not triggered	Assessment not triggered (Moderate acute oral toxicity in rats; Ames test: negative).	Negligible exposure via groundwater becoming surface water, but see 6.3
didesmethyl-isoproturon	data gap, conservative value of 1 mL/g used for modelling	5.347-40.139 $\mu\text{g/L}$	No	Yes (it cannot be excluded that they share the carcinogenic and reproductive toxicity potential of the parent; not genotoxic)	Low risk to aquatic organisms when groundwater becomes surface water
1-OH-isoproturon	very high mobility, extrapolated from 2-OH-isoproturon	winter 0.177-9.754 $\mu\text{g/L}$, 5 post emergence scenarios < 0.1 $\mu\text{g/L}$ spring 0.132-0.284 $\mu\text{g/L}$, 3 pre & post emergence scenarios < 0.1 $\mu\text{g/L}$	No	Yes (it cannot be excluded that they share the carcinogenic and reproductive toxicity potential of the parent; not genotoxic)	Low risk to aquatic organisms when groundwater becomes surface water
2-OH-isoproturon	very high mobility K_{Foc} 9-13 mL/g	winter 0.253-3.424 $\mu\text{g/L}$, 2 pre & all post emergence scenarios < 0.1 $\mu\text{g/L}$	No	Yes (it cannot be excluded that they share the carcinogenic and reproductive toxicity potential of the parent; not genotoxic)	Low risk to aquatic organisms when groundwater becomes surface water
propanoic acid-isoproturon	Very high mobility K_{Foc} 9-13 mL/g	winter 0.132-5.995 $\mu\text{g/L}$, 6 post emergence scenarios < 0.1 $\mu\text{g/L}$ spring 0.117-0.284 $\mu\text{g/L}$	No	Yes (it cannot be excluded that they share the carcinogenic and reproductive toxicity potential of the parent; not genotoxic)	Low risk to aquatic organisms when groundwater becomes surface water

Code/ Trivial name*	Chemical name SMILES notation**	Structural formula**
<i>N</i> -nitroso-dimethylamine	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -nitrosomethanamine <chem>CN(C)N=O</chem>	
desmethyl-isoproturon monodesmethyl-isoproturon	1-(4-isopropylphenyl)-3-methylurea <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(C)C)NC</chem>	
1-OH-isoproturon	3-[4-[(2 <i>R</i> ,5)-1-hydroxypropan-2-yl]phenyl]-1,1-dimethylurea <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(C)CO)N(C)C</chem>	
2-OH-isoproturon	3-[4-(2-hydroxy-2-propanyl)phenyl]-1,1-dimethylurea <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(C)(C)O)N(C)C</chem>	
HO-monodesmethyl-isoproturon	1-[4-(2-hydroxy-2-propanyl)phenyl]-3-methylurea <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(C)(C)O)NC</chem>	
didesmethyl-isoproturon	1-(4-isopropylphenyl)urea <chem>O=C(N)Nc1ccc(cc1)C(C)C</chem>	
propanoic acid-isoproturon	(2 <i>R</i> ,5)-2-[4-[(dimethylcarbamoyl)amino]phenyl]propanoic acid <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(C)C(=O)O)N(C)C</chem>	
RPA 409656	(2 <i>R</i> ,5)-2-[4-[(methylcarbamoyl)amino]phenyl]propanoic acid <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)C(C)C(=O)O)NC</chem>	
4-isopropylaniline	4-isopropylaniline <chem>CC(C)c1ccc(N)cc1</chem>	

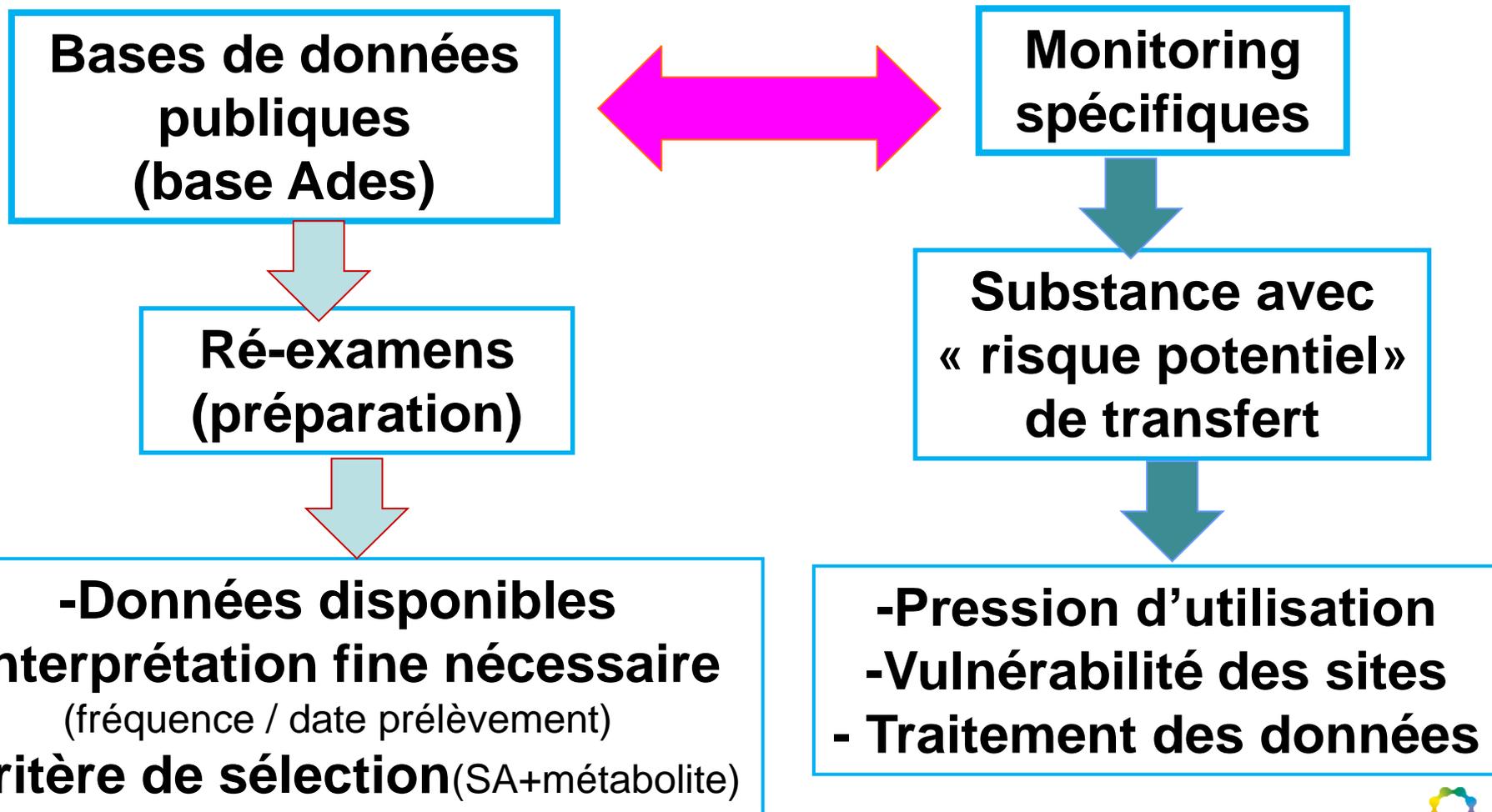


**Processus
d'Evaluation des
risque :**

**Identification de
candidats
potentiels pour une
recherche dans les
monitoring eaux
souterraines**

**+
Méthodes
d'analyses validées
(Unité PCMA)**

Utilisation des données de monitoring dans le cadre de l'évaluation Risque de contamination: ex. : Eaux souterraines



Que trouve-t-on dans la réglementation?

Le référentiel de l'évaluation

Référentiel de l'évaluation

Que trouve-t-on dans la réglementation?

- **Des textes réglementaires : ce qui doit être fait**

Règlement (CE) n° 1107/2009



- **Des documents guide (Efsa) + lignes directrices (OCDE): comment faire**

ex : Cinétique de dégradation (sol, eau),
Dégradation sols, cultures couvertes, ...



1 REGLEMENT, 17 DOCUMENTS GUIDES EUROPEENS, ET PLUS DE 50 LIGNES DIRECTRICES ACTUELLEMENT DISPONIBLES

Règlement CE 1107/2009



Documents guides Européens :

- FOCUS Cinétiques
- FOCUS "Landscape and mitigation"
- Efsa - DT50
- FOCUS – Concentrations dans les eaux souterraines
- FOCUS - Concentrations dans les eaux de surface
- FOCUS - Concentrations dans l'air
- Efsa - Cultures protégées
- Efsa – Concentrations dans le sol
- SANCO - Métabolites eaux souterraines



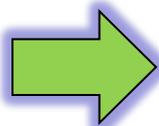
- Efsa - Oiseaux et mammifères
- Efsa – Organismes aquatiques
- SANCO – EPPO – Abeilles
- ESCORT – Arthropodes non cibles
- SANCO – Macro-organismes du sol
- SANCO – Micro-organismes du sol
- SANCO – Plantes non cibles

Lignes directrices techniques : OCDE, ISO, SETAC, ESCORT, CEB, US EPA ...

FOCUS: FORum for the Co-ordination of pesticide fate models and their USE
Efsa: European Food Safety Authority

Efsa DegT50 Guidance (2014) - Standing Committee Dec. 2014; apply as from 1 May 2015

Efsa Protected crops (2014) - Standing Committee January 2015; apply as from 1 Dec. 2015



Evolution constante de l'évaluation des risques

Synthèse

- Evaluations des risques réalisées:
 - Dans un cadre très **règlementé**, en **évolution** constante
 - Substance active et les **métabolites** (informations publiques disponibles)
- Evaluation du risque pour les eaux souterraines: **Modélisation + Monitoring**
- **Bases de données publiques**: outils à forts potentiels (métabolites)

Merci / Danke !



La mise sur le marché des pesticides et l'évaluation des risques: Exemple des eaux souterraines

Arnaud BOIVIN (Anses - Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés - Unité Evaluation Ecotoxicologie-Environnement des intrants du végétal)

Méthodes de suivi des métabolites en eaux souterraines et superficielles
23/09/2016, Colmar.