

LE DIRECTEUR GENERAL

Maisons-Alfort, le 17 janvier 2014

AVIS

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

relatif à une demande d'appui scientifique et technique pour l'évaluation de données résidus sur graminées soumises par la société United Phosphorus Limited, en vue de la délivrance d'une dérogation 120 jours (Article 53) pour la préparation phytopharmaceutique ASULOX, à base d'asulame

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

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

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

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

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence a été saisie le 19 décembre 2013 d'une demande d'appui scientifique et technique concernant l'évaluation des données résidus sur graminées en général et sur canne à sucre de l'asulame.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'asulame est une substance active herbicide dont l'évaluation au niveau européen a fait l'objet de conclusions de l'EFSA (2010¹) qui ont conduit à la non approbation² de cette substance au titre du règlement (CE) n°1107/2009³. L'ensemble des autorisations des préparations contenant cette substance active ont donc été retirées au plus tard le 31 décembre 2012.

Un avis motivé de l'EFSA (2013⁴) présente un bilan des limites maximales de résidus (LMR) de l'asulame, dans le cadre de l'article 12 du règlement (CE) n°396/2005⁵. La substance n'étant pas autorisée en Europe, l'EFSA recommande de fixer toutes les LMR à 0,1 mg/kg.

EFSA, 2010. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance asulame, EFSA Journal 2010;8(12):1822. [71 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1822.

Règlement d'exécution (UE) n° 1045/2011 de la Commission du 19 octobre 2011 concernant la non-approbation de la substance active asulame, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant la décision 2008/934/CE de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

EFSA, 2013; Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for asulame according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2013;11(5):3230, 19 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3230

Règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil

Récemment, la société UPL (United Phosphorus Limited) a redéposé un dossier de demande d'approbation pour l'asulame auprès du Royaume-Uni. Ce dossier est en cours d'évaluation et le projet de monographie rédigé par l'Etat Membre Rapporteur n'est pas encore disponible.

En France, les planteurs de canne à sucre ont sollicité une demande de dérogation d'usage dans le cadre de l'article 53 du règlement (CE) n°1107/2009 pour que la préparation ASULOX (à base d'asulame 400 g/L) puisse être utilisée en désherbage de la canne à sucre afin de contrôler certaines adventices préoccupantes. Les conditions d'emploi revendiquées sont les suivantes : une application à la dose de 3,6 kg/ha d'asulame, effectuée en post-levée précoce (avant le stade de développement BBCH 30- début d'élongation des tiges). Le délai avant récolte (DAR) revendiqué est donc de type F^6 .

La société UPL a fourni à la Direction générale de l'alimentation (DGAL) une copie du projet soumis au Royaume-Uni et l'ensemble des études correspondantes, ainsi que des rapports d'étude portant sur les niveaux de résidus trouvés dans la canne à sucre suite à des applications d'asulame.

La DGAL a demandé à l'Anses d'évaluer ces éléments afin de vérifier l'absence de risque inacceptable pour le consommateur lié aux usages potentiels de l'asulame sur canne à sucre dans les conditions revendiquées.

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 réalisée par les Unités "résidus et sécurité des aliments" et "Physico-chimie et méthodes d'analyse" de la Direction des produits réglementés, sur la base de la méthodologie en vigueur pour évaluer les résidus de substance active phytopharmaceutique au niveau européen (document Sanco/1607/VI/97 rev.2).

3. Donnees disponibles pour l'evaluation

3.1 Données disponibles sur la base de l'évaluation européenne de l'asulame

L'évaluation de l'asulame au niveau européen a été conduite par l'EFSA et les conclusions ont été publiées en 2010. L'usage représentatif était le désherbage de l'épinard suite à une application de 2400 g/ha d'asulame effectuée au stade 4 feuilles (BBCH 14). Le métabolisme de l'asulame a été évalué sur épinard sous serre. Quatorze jours après application, les principaux métabolites identifiés ont été l'asulame (77 % de la TRR⁷), le *N*-malonyl-asulame (9 % de la TRR), l'asulame glucosilé (7 % de la TRR) et les dimères 1 et 2 de l'asulame (4 % et 2 % de la TRR respectivement). Une étude de métabolisme sur ray-grass a également été soumise dans le dossier initial, mais jugée de qualité médiocre et n'a donc pas été prise en compte. Une étude de métabolisme dans les cultures suivantes a également été évaluée. Elle a montré la présence d'autres métabolites dans les racines de radis, notamment : acétyl asulame, sulfanilamide, 4-acétyl benzène sulfanilamide et l'acide sulfanilique.

Sur la base de ces données, le résidu pour la surveillance et le contrôle pouvait être défini comme la somme de l'asulame et du *N*-malonyl-asulame. Aucune définition du résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur n'a pu être établie sur la base de ces études. En

DAR F: le délai avant récolte est lié au stade de la culture au moment de la dernière application, et n'est pas défini en nombre de jours

Total Recovered Radioactivity = Radioactivité totale retrouvée

effet, les analyses de métabolites ont été effectuées uniquement 14 jours après application et donc dans des conditions peu représentatives de la pratique agricole revendiquée. Par ailleurs, les études de stabilité au stockage montraient une apparition du conjugué malonyl, sans que la présence de gluco-conjugués n'ait été évaluée. Enfin, en conditions d'hydrolyse, du sulfanilamide ou son conjugué malonyl sont formés. Aucun élément portant sur la toxicité du sulfanilamide n'avait été fourni, alors que ce composé semble plus toxique que le composé parent asulame.

Sur la base des teneurs en résidu d'asulame et de *N*-malonyl-asulame dans les épinards, le risque aigu atteignait 80 % de l'ARfD⁸ pour les populations les plus exposées. Du fait des incertitudes sur la définition du résidu, un risque aigu ne pouvait donc être exclu pour ces populations. De même, aucune donnée sur les métabolites, potentiellement plus toxiques (sulfanilamide et ses conjugués), n'étant disponible, le risque lié à ces composés n'a pu être finalisé lors de la revue par les pairs.

En résumé, les points bloquants de l'évaluation demandée par la DGAI sont, sur la base des données fournies dans le dossier initial :

- l'absence d'étude de métabolisme sur une plante du groupe des céréales, groupe auquel se rattache la canne à sucre.
- l'absence de stabilité de l'asulame au stockage dans les échantillons : après 75 jours, le N-malonyl-asulame apparaît et d'autres conjugués pourraient être formés,
- la possibilité de présence de sulfanilamide ou de ses conjugués dans les produits traités, ou sa possibilité d'apparition, suite à l'hydrolyse de l'asulame ou de ses autres métabolites, lors de la transformation industrielle ou domestique (cuisson) des denrées traitées.

3.2 Données additionnelles fournies dans le cadre de la demande

Dans le cadre de sa demande, la DGAL a communiqué à l'Agence le projet de monographie en vue de l'approbation de l'asulame, redéposé auprès du Royaume-Uni, l'ensemble des nouvelles études résumées dans ce document, ainsi qu'une étude de métabolisme dans le ray-grass et des études portant sur les niveaux de résidus dans les cannes à sucre traitées.

3.2.1 Données additionnelles portant sur le métabolisme de l'asulame

Deux nouvelles études de métabolisme dans les végétaux sont disponibles : l'une sur épinard, déposée dans le cadre du nouveau dossier d'approbation, l'autre sur ray-grass, fournie dans le cadre de cette saisine. Ces études ont été conduites en appliquant 2,4 kg/ha d'asulame (épinard) et 4,4 kg/ha d'asulame (ray-grass) radio-marqué sur le noyau phényl sur la culture.

$$H_2N$$
 \star $SO_2NHCOOCH_3$

Sur épinard, représentant des légumes feuilles, des prélèvements ont été effectués 0, 7, 14, 21 et 28 jours après le traitement. Les composés retrouvés en fonction des prélèvements effectués jusqu'à 21 jours après application sont résumés dans le tableau ci-dessous :

La dose de référence aiguë (ARfD) d'un produit chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

Composé	Fraction	TRR	Jours apr	Jours après traitement				
			0	7	14	21		
Asulame	lavage	% TRR	84,2	0,4	0,2	2,7		
		mg/kg	151,2	0,082	0,012	0,038		
	Extrait	% TRR	11,4	20,7	26,8	18,9		
		mg/kg	20,49	3,886	1,456	0,269		
	Total	% TRR	95,6	21,1	27,0	21,6		
		mg/kg	171,7	3,968	1,468	0,307		
Asulame Glucosilé	lavage	% TRR	nd	0,1	0,1	nd		
		mg/kg	nd	0,012	0,003	nd		
	Extrait	% TRR	0,6	26,3	11,6	1,7		
		mg/kg	1,068	4,954	0,634	0,024		
	Total	% TRR	0,6	26,4	11,7	1,7		
		mg/kg	1,068	4,966	0,637	0,024		
N-malonyl asulame	lavage	% TRR	nd	0,3	0,3	1,0		
		mg/kg	nd	0,054	0,015	0,015		
	Extrait	% TRR	0,8	35,4	50,7	53,7		
		mg/kg	1,501	6,654	2,758	0,762		
	Total	% TRR	0,8	35,6	51,0	54,8		
		mg/kg	1,501	6,708	2,772	0,777		
Autres ¹ (Total)	lavage	% TRR	2,1	1,2	0,9	2,3		
		mg/kg	3,689	0,221	0,050	0,032		
	Extrait	% TRR	0,6	9,6	5,2	11,2		
		mg/kg	1,107	1,816	0,284	0,159		
	Total	% TRR	2,7	10,8	6,1	13,5		
		mg/kg	4,796	2,036	0,334	0,192		

¹Somme des composés qui n'ont pas été analysés par LC-MS (faible intensité) et qui ne correspondent à aucune des références disponibles en HPLC/TLC. Aucun de ces composés n'excéde 6,8% de la TRR (somme du lavage et de l'extrait). Le nombre de ces composés mineurs est de : 1, 12, 7 et 5 dans les lavages, et 1, 4, 2 et 3 dans les extraits à 0, 7, 14 et 21 jours, respectivement.

21 jours après application, l'asulame et le métabolite *N*-malonyl-asulame ont été les composés retrouvés en plus grandes quantités (21,6 % 0.307 mg eq./kg; 54,8 % 0,777 mg eq./kg respectivement). L'asulame glucosilé apparaît comme un composé important 7 jours après application (26,4 % de la TRR, 4,97 mg eq./kg) puis diminue et ne représente plus que 1,7 % de la TRR (0,024 mg eq./kg) 21 jours après traitement.

Sur ray-grass, représentant des graminées, des prélèvements ont été réalisés 0, 2, 7, 14, 28, 56 et 91 jours après le traitement. Les composés retrouvés en fonction des différents prélèvements sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats exprimés en % de radioactivité totale appliquée et en µg eq./g (entre parenthèses)

Composé	Jours									
-	0	2	7	14	28	56	91			
1 conjugué hexose (1)	1,63	1,92	5,69	2,70	nd	2,30	nd			
	(6.91)	(5,03)	(6,78)	(2,02)	(<1,10)	(2,28)	(<1,02)			
2 conjugué hexose (2)	nd	nd	3,14	nd	nd	nd	nd			
	(<6,28)	(<4,19)	(3,74)	(<1,03)	(<1,10)	(<1,23)	(<1,02)			
3 conjugué pentose (1)	nd	nd	2,85	2,84	2,32	nd	2,24			
-	(<6,28)	(<4,19)	(3,39)	(2,12)	(1,82)	(<1,23)	(1,78)			
4 conjugué pentose (2)	2,44	nd	Nd	2,42	2,74	nd	1,92			
	(10,4)	(<4,19)	(<1,74)	(1,81)	(2,15)	(<1,23)	(1,53)			
5 asulame	60,0	54,8	27,1	24,7	25,2	26,8	21,9			
	(254,4)	(143,4)	(32,3)	(18,5)	(19,8)	(26,6)	(17,4)			
6 N-malonyl asulame	2,66	2,65	4,16	6,37	6,39	3,48	6,34			
	(11,3)	(6,94)	(4,95)	(4,76)	(5,01)	(3,45)	(5,04)			
7 N-formyl asulame	2,14	2,57	6,86	8,79	7,58	7,64	7,23			
	(9,07)	(6,73)	(8,17)	(6,57)	(5,95)	(7,58)	(5,75)			
8 N-acétyl asulame	2,51	5,85	8,25	10,8	16,9	13,0	16,7			
	(10,6)	(15,3)	(9,83)	(8,07)	(13,3)	(12,9)	(13,3)			
9 méthylbenzylsulphonyl	1,70	11,3	13,8	9,62	8,07	8,88	7,68			
carbamate	(7,21)	(29,6)	(16,4)	(7,19)	(6,33)	(8,82)	(6,11)			
Non extraite	26,1	19,8	27,0	30,8	29,8	37,9	36,0			
	(110,7)	(51,8)	(32,2)	(23,0)	(23,4)	(37,6)	(28,6)			

Nd : non détecté (< limite de détection) - radioactivité non quantifiable

L'asulame et le métabolite N-acétyl-asulame ont été les composés retrouvés en plus grandes quantités (21,9 % 17,4 mg eq./kg ; 16,7 % 13,3 mg eq./kg respectivement). Les métabolites N-malonyl-asulame, N-formyl-asulame et méthylbenzylsulphonyl carbamate ont été retrouvés à des niveaux significatifs (6,34 - 7,23 - 7,68 % ; 5,04 - 5,75 - 6,11 mg eq./kg). La radioactivité liée aux autres métabolites (conjugués) est très faible. La quantité de radioactivité non extraite était de 37,9 % au maximum.

Sur la base de cette étude, les voies de transformations suivantes sont proposées pour l'asulame dans les graminées :

Ces études montrent que le métabolisme de l'asulame dans le ray-grass, qui appartient au groupe des céréales auquel se rattache la canne à sucre, est différent de celui observé dans l'épinard. Il est donc probable que les définitions du résidu qui seront proposées pour l'évaluation du risque seront différentes dans ces deux groupes de culture.

3.2.2 Données additionnelles portant sur les niveaux de résidus dans la canne à sucre.

Une étude, résumant 4 essais sur canne à sucre, implantés en Guadeloupe, a également été fournie. Les applications d'asulame ont été effectuées en respectant des pratiques agricoles plus sévères, en termes de dose appliquée, que celles envisagées: 2 applications successives à la dose de 4 kg/ha d'asulame, la dernière étant effectuée au stade BBCH 23 (3 talles).

Dans ces essais, les niveaux de résidus en asulame et ses principaux métabolites (*N*-formyl asulame, *N*-acétyl-asulame, *N*-malonyl-asulame, méthylbenzylsulfonyl carbamate) ont été mesurés. Deux métabolites supplémentaires ont également été dosés (malonyl sulfanilamide et sulfanilamide). Les méthodes d'analyse pour ces composés sont totalement validées.

Dans ces conditions, 119 jours après application, seul le composé parent (asulame) est quantifié. Au moment de la récolte, qui intervient plus de 200 jours après le traitement, les niveaux de résidus dans la canne à sucre sont inférieurs à la limite de quantification pour tous ces composés.

La méthode utilisée, bien que comportant une étape d'hydrolyse "douce" n'a pas permis en revanche de doser les conjugués glucosilés de l'asulame.

3.2. Données additionnelles portant sur la stabilité des résidus dans la canne à sucre.

Aucune donnée additionnelle n'a été fournie dans ce domaine. Toutefois, en ce qui concerne les essais sur canne à sucre, et à l'exception des prélèvements effectués le jour de l'application, les analyses ont été effectuées moins de 30 jours après le prélèvement des échantillons, délai trop court pour qu'une dégradation des résidus au stockage ait pu se produire.

4. CONCLUSIONS DE L'AGENCE

Les données évaluées dans le cadre de cette saisine ont permis de lever certaines incertitudes concernant le risque pour le consommateur lié à l'application d'asulame sur canne à sucre :

- Une étude métabolisme sur une plante du groupe des céréales, groupe auquel se rattache la canne à sucre, a été fournie et a permis d'identifier les métabolites qui pourraient être formés suite à une application d'asulame sur canne à sucre, et seraient donc potentiellement inclus dans la définition du résidu pour évaluer le risque pour le consommateur.
- Afin de pallier le manque de stabilité au stockage de l'asulame, les échantillons prélevés dans les essais sur canne à sucre ont été analysés moins de 30 jours après les prélèvements.
- Les 4 essais réalisés sur la culture ont permis de montrer que, suite à deux applications de 4 kg/ha d'asulame :
 - o seul le composé parent est présent 119 jours après application,
 - o ni l'asulame ni les métabolites pouvant entrer dans la définition du résidu ne sont quantifiables à la récolte (plus de 200 jours après le dernier traitement),
 - o l'autre composé potentiellement préoccupant (sulfanilamide libre et conjugué) n'est pas non plus quantifié dans les cannes à la récolte.

Ainsi, il apparaît que l'usage de l'asulame dans les conditions proposées par les producteurs de canne (une seule application à 4 kg/ha effectuée avant le stade BBCH 30) ne devrait pas entraîner de présence de résidu pour la grande majorité des composés qui pourraient résulter de son utilisation.

Il convient toutefois de noter que certaines incertitudes demeurent :

- dans l'étude de métabolisme, une grande partie de la radioactivité n'a pu être extraite (jusqu'à 38 % de la TRR). Cela est souvent le cas dans ce type d'étude mais, dans le cas des études évaluées par les pairs, cette radioactivité non extraite avait été attribuée à une incorporation des carbones marqués dans les tissus végétaux, qui reste à confirmer.
- Certains composés identifiés dans l'étude de métabolisme (conjugués avec certains sucres) n'ont pas été recherchés. Toutefois, l'étude de métabolisme sur épinard montre que ces composés sont transitoires, leurs concentrations maximales sont observées 7 jours après application puis diminuent fortement. De même, sur les plantes du groupe des céréales, les quantités attendues sont beaucoup plus faibles que celle des principaux métabolites recherchés, et diminuent également 7 jours après application. Il est donc peu probable que ces composés aient été quantifiables dans les essais.
- L'asulame ayant une forte affinité pour les sucres, et bien que le processus de cristallisation y soit généralement peu favorable, il ne peut cependant pas être totalement exclu qu'une concentration des traces présentes à la récolte puisse se produire lors des processus

industriels de transformation, voire que de la sulfanilamide libre et conjuguée puisse ainsi être formée. Cette dernière hypothèse mériterait d'être vérifiée.

Toutefois, en absence de donnée sur ce sujet, on peut estimer, par un calcul simple, que l'exposition des consommateurs, liée aux seuls usages sur canne à sucre, restera négligeable.

En effet, la dose de référence aiguë (ARfD) et la dose journalière acceptable (DJA⁹) proposées par les pairs pour l'asulame sont respectivement de 1 et 0,36 mg/kg p.c.¹⁰/j.

Par ailleurs, d'après la base de données de consommations développée par l'EFSA (EFSA's concise European Food Consomption database), la consommation de sucre (Sugar and confectionary) varie suivant les populations de 0,3 à 2,2 g/kg p.c./j en moyenne, et de 0,7 à 33,6 g/kg p.c./j pour le 97,5 percentile des seuls consommateurs.

Pour atteindre l'ARfD, il faudrait que la ration de sucre ingérée par les forts consommateurs (33,6 g) contienne 1 mg d'asulame et donc que la teneur en asulame soit de 30 mg/kg environ dans le sucre, en supposant qu'il provient exclusivement de canne.

La quantité d'asulame et de ses métabolites étant inférieure à 0,01 mg/kg dans la canne, la fabrication de sucre devrait alors induire un facteur de concentration de l'ordre de 3 000 des résidus d'asulame. Ce niveau de concentration est clairement improbable ; la canne contenant environ 14 % de sucre, un facteur de concentration compris entre 10 et 20 serait alors plus réaliste. Le même type de raisonnement pour la DJA aboutit également à un facteur théorique de concentration du même ordre (16 000) et tout aussi improbable.

Considérant l'absence de résidus quantifiables pour l'ensemble des métabolites d'importance à la récolte des cannes, le consommateur ne devrait donc être exposé à aucun risque inacceptable tant à court qu'à long terme.

Par conséquent, les données disponibles permettent de conclure que l'utilisation de l'asulame suivant les modalités d'application envisagées n'entraînera pas la présence de résidus quantifiables dans les cannes à sucre et que, dans ces conditions, aucun risque à court ou à long terme pour le consommateur n'est attendu.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

p.c.: poids corporel

Produits phytopharmaceutiques, canne à sucre, asulame

La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).