



Maisons-Alfort, le

27 sept. 2014

LE DIRECTEUR GENERAL

## AVIS

### de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation RAXIL STAR, à base de fluopyram, prothioconazole et tébuconazole, de la société BAYER S.A.S

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour mission l'évaluation des dossiers de produits phytopharmaceutiques. Les avis formulés par l'agence comprennent :

- L'évaluation des risques que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ;
- L'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux ainsi que celle de leurs autres bénéfices éventuels ;
- Une synthèse de ces évaluations assortie de recommandations portant notamment sur leurs conditions d'emploi.

#### PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation RAXIL STAR, à base de fluopyram, prothioconazole et tébuconazole, de la société BAYER S.A.S, pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

Le présent avis porte sur la préparation RAXIL STAR, destinée au traitement fongicide des semences de l'orge et de l'avoine.

Il est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour cette préparation, conformément aux dispositions de l'article 80 du règlement (CE) n°1107/2009<sup>1</sup> applicable depuis le 14 juin 2011 et dont les règlements d'exécution reprennent les annexes de la directive 91/414/CEE<sup>2</sup>.

#### SYNTHESE DE L'EVALUATION

Les données prises en compte sont celles qui ont été jugées valides, soit au niveau communautaire, soit par l'Anses. L'avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux recommandations émises par l'Agence et n'a pas pour objet de retracer de façon exhaustive les travaux d'évaluation menés par l'Agence.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n°546/2011<sup>3</sup>. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 transposée en droit français par l'arrêté du 6 septembre 1994 portant application du décret 94/359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques.

<sup>3</sup> Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques", réuni le 18 et 19 décembre 2013, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

**CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION**

La préparation RAXIL STAR est un fongicide composé de 20 g/L de fluopyram (pureté minimale 96 %), de 100 g/L de prothioconazole (pureté minimale 97 %) et de 60 g/L de tébuconazole (pureté minimale 95 %), se présentant sous la forme d'une suspension concentrée pour traitement de semences (FS), appliqué en enrobage des semences. Les usages revendiqués (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

Le fluopyram, le prothioconazole et le tébuconazole sont des substances actives approuvées au titre du règlement (CE) n°1107/2009.

**CONSIDERANT LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET LES METHODES D'ANALYSE**

• **Spécifications**

Les spécifications du fluopyram, du prothioconazole et du tébuconazole entrant dans la composition de la préparation RAXIL STAR permettent de caractériser ces substances actives et sont conformes aux exigences réglementaires.

• **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation RAXIL STAR ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation n'est ni hautement inflammable (point éclair supérieur ou égal à 55°C), ni auto-inflammable à température ambiante (température d'auto-inflammabilité de 475°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 6,1 à 20°C.

Les études de stabilité au stockage [1 semaine à 0°C, 8 semaines à 40°C et 2 ans à température ambiante dans l'emballage (PEHD<sup>4</sup>)] permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions.

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables. Les résultats du test de suspensibilité des substances actives montrent que la préparation reste homogène durant l'application dans les conditions.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (traitement de semences). Les études montrent que l'emballage (PEHD) est compatible avec la préparation.

• **Méthodes d'analyse**

Les méthodes de détermination des substances actives et des impuretés (y compris l'impureté pertinente desthio-prothioconazole) dans chaque substance active technique, ainsi que la méthode d'analyse des substances actives et de l'impureté pertinente dans la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus des substances actives dans les substrats (végétaux et produits d'origine animale) et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen et dans le dossier de la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation une méthode d'analyse validée avec une limite de quantification (LQ) inférieure à la limite maximale de résidus (LMR) et sa validation inter-laboratoires (ILV) pour la détermination du tébuconazole dans la graisse et dans le foie ou le rein, ainsi qu'une méthode de confirmation pour la détermination du tébuconazole dans le lait, les œufs et le muscle. De plus, pour les denrées d'origine animale, aucune méthode d'analyse de routine permettant de doser le glucurono-conjugué du desthio-prothioconazole n'étant disponible, il conviendra de mettre au

<sup>4</sup> PEHD: Polyéthylène haute Densité.

point une méthode d'analyse dans ces denrées en accord avec la définition du résidu ou de modifier cette définition.

Le fluopyram, le prothioconazole et le tébuconazole n'étant pas classés toxiques (T) ou très toxiques (T+), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire dans les tissus et fluides biologiques. Le métabolite desthio-prothioconazole étant classé toxique (T), il conviendra de soumettre en post-autorisation une méthode validée pour la détermination du desthio-prothioconazole dans les tissus et fluides biologiques.

Les limites de quantification (LQ) des substances actives, ainsi que leurs métabolites respectifs, dans les différents milieux sont les suivantes :

Substances actives	Matrices	Composés analysés	LQ
Fluopyram	Céréales	Fluopyram	0,01 mg/kg
	Denrées d'origine animale (lait, œufs, graisse, muscle, foie et rein)	Fluopyram Métabolite M25	0,01 mg/kg 0,05 mg/kg
	Sol	Fluopyram	0,001 mg/kg
	Eau de surface et de boisson	Fluopyram	0,05 µg/L
	Air	Fluopyram	4 µg/m <sup>3</sup>
Prothioconazole	Céréales	Desthio-prothioconazole	0,02 mg/kg
	Denrées d'origine animale (lait, œufs, graisse, muscle, foie et rein)	Desthio-prothioconazole et ses glucurono-conjugués	Méthode validée conformément au guide européen Sanco/825/00 rev 8.1 et en accord avec la définition du résidu à mettre au point
	Sol	Prothioconazole	6,0 µg/kg
		Desthio-prothioconazole	6,0 µg/kg
	Eau de surface Eau de boisson	Prothioconazole	0,05 µg/L
		Desthio-prothioconazole	0,05 µg/L
	Air	Prothioconazole	15 µg/m <sup>3</sup>
Desthio-prothioconazole		0,3 µg/m <sup>3</sup>	
Tébuconazole	Céréales	Tébuconazole	0,02 mg/kg
	Denrées d'origine animale		
	- Lait	Tébuconazole	0,02 mg/L
	- Muscle et œufs	Tébuconazole	0,05 mg/kg
	- Graisse, foie et rein	Tébuconazole	Données à fournir en post-autorisation
	Sol	Tébuconazole	0,01 mg/kg
	Eau de boisson et de surface	Tébuconazole	0,1 µg/L
	Air	Tébuconazole	1,1 µg/m <sup>3</sup>

Métabolite M25 : 2-(trifluorométhyl)benzamide

#### CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

- **Fluopyram**

La dose journalière admissible<sup>5</sup> (DJA) du fluopyram, fixée lors de son approbation est de **0,012 mg/kg p.c.<sup>6</sup>/j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de cancérogenèse chez le rat.

<sup>5</sup> 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).

<sup>6</sup> p.c. : poids corporel.

La dose de référence aiguë<sup>7</sup> (ARfD) du fluopyram, fixée lors de son approbation est de **0,50 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de neurotoxicité chez le rat.

- **Prothioconazole**

Le prothioconazole est rapidement et largement métabolisé en desthio-prothioconazole dans les plantes, les mammifères et l'environnement. De ce fait, le métabolite peut se retrouver à la surface des plantes et sur les vêtements ou la peau de l'opérateur ou du travailleur. Des valeurs toxicologiques de référence ont été définies pour ce métabolite dont le potentiel embryotoxique est reconnu.

La DJA du prothioconazole, fixée lors de son approbation, est de **0,05 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de cancérogenèse chez le rat et dans une étude de toxicité d'un an chez le chien. Cependant, le desthio-prothioconazole étant plus toxique que le prothioconazole, la DJA du desthio-prothioconazole a été retenue dans le cadre de l'approbation du prothioconazole pour évaluer les risques pour le consommateur.

L'ARfD du prothioconazole, fixée lors de son approbation, est **0,01 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans les études de toxicité sur le développement chez le rat. Cependant, le desthio-prothioconazole étant plus toxique que le prothioconazole, l'ARfD du desthio-prothioconazole a été retenue dans le cadre de l'approbation du prothioconazole pour évaluer les risques pour le consommateur.

- **Desthio-prothioconazole**

La DJA du desthio-prothioconazole, fixée lors de l'approbation du prothioconazole, est de **0,01 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de cancérogenèse chez le rat.

L'ARfD du desthio-prothioconazole, fixée lors de l'approbation du prothioconazole, est de **0,01 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité sur le développement chez le rat.

- **Tébuconazole**

La DJA du tébuconazole, fixée lors de son approbation, est de **0,03 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité par voie orale d'un an chez le chien et confirmée par une étude de toxicité sur le développement chez la souris.

L'ARfD du tébuconazole, fixée lors de son approbation, est de **0,03 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 300 à la dose minimale avec effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité sur le développement par voie orale chez la souris.

Les études réalisées avec la préparation RAXIL STAR donnent les résultats suivants :

- DL<sub>50</sub><sup>8</sup> par voie orale chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- DL<sub>50</sub><sup>9</sup> par voie cutanée chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- CL<sub>50</sub><sup>9</sup> par inhalation chez le rat, supérieure à 2,998 mg/L (concentration maximale atteignable) ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;

<sup>7</sup> 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).

<sup>8</sup> DL<sub>50</sub> : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

<sup>9</sup> CL<sub>50</sub> (concentration létale moyenne) est une valeur statistique de la concentration d'une substance dont l'exposition par inhalation pendant une période donnée provoque la mort de 50 % des animaux durant l'exposition ou au cours d'une période fixe faisant suite à cette exposition.

- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Non sensibilisant par voie cutanée chez la souris.

La classification de la préparation RAXIL STAR, déterminée au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification des substances actives et des formulants, ainsi que de leur teneur dans la préparation, figure à la fin de l'avis:

**CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES A L'EXPOSITION DE L'OPERATEUR, DES PERSONNES PRESENTES ET DES TRAVAILLEURS**

- **Fluopyram**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur<sup>10</sup> (AOEL) du fluopyram, fixé lors de son approbation, est de **0,05 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité de 90 jours chez la souris.

- **Prothioconazole**

L'AOEL du prothioconazole, fixé lors de son approbation, est de **0,2 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans des études de toxicité sur le développement chez le rat.

- **Desthio-prothioconazole**

L'AOEL du desthio-prothioconazole, fixé lors de l'approbation du prothioconazole, est de **0,01 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité sur le développement chez le rat.

- **Tébuconazole**

L'AOEL du tébuconazole, fixé dans le cadre de son approbation, est de 0,03 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité d'un an par voie orale chez le chien et une étude de toxicité sur le développement chez la souris.

**Absorption cutanée**

Aucune étude d'absorption percutanée n'a été réalisée avec la préparation RAXIL STAR.

- **Fluopyram**

La valeur retenue pour l'absorption percutanée du fluopyram dans la préparation RAXIL STAR est de 2 % pour la préparation non diluée, déterminée à partir d'une étude réalisée *in vivo* chez le rat et d'une étude comparative réalisée *in vitro* sur peau de rat et épiderme humain avec une préparation de composition comparable.

- **Prothioconazole**

La valeur retenue pour l'absorption percutanée du prothioconazole dans la préparation RAXIL STAR est de 10 % pour la préparation non diluée, déterminée à partir d'une étude réalisée *in vivo* chez le singe avec une préparation de composition comparable.

- **Desthio-prothioconazole**

La valeur retenue pour l'absorption percutanée du desthio-prothioconazole dans la préparation RAXIL STAR est de 20 % pour la préparation non diluée, déterminée à partir d'une étude réalisée *in vivo* chez le singe avec une préparation de composition comparable.

- **Tébuconazole**

La valeur retenue pour l'absorption percutanée du tébuconazole dans la préparation RAXIL STAR est de 13 % pour la préparation non diluée, déterminée à partir d'une étude réalisée *in vivo* chez le singe avec une préparation de composition comparable.

<sup>10</sup> AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveaux acceptables d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximum de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

**Estimation de l'exposition de l'opérateur, des personnes présentes et du semeur**

Le prothioconazole contenu dans les formulations diluées se dégrade en desthio-prothioconazole. Ceci peut se produire sur un vêtement, sur la peau ou à la surface des plantes lors du séchage. Une estimation de l'exposition systémique de l'opérateur au desthio-prothioconazole est donc nécessaire.

L'évaluation des risques cumulés, basée sur des effets additifs des substances actives présentes dans la préparation RAXIL STAR a été effectuée pour l'opérateur et le semeur. Afin de se mettre dans les conditions les plus maximalistes, l'évaluation des risques cumulés a été réalisée sur la base d'une additivité des effets du tébuconazole, du prothioconazole, du desthio-prothioconazole et du fluopyram.

Différentes approches d'évaluation des risques cumulés sont disponibles dans la littérature, l'approche développée ci-dessous se fondant notamment sur celle préconisée par le Chemical Regulation Directorate (CRD UK) et sur celle présentée dans le rapport de l'Anses de juin 2010<sup>11</sup>.

La méthodologie<sup>12</sup> utilisée repose sur le calcul de quotients de risque (QR), définis pour chaque substance active, comme le rapport du niveau d'exposition estimé par le modèle / valeur de référence (AOEL). Puis, la somme des quotients de risque ( $\Sigma$  QR) de chaque substance est effectuée pour donner un indice de risque (IR).

- Si l'IR est < 1, les risques pour l'opérateur, les personnes présentes et le travailleur sont considérés comme acceptables.
- Si l'IR est > 1, les risques pour l'opérateur, les personnes présentes et le travailleur sont considérés inacceptables.

**Estimation de l'exposition de l'opérateur**

Le pétitionnaire a effectué une estimation de l'exposition des opérateurs. Sur cette base, ainsi que dans le cadre de mesures de prévention des risques, il préconise aux opérateurs de porter :

- **pendant le mélange/chargement et la calibration**

- Gants certifiés EN 374-3 ;
- Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- Combinaison catégorie III - type 5/6 ;
- Protection respiratoire certifiée minimum P2, si nécessaire.

ou

- Gants certifiés EN 374-3 ;
- Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
- Protection respiratoire certifiée minimum P2, si nécessaire.

- **pendant l'ensachage**

- Gants certifiés EN 374-3, si nécessaire ;
- Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- Protection respiratoire certifiée minimum P2 et lunettes de protection certifiées (si le poste d'ensachage n'est pas équipé d'un système d'extraction des poussières).

- **pendant le nettoyage**

- Gants certifiés EN 374-3 ;
- Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- Combinaison catégorie III - type 5/6 ou blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
- Protection respiratoire certifiée P2 minimum si nécessaire.

<sup>11</sup> Proposition d'une démarche d'évaluation des risques sanitaires agrégés et cumulés liés à une exposition à un mélange de phtalate de butylbenzyle et de phtalate de dibutyle » CES Evaluation des risques liés aux substances chimiques, Juin 2010, version finale N°1, [www.afsset.fr](http://www.afsset.fr)

<sup>12</sup> Une note d'information est disponible sur le site de l'Anses.

Ces préconisations correspondent à des vêtements et équipements de protection individuelle effectivement disponibles sur le marché, et dont le niveau de confort apparaît compatible avec leur port lors des phases d'activités mentionnées. En ce qui concerne leur adéquation avec le niveau de protection requis, les éléments pris en compte sont détaillés ci-dessous.

L'exposition systémique des opérateurs a été estimée par l'Anses à l'aide du modèle SeedTropex pour le fluopyram et le tébuconazole en tenant compte des taux d'absorption percutanée retenus et en considérant les paramètres suivants pour la préparation RAXIL STAR :

- dose d'emploi : 0,5 L/tonne de semences,
- mélange/chargement : 2 opérations,
- calibration : 1 opération,
- ensachage : 7 heures,
- facteur de dilution : 21.

Pour le prothioconazole et le desthio-prothioconazole, une étude d'exposition de l'opérateur a été conduite en 2002 sur une préparation FS à base de prothioconazole (JAU 6476 FS 100) afin de déterminer l'exposition de l'opérateur au prothioconazole, mais également au desthio-prothioconazole. L'exposition systémique des opérateurs a été estimée par l'Anses à l'aide de cette étude (évaluation affinée) en tenant compte des taux d'absorption percutanée retenus et en considérant les paramètres suivants pour la préparation RAXIL STAR :

- dose d'emploi : 0,5 L/tonne de semences,
- mélange/chargement/calibration/nettoyages : 2 opérations par jour,
- quantité de semences traitées par jour : 75 tonnes,
- quantité appliquée : 5 g de prothioconazole/100 kg de semences,
- soit une quantité de substance active manipulée par jour : 3,75 kg sa/jour.

L'exposition cumulée aux substances actives présentes dans la préparation RAXIL STAR a également été estimée.

Les pourcentages d'AOEL, les quotients de risque (QR) pour chaque substance active, ainsi que les indices de risque sont les suivants :

EPI et/ou combinaison de travail individuelle (EPI)	% d'AOEL [Quotients de risque (QR)]				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QR) ou indice de risque (IR)
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole	
<b>Modèle SeedTropex</b> Avec des gants et un vêtement de protection pendant toutes les étapes (excepté les gants pendant l'ensachage), équipement de protection respiratoire pendant l'ensachage et le nettoyage	15 % (0,15)	72 % (0,72)	-	-	0,91
<b>Etude terrain</b> Avec des gants pendant toutes les étapes (excepté pendant l'ensachage, sauf en cas de contact direct avec les semences traitées/surfaces contaminées)	-	-	0,6% (0,006)	3,0% (0,03)	

L'exposition systémique des opérateurs représente moins de 100 % de l'AOEL de chaque substance active avec port d'équipement de protection individuelle.

L'indice de risque, estimant le risque cumulé lié aux effets des substances actives dans la préparation, est inférieur à 1 (0,91) avec port de gants et de vêtements de protection pendant toutes les étapes (excepté les gants pendant l'ensachage, sauf en cas de contact direct avec les semences traitées/surfaces contaminées) et d'un équipement de protection respiratoire pendant l'ensachage et le nettoyage. L'évaluation affinée des risques cumulés n'est donc pas nécessaire.

Il convient de souligner que les recommandations complémentaires, en particulier le port d'un EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) ou de la combinaison catégorie III type 5/6 à porter par-dessus la combinaison de travail pour les différentes phases d'utilisation du produit, sont de nature à réduire l'exposition.

Compte tenu de ces résultats, les risques sanitaires pour les opérateurs sont considérés comme acceptables lors de l'utilisation de la préparation RAXIL STAR dans les conditions ci-dessus, préconisées par le pétitionnaire.

#### **Estimation de l'exposition des personnes présentes<sup>13</sup>**

Compte tenu de l'usage en traitement de semences, l'évaluation de l'exposition des personnes présentes n'est pas pertinente.

#### **Estimation de l'exposition des semeurs**

Le pétitionnaire a effectué une estimation de l'exposition du semeur. Sur cette base, ainsi que dans le cadre de mesures de prévention des risques, il préconise au semeur de porter :

- **pendant le chargement du semoir**
  - Gants certifiés EN 374-3 ;
  - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Protection respiratoire certifiée P2 minimum ;
  - Lunettes de protection ;
  - Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) porté sur le vêtement de travail pendant la phase de chargement.
- **pendant le semis**
  - Gants certifiés EN 374-3 en cas d'intervention sur le semoir ;
  - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon).
- **pendant le nettoyage semoir**
  - Gants certifiés EN 374-3 ;
  - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Combinaison de catégorie III type 5/6 ou blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
  - Protection respiratoire certifiée P2 minimum ;
  - Lunettes de protection.

Pour le fluopyram et le tébuconazole, le modèle SeedTropex a été utilisé pour estimer l'exposition du semeur. Il est pris comme hypothèse que le semeur réalise les deux opérations : chargement du semoir et semis des semences traitées. Les expositions, cutanée et par inhalation, sont basées sur les valeurs génériques du modèle en prenant en compte une journée de travail de 8 heures.

Pour le prothioconazole et le desthio-prothioconazole, une étude d'exposition des personnes effectuant le chargement et le semis des semences traitées a été conduite en 2002 sur une préparation FS à base de prothioconazole (JAU 6476 FS 100) afin de déterminer l'exposition au

<sup>13</sup> Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.



prothioconazole, mais également au desthio-prothioconazole. Le chargement du semoir avec les semences traitées est considéré comme la tâche la plus contaminante. L'exposition systémique des semeurs a été estimée par l'Anses à l'aide de cette étude en tenant compte des taux d'absorption percutanée retenus et en considérant les paramètres suivants pour la préparation RAXIL STAR :

- quantité appliquée : 5 g de prothioconazole/100 kg de semences,
- quantité de semence traitée : 200 kg/ha,
- surface traitée : 15 ha,
- soit une quantité de substance active semée par jour : 0,150 kg sa/jour.

L'exposition cumulée aux substances actives présentes dans la préparation RAXIL STAR a également été estimée.

Les pourcentages d'AOEL, les quotients de risque (QR) pour chaque substance active, ainsi que les indices de risque sont les suivants :

EPI et/ou combinaison de travail	% d'AOEL Quotients de risque (QR)				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QR) ou indice de risque (IR)
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole	
<b>Modèle SeedTropex</b> Avec combinaison de travail	15 % (0,15)	96 % (0,96)	-	-	(1,12)
<b>Etude terrain</b> Avec vêtement de travail (chemise et pantalon coton)	-	-	0,3 % (0,003)	0,6 % (0,006)	

L'exposition systémique des semeurs représente moins de 100 % de l'AOEL de chaque substance active sans EPI ou avec un vêtement de travail.

L'indice de risque, estimant le risque cumulé liés aux effets des substances actives dans la préparation, est supérieur à 1 (1,12) avec le port d'un vêtement de travail. Une évaluation affinée des risques cumulés calculés par la méthode des quotients de risque par effet/organe cible (QRoc), est donc nécessaire.

Le quotient de risque par effet/organe cible (QRoc) est défini comme le rapport du niveau d'exposition estimé (par le modèle ou l'étude terrain) / AOELoc. Ceci est réalisé pour chaque substance active et pour chaque effet/organe cible. Un indice de risque spécifique par effet/organe cible (IRoc) est alors calculé de la même manière que défini précédemment :  $IRoc = \Sigma QRoc$ . Si cet IRoc est inférieur à 1, le risque est acceptable pour l'effet/organe cible considéré.

Dans les études de toxicité considérées pertinentes pour établir un AOEL, plusieurs organes cibles ont été identifiés comme étant communs aux substances actives présentes dans la préparation. Les AOEL<sub>oc</sub> spécifiques déterminés, exprimés en mg/kg p.c./j, sont les suivants :

Organe, fonction ou effet cible	AOEL spécifiques par organe, fonction ou effet (mg/kg p.c./j)			
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole
Foie	0,05	0,044	0,25	0,02
Surrénales	0,27	0,03		
Reins	0,125		0,25	
Hématologie	0,33	0,3		
Malformations chez les fœtus		0,03	0,2	0,01

Les pourcentages d'AOEL<sub>OC</sub>, les quotients de risque (QR<sub>OC</sub>) pour chaque substance active, ainsi que les indices de risque (IR<sub>OC</sub>) sont les suivants :

Organe, fonction ou effet cible	% d'AOEL <sub>OC</sub> Quotients de risque (QR <sub>OC</sub> )				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QR <sub>OC</sub> ) ou indice de risque (IR <sub>OC</sub> )
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole	
Foie	15 % (0,15)	66 % (0,66)	0,2 % (0,002)	0,3 % (0,003)	<b>0,82</b>
Surrénales	2,7 % (0,027)	96 % (0,96)	-	-	<b>0,987</b>
Reins	5,8 % (0,058)	-	0,2 % (0,002)	-	<b>0,06</b>
Hématologie	2,2 % (0,022)	9,6 % (0,096)	-	-	<b>0,118</b>
Malformations chez les fœtus		96 % (0,96)	0,3 % (0,003)	0,6 % (0,006)	<b>0,97</b>

Pour le semeur, l'indice de risque (IR), estimant le risque cumulé des effets sur les organes et fonction les plus sensibles (voir en annexe 2 le détail de l'évaluation), lié aux substances actives de la préparation RAXIL STAR, est inférieur à 1 avec port d'un vêtement de travail.

Il convient de souligner que les recommandations complémentaires, en particulier le port d'un EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) ou de la combinaison catégorie III type 5/6 à porter par-dessus la combinaison de travail pour le chargement et le nettoyage du semoir, sont de nature à réduire l'exposition.

En conclusion, le risque cumulé des substances actives présentes dans la préparation est acceptable pour le semeur dans les conditions citées ci-dessus, préconisés par le pétitionnaire.

#### **CONSIDERANT LES DONNÉES RELATIVES AUX RÉSIDUS ET A L'EXPOSITION DU CONSOMMATEUR**

Les données résidus, fournies dans le cadre de ce dossier d'examen de la préparation RAXIL STAR sont identiques à celles soumises pour l'approbation du fluopyram, du prothioconazole et du tébuconazole. En complément de ces données, le dossier contient de nouvelles études de stabilité des résidus au stockage, ainsi que des essais mesurant les niveaux de résidus dans les grains d'orge et de blé suite à un traitement des semences.

#### **Définition réglementaire du résidu**

- **Fluopyram**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle est défini dans les plantes comme le fluopyram et, dans les produits d'origine animale, comme la somme du fluopyram et du fluopyram-benzamide (M25) exprimé en fluopyram.

- **Prothioconazole**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle est défini dans les plantes comme le desthio-prothioconazole<sup>14</sup> et dans les produits d'origine animale, comme la somme du desthio-prothioconazole et de ses glucurono-conjugués, exprimés en desthio-prothioconazole. Toutefois, aucune méthode d'analyse de routine permettant de doser le glucurono-conjugué du desthio-prothioconazole n'étant disponible, il conviendra de mettre au point une méthode d'analyse dans ces denrées en accord avec la définition du résidu ou de modifier cette définition.

<sup>14</sup> Certains métabolites (en particulier le 1,2,4-triazole, le triazole alanine et le triazole acide acétique) n'ont pas été retenus dans la définition du résidu lors de l'évaluation européenne du prothioconazole et du tébuconazole. Du fait qu'ils sont communs à plusieurs substances actives du groupe des triazoles, ils font actuellement l'objet de réflexions au niveau Européen et mondial qui pourraient conduire à l'avenir à une modification de la définition du résidu.

- **Tébuconazole**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle est défini dans les plantes comme le tébuconazole et dans les produits d'origine animale, comme la somme du tébuconazole et de l'hydroxy-tébuconazole et de ses conjugués, exprimés en tébuconazole.

#### Limites maximales applicables aux résidus

Les limites maximales applicables aux résidus (LMR) du fluopyram sont fixées aujourd'hui par le règlement (UE) n° 270/2012, celles du prothioconazole sont fixées aujourd'hui par le règlement (UE) n° 834/2013 et celles du tébuconazole sont fixées aujourd'hui par le règlement (UE) n° 500/2013.

Un avis de l'EFSA (2011)<sup>15</sup> présente un bilan des LMR du tébuconazole, dans le cadre de l'article 12 du règlement (CE) n°396/2005. Cet avis a fait l'objet d'une révision des LMR du tébuconazole par la Commission européenne (document Sanco/12783/2011).

#### Essais résidus dans les végétaux

Les bonnes pratiques agricoles critiques (BPA) revendiquées pour le traitement des semences d'orge et d'avoine, sont de 1 g de fluopyram, 5 g de prothioconazole et 3 g de tébuconazole par quintal de semences (soit 2 g de fluopyram, 10 g de prothioconazole et 6 g de tébuconazole par hectare sur la base d'une densité de semis maximale de 2 quintaux de semences à l'hectare). D'après les lignes directrices européennes "*Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements*"<sup>16</sup>, la culture de l'orge et de l'avoine est considérée comme majeure en Europe (Nord et Sud), et, en France, des essais conduits dans les deux zones sont requis.

- **Fluopyram**

Les BPA actuellement évaluées sur céréales au niveau européen et pour l'approbation du fluopyram ne concernent que le mode d'application foliaire. 8 essais, mesurant les teneurs en résidus dans les grains d'orge et de blé et conduits dans les zones Nord et Sud de l'Europe, sont présentés dans le cadre de ce dossier selon les BPA revendiquées (soit un équivalent de 2 g sa/ha). Parmi ces 8 essais, 4 ont été conduits dans la zone Nord (2 essais sur blé et 2 essais sur orge) et 4 dans la zone Sud de l'Europe (2 essais sur blé et 2 essais sur orge).

Dans ces conditions, les niveaux de résidus mesurés dans les grains et la paille sont toujours inférieurs à la limite de quantification (LQ) des méthodes d'analyse utilisées, de 0,01 mg/kg au maximum.

Compte tenu de l'usage en traitement de semences et de la situation de non résidu (inférieur à la LQ) résultante observée dans la paille et le grain, les lignes directrices européennes "*Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements*" autorisent le rassemblement des essais disponibles sur blé et orge. Par ailleurs, les résultats obtenus permettent une extrapolation à la culture d'avoine. En conséquence, les BPA revendiquées permettront de respecter la LMR en vigueur de 0,1 mg/kg sur orge et avoine.

- **Prothioconazole**

Parmi les essais mesurant les teneurs en résidus suite à un traitement de semences, 8 essais sur blé (4 essais conduits dans la zone Nord et 4 essais conduits dans la zone Sud de l'Europe) ont été évalués lors de l'approbation du prothioconazole selon des BPA plus critiques que celle revendiquées dans le cadre de ce dossier (23 à 30 g sa/ha au lieu de 10 g sa/ha).

8 nouveaux essais, mesurant les teneurs en résidus dans les grains d'orge et de blé conduits dans les zones Nord et Sud de l'Europe, sont présentés dans le cadre de ce dossier. Parmi ces 8 essais, 4 ont été conduits dans la zone Nord (2 essais sur blé et 2 essais sur orge) et 4 dans la zone Sud de l'Europe (2 essais sur blé et 2 essais sur orge) selon les BPA revendiquées dans le cadre de ce dossier.

<sup>15</sup> EFSA Journal 2011;9(8):2339. [96 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2011.2339. Available. Available online: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal).

<sup>16</sup> Commission of the European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection, working document Doc. 7525/VI/95-rev.9.

Dans ces conditions, et pour l'ensemble des essais disponibles, les niveaux de résidus mesurés dans les grains et la paille sont toujours inférieurs à la limite de quantification des méthodes d'analyse utilisées, de 0,01 mg/kg au maximum.

Compte tenu de l'usage en traitement de semences et de la situation de non résidu (inférieur à la LQ) résultante observée dans la paille et le grain, les lignes directrices européennes "Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements" autorisent le rassemblement des essais disponibles sur blé et orge. Par ailleurs, les résultats obtenus permettent une extrapolation à la culture d'avoine. En conséquence, les BPA revendiquées permettront de respecter la LMR en vigueur de 0,3 mg/kg sur orge et avoine.

- **Tébuconazole**

Parmi les essais mesurant les teneurs en résidus suite à un traitement de semences, 4 essais sur orge conduits dans la zone Nord de l'Europe ont été évalués lors de l'approbation du prothioconazole selon des BPA identiques à celles revendiquées dans le cadre de ce dossier (soit 6 g sa/ha).

15 nouveaux essais mesurant les teneurs en résidus dans les grains d'orge et de blé, conduits dans les zones Nord et Sud de l'Europe, sont présentés dans le cadre de ce dossier. Parmi ces essais, 9 ont été conduits selon les BPA identiques à celles revendiquées dans le cadre de ce dossier (4 essais sur orge et 1 essai sur blé dans la zone Nord de l'Europe et 2 essais sur orge et 2 essais sur blé dans la zone Sud de l'Europe).

Dans ces conditions, et pour l'ensemble des essais disponibles (soit au total 9 essais Nord et 4 essais Sud), les niveaux de résidus mesurés dans les grains et la paille sont toujours inférieurs à la limite de quantification des méthodes d'analyse utilisées, de 0,05 mg/kg au maximum.

Compte tenu de l'usage en traitement des semences et de la situation de non résidu (inférieur à la LQ) résultante observée dans la paille et le grain, les lignes directrices européennes "Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements" autorisent le rassemblement des essais disponibles sur blé et orge. Par ailleurs, les résultats obtenus permettent une extrapolation à la culture d'avoine. En conséquence, les BPA revendiquées permettront de respecter la LMR en vigueur de 2 mg/kg sur orge et avoine.

**Délais d'emploi avant récolte**

La fixation d'un délai avant récolte n'est pas nécessaire compte tenu de l'usage en traitement des semences.

**Essais résidus dans les denrées d'origine animale**

Le niveau de substance active ingéré par les animaux d'élevage a été estimé au niveau européen par un calcul d'apport journalier maximal théorique sur la base des données disponibles relatives aux résidus. L'usage revendiqué pour le traitement de semences dans le cadre de ce dossier ne modifie pas les conclusions établies dans le cadre de l'approbation du fluopyram, du prothioconazole et du tébuconazole. Par conséquent, ces usages n'engendreront pas de dépassement des LMR définies dans les denrées d'origine animale.

**Essais résidus dans les cultures suivantes ou de remplacement**

Les études de rotations culturales réalisées dans le cadre de l'approbation du fluopyram, du prothioconazole et du tébuconazole sont suffisantes pour conclure que l'utilisation de la préparation RAXIL STAR sur les usages revendiqués n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes ou de remplacement.

**Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques**

En raison du faible niveau de résidus dans les denrées susceptibles d'être consommées par l'homme suite à l'usage revendiqué pour le traitement des semences, aucune étude portant sur les effets des transformations industrielles et des préparations domestiques sur la nature et le niveau des résidus de fluopyram, de prothioconazole et de tébuconazole n'est requise.

## Evaluation du risque pour le consommateur

### Définition du résidu

- **Fluopyram**

Des études de métabolisme du fluopyram dans les plantes en traitement foliaire (raisin, pomme de terre, haricot) et en micro-irrigation (poivron), ainsi que chez l'animal (chèvre allaitante et poule pondeuse), ont été réalisées pour l'approbation du fluopyram.

D'après ces études, le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur est défini dans les plantes comme la somme du fluopyram et du fluopyram-benzamide (M25) exprimé en fluopyram et, dans les produits d'origine animale, comme la somme du fluopyram, du fluopyram-benzamide (M25) et du fluopyram-E/Z-olefine (M02, M03) exprimé en fluopyram.

Dans de nombreux essais résidus, les différents métabolites entrant dans ces définitions ont été mesurés. Pour les végétaux, un facteur de conversion (FC) "général" peut être défini entre la définition du résidu pour le contrôle et celle pour l'évaluation du risque de 1,1, excepté pour le colza, les haricots et les poireaux (FC de 1,2), et les pois (FC de 1,5). En ce qui concerne les animaux, des facteurs de conversion chez les ruminants ont pu être définis à partir des études d'alimentation. Ils sont de 1,5 pour les graisses, de 1,1 pour le lait, le foie et le rein. Considérant le faible niveau du métabolite fluopyram-olefine retrouvé dans les différents tissus des volailles (principalement inférieur à la LQ), il a été conclu que des facteurs de conversion ne sont pas nécessaires pour ce groupe d'animaux.

- **Prothioconazole**

Des études de métabolisme dans les céréales, les arachides, ainsi que chez l'animal, des études de procédés de transformation des produits végétaux et des études de résidus dans les cultures suivantes (céréales) ont été réalisées pour l'approbation du prothioconazole.

D'après ces études, le résidu pour l'évaluation du risque est défini dans les plantes et dans les produits d'origine animale, comme la somme du desthio-prothioconazole et de tous les métabolites contenant la partie 2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophényl)-2-hydroxypropyl-2H-1,2,4-triazole, exprimés en desthio-prothioconazole<sup>17</sup>.

- **Tébuconazole**

Des études de métabolisme du tébuconazole dans les plantes en traitement foliaire (blé, raisin et arachide), ainsi que chez l'animal (chèvre allaitante et poule pondeuse), et des études de caractérisation des résidus dans les cultures suivantes et de remplacement, ont été réalisées pour l'approbation du tébuconazole.

D'après ces études, le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur est défini dans les plantes comme le tébuconazole et, dans les produits d'origine animale, comme la somme du tébuconazole, de l'hydroxy-tébuconazole et de leurs conjugués exprimés en tébuconazole.

### Exposition du consommateur

Le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été estimé en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA.

Au regard des données disponibles relatives aux résidus et celles liées aux usages revendiqués, les risques chroniques et aigus pour le consommateur sont considérés comme acceptables.

<sup>17</sup> Certains métabolites (en particulier le 1,2,4-triazole, le triazole alanine et le triazole acide acétique) n'ont pas été retenus dans la définition du résidu lors de l'évaluation européenne du prothioconazole et du tébuconazole. Du fait qu'ils sont communs à plusieurs substances actives du groupe des triazoles, ils font actuellement l'objet de réflexions au niveau européen et mondial qui pourraient conduire à l'avenir à une modification de la définition du résidu.

**CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT**  
Conformément aux exigences du règlement (CE) n°1107/2009, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent les substances actives et leurs produits de dégradation. Les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire des substances actives. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées comme données d'entrée des modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR pour les usages considérés.

### Devenir et comportement dans le sol

#### Voies de dégradation dans le sol

- **Fluopyram**

En conditions contrôlées aérobies, le principal processus de dissipation du fluopyram est sa minéralisation (jusqu'à 24 % de la RA<sup>18</sup> après 120 jours d'incubation). Les résidus non-extractibles atteignent un maximum de 15,1 % de la RA après 120 jours. Aucun métabolite majeur (> 10 % de la RA) n'a été détecté. Parmi les métabolites mineurs formés, le métabolite AE C656948-7-hydroxy<sup>19</sup> atteint un maximum de 4,2 % de la RA après 62 jours. Conformément au document guide européen Sanco/221/2000<sup>20</sup> et à l'évaluation européenne, ce métabolite n'ayant pas atteint son maximum de formation dans l'un des sols en fin d'étude est inclus dans l'évaluation des risques pour les eaux souterraines.

En conditions anaérobies, le fluopyram est stable. Aucun nouveau métabolite majeur n'a été identifié.

Le fluopyram n'est pas dégradé par photodégradation. De plus, compte tenu du type de formulation de la préparation RAXIL STAR, cette voie de dégradation n'est pas pertinente.

- **Prothioconazole**

En conditions contrôlées aérobies, le prothioconazole est rapidement dégradé en deux métabolites majeurs : le prothioconazole-S-méthyl (maximum 14,6 % de la RA après 7 jours) et le desthio-prothioconazole (maximum 49,4 % de la RA après 7 jours au laboratoire, 57,1 % de la RA au champ). Plusieurs métabolites mineurs sont formés, dont le 1,2,4-triazole (< 2 % de la RA). La formation de résidus non-extractibles atteint 35,6 à 48,3 % de la RA après 120 jours. La minéralisation est faible (0,3-10,7 % de la RA après 120 jours).

Aucune étude de dégradation en conditions anaérobies n'est disponible pour le prothioconazole. En accord avec les conclusions de l'évaluation européenne, de telles conditions ne sont pas jugées comme représentatives pour les usages revendiqués.

La photodégradation n'est pas une voie de dégradation majeure du prothioconazole dans le sol. De plus, compte tenu du type de formulation de la préparation RAXIL STAR, cette voie de dégradation n'est pas considérée comme pertinente.

- **Tébuconazole**

En conditions contrôlées aérobies, le tébuconazole se dégrade lentement. La minéralisation représente 0,4 % de la RA après 112 jours d'incubation pour le marquage <sup>14</sup>C-phényl et 0,1 % de la RA après 58 jours pour le marquage <sup>14</sup>C-triazole. Les résidus non-extractibles atteignent un maximum de 16,2 % de la RA après 112 jours pour le marquage <sup>14</sup>C-phényl et 14,5 % de la RA après 58 jours pour le marquage <sup>14</sup>C-triazole. Aucun métabolite majeur n'a été observé. Cependant, 7 métabolites mineurs ont été identifiés dans le sol. Le métabolite 1,2,4-triazole a été détecté à une concentration maximale de 9 % de la RA. Le métabolite 1,2,4-triazole étant classé Xn, Repr. Cat.3 R63 R22 R36 au sens du règlement (CE) n°1272/2008, une évaluation est requise.

<sup>18</sup> RA : radioactivité appliquée.

<sup>19</sup> AE C656948-7-hydroxy : N-(2-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyéthyl)-2-(trifluorométhyl) benzamide.

<sup>20</sup> Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council directive 91/414/EEC. Sanco/221/2000-rev4, 25 February 2003.

En conditions anaérobies, le tébuconazole est stable. Les résidus non-extractibles atteignent 19,5 % de la RA après 30 jours et la minéralisation représente 0,1 % de la RA à la fin de l'étude (60 jours). Aucun nouveau métabolite majeur n'a été identifié.

Au cours des études de photodégradation, le tébuconazole se dégrade très lentement. Après 35 jours d'exposition à la lumière, 86 % de la RA sont sous forme de composé parent, tandis que 97 % de la RA correspondant à la substance active sont retrouvés dans l'échantillon témoin à l'obscurité. Deux nouveaux métabolites sont détectés mais aucun ne dépassent 5 % de la RA. De plus, compte tenu du type de formulation de la préparation RAXIL STAR, cette voie de dégradation n'est pas considérée comme pertinente.

#### **Vitesses de dissipation et concentrations prévisibles dans le sol (PECsol)**

Les valeurs de PEC<sub>sol</sub> ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)<sup>21</sup> et en considérant notamment les paramètres suivants issus de l'évaluation européenne :

- pour le fluopyram : DT<sub>50</sub><sup>22</sup> = 347 jours (valeur pire cas au champ pour les sites européens, cinétique DFOP<sup>23</sup>,  $k_1=0,0341 \text{ j}^{-1}$ ,  $k_2=0,0014 \text{ j}^{-1}$ ,  $g=0,1804$ ),
- pour le prothioconazole : DT<sub>50</sub> = 2,8 jours (valeur maximale au champ, cinétique SFO<sup>24</sup>),
- pour le prothioconazole-S-méthyl: pourcentage maximal observé dans le sol : 14,6 % de la RA,
- pour le desthio-prothioconazole : pourcentage maximal observé dans le sol : 57,1 % de la RA,
- pour le tébuconazole : DT<sub>50</sub> = 91,6 jours (valeur maximale au champ, cinétique SFO),
- pour le 1,2,4-triazole : pourcentage maximal observé = 9 % de la RA.

Les valeurs de PEC<sub>sol</sub> maximales et pondérées sur 21 jours (TWA<sub>21 jours</sub>)<sup>25</sup> requises pour l'évaluation des risques pour les organismes terrestres sont présentées dans le tableau suivant :

Substances	PECsol maximale (mg/kg <sub>sol</sub> )	TWA <sub>21jours</sub> (mg/kg <sub>sol</sub> )
Fluopyram	0,003	0,003
Prothioconazole	0,013	0,003
Prothioconazole-S-méthyl	0,002	-
Desthio-prothioconazole	0,007	-
Tébuconazole	0,010	0,009
1,2,4-triazole	< 0,001	-

#### **Persistence et accumulation**

##### ● **Fluopyram**

Le fluopyram est considéré comme persistant au sens du règlement (UE) n°546/2011. La valeur de plateau d'accumulation calculée est de 0,006 mg/kg<sub>sol</sub> après 11 années d'applications consécutives.

##### ● **Prothioconazole**

Le prothioconazole et ses métabolites prothioconazole-S-méthyl et desthio-prothioconazole ne sont pas considérés comme persistants au sens du règlement (UE) n°546/2011.

<sup>21</sup> FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

<sup>22</sup> DT<sub>50</sub>: durée nécessaire à la dégradation de 50% de la quantité initiale de substance.

<sup>23</sup> DFOP : Double First-Order in Parallel.

<sup>24</sup> SFO : déterminée selon une cinétique de 1er ordre simple (Simple First Order).

<sup>25</sup> Concentration moyenne pondérée sur 21 jours.

- **Tébuconazole**

Le tébuconazole n'est pas considéré comme persistant au sens du règlement (UE) n°546/2011.

Le métabolite 1,2,4-triazole est considéré comme persistant au sens du règlement (UE) n°546/2011 ( $DT_{90} > 365$  jours). Par conséquent, la valeur de plateau d'accumulation calculée est de 0,0012 mg/kg<sub>sol</sub> après 5 années d'applications consécutives. Cette valeur est considérée comme conservatrice compte tenu de la mobilité de ce composé.

### Transfert vers les eaux souterraines

#### Adsorption et mobilité

- **Fluopyram**

Selon la classification de McCall<sup>26</sup>, le fluopyram et son métabolite AE C656948-7-hydroxy sont considérés respectivement comme moyennement et fortement mobile.

- **Prothioconazole**

Selon la classification de McCall, le prothioconazole et le métabolite desthio-prothioconazole sont considérés comme faiblement mobiles. Le métabolite prothioconazole-S-méthyl est très faiblement mobile.

- **Tébuconazole**

Selon la classification de McCall, le tébuconazole et son métabolite 1,2,4-triazole sont considérés respectivement comme faiblement et fortement mobile.

#### Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

Les risques de transfert du fluopyram, du prothioconazole, du tébuconazole et de leurs métabolites vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide des modèles FOCUS PEARL 4.4.4, FOCUS PELMO 3.3.2 et FOCUS PELMO 4.4.3, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)<sup>27</sup>.

- **Fluopyram**

Les paramètres d'entrée suivants issus de l'évaluation européenne sont recommandés :

- pour le fluopyram
  - $DT_{50} = 123,1$  jours (médiane des valeurs obtenues au champ, normalisées à 20°C, et pF2, cinétique de type SFO, n = 9),
  - $K_{foc}^{28} = 278,9$  mL/g<sub>OC</sub> (moyenne arithmétique, n=5),
  - $1/n^{29} = 0,827$  (moyenne arithmétique, n=5) ;
- pour le métabolite AE C656948-7-hydroxy
  - $DT_{50} = 8,1$  jours (moyenne géométrique des valeurs obtenues au laboratoire à 20°C et pF2, cinétique de type SFO, n = 5),
  - $K_{foc} = 103,2$  mL/g<sub>OC</sub> (moyenne arithmétique, n=4),
  - $1/n = 0,9292$  (moyenne arithmétique, n=4),
  - $ffm^{30} = 0,83$  à partir du fluopyram (moyenne arithmétique, n=5).

Dans le cas des usages revendiqués (traitement de semences), les PECeso calculées pour le fluopyram (< 0,001 µg/L) et son métabolite AE C656948-7-hydroxy (< 0,001 µg/L) sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens.

- **Prothioconazole**

Les paramètres d'entrée suivants issus de l'évaluation européenne ont été utilisés :

- pour le prothioconazole :

<sup>26</sup> McCall P.J., Laskowski D.A., Swann R.L., Dishburger H.J. (1981), Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis, In: Test protocols for environmental fate and movement of toxicants, Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Arlington, Va., USA.

<sup>27</sup> FOCUS (2000) FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances, Report of the FOCUS groundwater scenarios workgroup, EC document reference Sanco/321/2000-rev2, 202pp.

<sup>28</sup>  $K_{foc}$ : coefficient d'adsorption dans l'équation de Freundlich normalisé par la quantité de carbone organique du sol.

<sup>29</sup>  $1/n$ : exposant dans l'équation de Freundlich.

<sup>30</sup>  $ffm$  = fraction de formation cinétique.



- $DT_{50} = 0,9$  jour (moyenne géométrique des valeurs obtenues au champ, renormalisées à 20°C ( $Q_{10}$  de 2,58) dans une nouvelle étude, cinétique de type SFO,  $n = 8$ ),
- $K_{oc}^{31} = 1765$  mL/g<sub>OC</sub> (valeur déterminée à partir d'une étude sur colonne,  $n=1$ ),
- $1/n = 0,9$  (valeur par défaut) ;
- pour le prothioconazole-S-méthyl :
  - $DT_{50} = 15,7$  jours (moyenne géométrique des valeurs obtenues au laboratoire à 20°C, cinétique de type SFO,  $n = 4$ ),
  - $K_{foc} = 2556$  mL/g<sub>OC</sub> (moyenne arithmétique,  $n=4$ ),
  - $1/n = 0,88$  (moyenne arithmétique,  $n=4$ ),
  - $ffm = 0,08$  à partir du prothioconazole ;
- pour le desthio-prothioconazole :
  - $DT_{50} = 23,7$  jours (moyenne géométrique des valeurs obtenues au champ, normalisées à 20°C ( $Q_{10}$  de 2,58) dans une nouvelle étude, cinétique de type SFO,  $n=8$ ),
  - $K_{foc} = 575$  mL/g<sub>OC</sub> (moyenne arithmétique,  $n=4$ ),
  - $1/n = 0,81$  (moyenne arithmétique,  $n=4$ ),
  - $ffm = 0,6$  à partir du prothioconazole.

Dans le cas des usages revendiqués (traitement de semences), les PEC<sub>eso</sub> calculées pour le prothioconazole (< 0,001 µg/L) et ses métabolites prothioconazole-S-méthyl (< 0,001 µg/L) et desthio-prothioconazole (< 0,001 µg/L) sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens.

#### ● **Tébuconazole**

Les paramètres d'entrée suivants issus de l'évaluation européenne ont été utilisés :

- pour le tébuconazole :
  - $DT_{50} = 39,3$  jours (valeur médiane des données au champ normalisées à 20°C et pF2, cinétique SFO),
  - $K_{foc} = 769$  mL/g<sub>OC</sub> (valeur moyenne,  $n=9$ ),
  - $1/n = 0,845$  (valeur moyenne,  $n=9$ ).
- pour le métabolite 1,2,4-triazole :
  - $DT_{50,phase\ rapide} = 1,7$  jour (moyenne géométrique de la phase rapide des données champ normalisées à 20°C et pF2,  $n=3$ , cinétique DFOP),
  - $DT_{50,phase\ lente} = 60,5$  jours (moyenne géométrique de la phase lente des données champ normalisées à 20°C et pF2,  $n=3$ ),
  - paramètre  $g = 0,489$  (valeur moyenne des données champs),
  - $K_{foc} = 89$  mL/g<sub>OC</sub> (valeur moyenne,  $n=4$ ),
  - $1/n = 0,916$  (valeur moyenne,  $n=4$ ).

Dans le cas des usages revendiqués (traitement de semences), les PEC<sub>eso</sub> calculées pour le tébuconazole (< 0,001 µg/L) et son métabolite 1,2,4-triazole (< 0,001-0,004 µg/L) sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens.

En conclusion, les risques de contamination des eaux souterraines, liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, sont considérés comme acceptables pour l'ensemble des usages revendiqués.

#### **Devenir et comportement dans les eaux de surface**

##### ***Voies de dégradation dans l'eau et/ou les systèmes eau-sédiment***

#### ● **Fluopyram**

Le fluopyram est stable à l'hydrolyse aux différents pH testés.

Il a été conclu lors de l'évaluation européenne que la photolyse n'est pas une voie majeure de transformation du fluopyram dans les systèmes aquatiques naturels.

En l'absence d'étude, le fluopyram est considéré comme non facilement biodégradable.

<sup>31</sup> Koc : Coefficient de partition d'un soluté entre la phase liquide et la phase solide du sol par unité de masse de carbone organique.

En systèmes eau-sédiment, le fluopyram est dissipé de la phase aqueuse par adsorption sur le sédiment (maximum 69,9 % de la RA après 120 jours). Aucune dégradation significative du fluopyram n'est observée dans le système total, le fluopyram représentant encore 87 à 89 % de la RA après 120 jours. Aucun métabolite majeur n'est formé. Les résidus non-extractibles et la minéralisation atteignent un maximum de 8,4 et 1,8 % de la RA après 120 et 90 jours, respectivement.

- **Prothioconazole**

Le prothioconazole est stable à l'hydrolyse dans les conditions de température et de pH pertinentes du point de vue environnemental.

La photolyse peut être une voie significative de dégradation du prothioconazole. Elle conduit à la formation de 3 métabolites majeurs, les 2 premiers étant également observés en systèmes eau-sédiment : le desthio-prothioconazole (maximum 55,7 % de la RA après 11 jours), le 1,2,4-triazole (maximum 11,9 % de la RA après 18 jours) et le prothioconazole-thiazocine (maximum 14,0 % de la RA après 5 jours). Il a été conclu lors de l'évaluation européenne que le métabolite prothioconazole-thiazocine n'est pas attendu comme majeur dans les systèmes aquatiques naturels. Il n'est donc pas inclus dans l'évaluation des risques.

En l'absence d'étude, le prothioconazole est considéré comme non facilement biodégradable.

Dans les systèmes eau-sédiment, le prothioconazole est rapidement dissipé de la phase aqueuse par adsorption sur le sédiment (maximum 18,3-23,4 % de la RA après 1 jour). Il est également dégradé en plusieurs métabolites, deux d'entre eux sont majeurs : le desthio-prothioconazole (32,3 % de la RA dans la phase aqueuse après 7 jours ; 26,9 % de la RA dans le sédiment après 14 jours) et le 1,2,4-triazole (37,2 % de la RA dans la phase aqueuse après 121 jours ; mineur dans le sédiment). La formation de résidus non-extractibles et la minéralisation atteignent 18,9 à 52,5 % de la RA et 1,9 à 29 % de la RA après 121 jours, respectivement.

- **Tébuconazole**

Le tébuconazole est apparu stable à l'hydrolyse aux différents pH testés (5, 7 et 9).

Le tébuconazole se dégrade par photolyse. Sa dégradation conduit à la formation de trois métabolites majeurs : M25<sup>32</sup> (40,2 % de la RA), M17<sup>33</sup> (21 % de la RA) et M26 (1,2,4-triazole: 14 % de la RA).

Le tébuconazole se dissipe majoritairement de la phase aqueuse des systèmes eau-sédiment par adsorption sur les sédiments (maximum 74,4 % de la RA après 28 jours). Dans le système total, le principal processus de dissipation est la minéralisation qui atteint 20 % de la RA après 365 jours d'incubation. Aucun métabolite n'a été identifié comme majeur.

En conditions expérimentales naturelles (mare traitée), la dissipation du tébuconazole s'est révélée plus rapide que celle observée en conditions de laboratoire. Une dégradation par photolyse indirecte ne peut être exclue.

En l'absence d'étude, le tébuconazole est considéré comme non facilement biodégradable.

**Vitesses de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface et les sédiments (PECesu et PECsed)**

Compte tenu du type de formulation de la préparation RAXIL STAR (traitement de semences), la dérive de pulvérisation n'est pas une voie de contamination jugée pertinente.

<sup>32</sup> M25 : acide 4-hydroxy-5,5-diméthyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)hexanoïque.

<sup>33</sup> M17 : 5-tert-butyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)dihydrofuran-2(3H)-one.

- **Fluopyram**

Les valeurs de PECesu pour le drainage et le ruissellement pour le fluopyram ont été calculées à l'aide du modèle FOCUS Steps 1-2<sup>34</sup> (Steps 1 et 2 ; pire cas) selon les recommandations du groupe FOCUS (2011)<sup>35</sup>.

Les paramètres d'entrée suivants ont été utilisés pour le fluopyram : DT<sub>50</sub> eau, sédiment et système total = 1000 jours (valeur conservatrice).

Compte tenu de l'absence de dégradation du fluopyram dans les systèmes eau-sédiment et de sa forte adsorption sur le sédiment, une PECsed accumulation a été calculée. Cependant, celle-ci s'avère couverte par l'évaluation non affinée (Step 1) pour le sédiment.

Les valeurs de PECesu maximales requises pour l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques sont présentées dans le tableau suivant.

**PECesu et PECsed maximales calculées pour le fluopyram**

Substance	Modèle	PECesu (µg/L)	PECsed (µg/kg)
Fluopyram	Step 1	0,63	1,69

- **Prothioconazole**

Les valeurs de PECesu pour le drainage et le ruissellement pour le prothioconazole et le desthio-prothioconazole ont été calculées à l'aide du modèle FOCUS Steps 1-2 (Steps 1 et 2 ; pire cas) selon les recommandations du groupe FOCUS (2011). Pour affiner les valeurs d'exposition du desthio-prothioconazole, des simulations ont également été réalisées avec le modèle FOCUS Swash<sup>36</sup> (Step 3). Seules les valeurs d'exposition affinées sont présentées.

Les paramètres d'entrée suivants sont recommandés :

- pour le prothioconazole : DT<sub>50</sub> eau, sédiment et système total = 69,9 jours (moyenne géométrique des valeurs dans le système total, recalculées dans une nouvelle étude, cinétique SFO, n=2),
- pour le métabolite desthio-prothioconazole : DT<sub>50</sub> eau = 1000 jours (valeur conservatrice), DT<sub>50</sub> sédiment = 62,5 jours (moyenne géométrique des valeurs dans le système total, recalculées dans une nouvelle étude, cinétique SFO, n=2), pourcentage maximum observé dans le système total = 54,6 % de la RA.

Les valeurs de PECesu maximales requises pour l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques sont présentées dans le tableau suivant.

**PECesu pour le prothioconazole et son métabolite desthio-prothioconazole**

Substances	Modèle	PECesu (µg/L)
Prothioconazole	FOCUS Step 2	0,32
Desthio-prothioconazole	FOCUS Step 3	< 0,001

- **Tébuconazole**

Les valeurs de PECesu pour le drainage et le ruissellement pour le tébuconazole ont été calculées à l'aide du modèle FOCUS Steps 1-2 (Steps 1 et 2 ; pire cas) selon les recommandations du groupe FOCUS (2011).

Les paramètres d'entrée suivants issus de l'évaluation européenne ont été utilisés pour le tébuconazole: DT<sub>50</sub> système total = 365 jours (moyenne géométrique des valeurs dans le système total, cinétique SFO, n=3).

<sup>34</sup> Surface water tool for exposure predictions – Version 1.1.

<sup>35</sup> FOCUS (2011). "FOCUS Surface Water Scenarios in the EU Evaluation Process under 91/414/EEC". Report of the FOCUS Working Group on Surface Water Scenarios, EC Document Reference SANCO/4802/2001-rev.2. 245 pp.; 2001; updated version 2011.

<sup>36</sup> Surface water scenarios help – Version 3.1.

La valeur de PECesu maximale requise pour l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques est présentée dans le tableau suivant.

#### PECesu maximales calculées pour le tébuconazole

Substance	Modèle	PECesu (µg/L)
Tébuconazole	FOCUS Step 2	0,58

#### Comportement dans l'air

- **Fluopyram**

Compte tenu de sa pression de vapeur ( $1,2 \times 10^{-6}$  Pa à 20°C), le fluopyram présente un potentiel de volatilisation négligeable, selon les critères définis par le document guide européen FOCUS AIR, 2008<sup>37</sup>. La DT<sub>50</sub> du fluopyram dans l'air calculée selon la méthode d'Atkinson est < 1 jour (20,78 heures). Le potentiel de transport atmosphérique sur de longues distances est donc considéré comme négligeable (FOCUS AIR, 2008).

- **Prothioconazole**

Compte tenu de sa pression de vapeur ( $4 \times 10^{-7}$  Pa à 20°C), le prothioconazole présente un potentiel de volatilisation négligeable selon les critères définis par le document guide européen FOCUS AIR (2008). La DT<sub>50</sub> du prothioconazole dans l'air calculée selon la méthode d'Atkinson est de 1,6 heure. Le potentiel de transport atmosphérique sur de longues distances est donc considéré comme négligeable (FOCUS AIR, 2008).

- **Tébuconazole**

La DT<sub>50</sub> du tébuconazole dans l'air calculée selon la méthode d'Atkinson est estimée à 2,6 jours, indiquant un potentiel de transport sur de longues distances, selon les critères définis par le document guide européen FOCUS AIR (2008). Toutefois, compte tenu de sa pression de vapeur ( $1,3 \times 10^{-6}$  Pa à 20 °C), le tébuconazole présente un potentiel de volatilisation négligeable (FOCUS AIR, 2008). Par conséquent, le potentiel de transfert de tébuconazole dans l'atmosphère est faible. Par ailleurs, le tébuconazole ne fait pas partie des substances les plus fréquemment détectées dans le rapport de l'ORP (Anses 2010<sup>38</sup>). Pour la période de 2001 à 2006, les valeurs hebdomadaires maximales sont comprises entre 0,06 et 1,40 ng/m<sup>3</sup> et les valeurs maximales journalières sont comprises entre 0,02 et 4,77 ng/m<sup>3</sup>.

#### CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Aucun effet direct sur la perturbation endocrinienne n'a été mis en évidence chez les mammifères. Il a été convenu que les effets indirects observés sur le système endocrinien n'étaient pas préoccupants pour les mammifères sauvages, car ils ont été observés à des doses plus élevées que les expositions estimées relatives aux usages revendiqués.

Néanmoins, les effets perturbateurs endocriniens potentiels chez les oiseaux et les poissons ont été discutés lors du PRAPeR 94. Il a été conclu que l'évaluation relative aux effets de perturbation endocrinienne sur les oiseaux et les poissons devait être complétée. Ainsi, des informations complémentaires concernant les éventuelles propriétés de perturbateur endocrinien du fluopyram, devront être soumises conformément aux exigences des futures réglementations européennes en cours de finalisation.

#### Effets sur les oiseaux

##### **Risques aigus et à long-terme pour des oiseaux**

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les oiseaux a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Risk Assessment for Birds and Mammals (EFSA, 2009), sur la base des données de toxicité des substances actives issues des dossiers européens :

<sup>37</sup> FOCUS AIR (2008). Pesticides in Air : considerations for exposure assessment. Report of the FOCUS working group on pesticides in air, EC document reference SANCO/10553/2006 rev 2 June 2008.

<sup>38</sup> Anses (2010): Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides. Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP). Rapport scientifique. Octobre 2010.

- **Fluopyram**
  - pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
  - pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet (NOEL) de 4,5 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).
- **Prothioconazole**
  - pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
  - pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 78 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le canard colvert).
- **Desthio-prothioconazole (métabolite du prothioconazole)**
  - pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
  - pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 14,8 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).
- **Tébuconazole**
  - pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> égale à 1988 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
  - pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 5,8 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

Les rapports toxicité/exposition (TER<sup>39</sup>) ont été calculés, pour les substances actives et le métabolite desthio-prothioconazole, conformément au règlement (CE) n°1107/2009, et comparés aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

	Oiseaux	Aliment	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
<b>Fluopyram</b>					
Exposition aiguë	Granivores	Semences	> 666	-	10
	Omnivores	Plantules	> 2000	-	
Exposition à long-terme	Granivores	Semences	= 1,5	-	5
	Pinson des arbres	Semences	-	= 14,7	
	Bruant jaune	Semences	-	= 6,4	
	Alouette des champs	Semences	-	= 11,4	
	Omnivores	Plantules	= 4,5	= 7,2	
<b>Prothioconazole</b>					
Exposition aiguë	Granivores	Semences	> 133	-	10
	Omnivores	Plantules	> 400	-	
Exposition à long-terme	Granivores	Semences	= 5,2	-	5
	Omnivores	Plantules	= 15	-	
<b>Desthio-prothioconazole</b>					
Exposition aiguë	Granivores	Semences	> 597	-	10
	Omnivores	Plantules	> 1793	-	
Exposition à long-terme	Granivores	Semences	= 5,9	-	5
	Omnivores	Plantules	= 17	-	

<sup>39</sup> Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL<sub>50</sub>, CL<sub>50</sub>, dose sans effet, dose la plus faible présentant un effet) et l'exposition estimée, exprimées dans la même unité. Ce rapport est comparé à un seuil défini dans le règlement (UE) n°546/2011 en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

	Oiseaux	Aliment	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
<b>Tébuconazole</b>					
Exposition aiguë	Granivores	Semences	= 220	-	10
	Omnivores	Plantules	= 662	-	
Exposition à long-terme	Granivores	Semences	= 0,64	-	5
	Pinson des arbres	Semences	-	= 12,3	
	Bruant jaune	Semences	-	= 5,37	
	Alouette des champs	Semences	-	= 9,53	
	Omnivores	Plantules	= 1,9	= 7,7	

- **Oiseaux consommant des semences traitées**

En première approche, les risques aigus sont considérés comme acceptables pour l'ensemble des substances actives et le métabolite desthio-prothioconazole.

Une évaluation affinée a été nécessaire pour les risques à long-terme pour le fluopyram et le tébuconazole. La modification de la NOEL<sup>40</sup> (utilisation de la NOAEL<sup>41</sup> de 7,2 mg/kg p.c./j) a été prise en compte pour le fluopyram. En accord avec les conclusions européennes, les effets observés sur le poids des jeunes à cette NOAEL sont jugés comme étant non biologiquement pertinents (8 % de réduction). De plus l'utilisation de données comportementales de l'alouette des champs (*Alauda arvensis*), du bruant jaune (*Emberiza citrinella*) et du pinson des arbres (*Fringilla coelops*) comme espèces focales, ont été prises en compte ainsi que des mesures de résidus dans les semences traitées. Ces données permettent de conclure à des risques à long-terme acceptables pour les oiseaux granivores pour le fluopyram et pour le tébuconazole suite à l'application de la préparation RAXIL STAR pour l'usage revendiqué.

- **Oiseaux consommant des plantules issues de semences traitées**

En première approche, les risques aigus sont considérés comme acceptables pour l'ensemble des substances actives et le métabolite desthio-prothioconazole. Une évaluation affinée des risques à long-terme a été nécessaire pour le fluopyram et le tébuconazole.

Pour le fluopyram, la modification de la NOEL (utilisation de la NOAEL de 7,2 mg/kg p.c./j) a été prise en compte. Des données sur des mesures de résidus du tébuconazole dans les plantes ont été prises en compte. Ces données permettent de conclure à des risques acceptables pour les oiseaux omnivores pour le fluopyram et pour le tébuconazole.

En conséquence, les risques pour les oiseaux liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, sont considérés comme acceptables.

#### **Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation**

Le fluopyram, le tébuconazole, le prothioconazole, le desthio-prothioconazole et le prothioconazole-S-méthyl ayant un potentiel de bioaccumulation ( $\log \text{Pow}^{42}$  supérieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire ont été évalués et sont considérés comme acceptables (TER minimum de l'ensemble des composés = 160 et 1521, pour les oiseaux vermivores et piscivores, respectivement).

#### **Risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson**

Compte tenu des propriétés des substances actives et conformément au document guide européen (EFSA, 2009), l'évaluation des risques liés à l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation n'est pas nécessaire.

<sup>40</sup> NOEL : No observed effect level (dose sans effet).

<sup>41</sup> NOAEL : No observed adverse effect level (dose sans effet néfaste).

<sup>42</sup> Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

**Effets sur les mammifères****Risques aigus et à long-terme pour des mammifères herbivores et insectivores**

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les mammifères a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Risk Assessment for Birds and Mammals (EFSA, 2009), sur la base des données de toxicité des substances actives issues des dossiers européens :

- **Fluopyram**

- pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 14,5 mg/kg p.c./j<sup>43</sup> (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

- **Prothioconazole**

- pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> supérieure à 6200 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet néfaste sur la reproduction de 95,6 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

- **Desthio-prothioconazole**

- pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> égale à 2235 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez la souris) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet néfaste sur la reproduction de 10 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

- **Tébuconazole**

- pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> égale à 1700 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 10 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

- **RAXIL STAR**

- pour une exposition aiguë, sur la DL<sub>50</sub> supérieure à 5000 mg préparation/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat).

Les TER ont été calculés, pour les substances actives et le métabolite desthio-prothioconazole, conformément au règlement (CE) n°1107/2009, et comparés aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

	Mammifères	Aliment	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
<b>Fluopyram</b>					
Exposition aiguë	Omnivores	Semences	> 833	-	10
	Omnivores	Plantules	> 4166	-	
Exposition à long-terme	Omnivores	Semences	= 6,04	-	5
	Omnivores	Plantules	= 30	-	
<b>Prothioconazole</b>					
Exposition aiguë	Omnivores	Semences	> 516	-	10
	Omnivores	Plantules	> 2583	-	
Exposition à long-terme	Omnivores	Semences	= 7,96	-	5
	Omnivores	Plantules	= 39	-	
<b>Desthio-Prothioconazole</b>					
Exposition aiguë	Omnivores	Semences	= 835	-	10
	Omnivores	Plantules	= 4216	-	
Exposition à long-terme	Omnivores	Semences	= 4,99	-	5
	Omnivores	Plantules	= 25	-	

<sup>43</sup> A cette dose, aucun effet sur le système endocrinien n'a été observé, en accord avec les conclusions européennes.

	Mammifères	Aliment	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
<b>Tébuconazole</b>					
Exposition aiguë	Omnivores	Semences	= 236	-	10
	Omnivores	Plantules	= 1214	-	
Exposition à long-terme	Omnivores	Semences	= 1,39	= 6,3	5
	Omnivores	Plantules	= 7	-	

- **Mammifères consommant des semences traitées**

En première approche, les risques aigus et à long-terme sont considérés comme acceptables pour les substances actives et le métabolite desthio-prothioconazole à l'exception des risques à long-terme liés au tébuconazole pour les mammifères consommant des semences traitées.

Une évaluation affinée des risques à long-terme a été nécessaire pour le tébuconazole. En considérant des mesures de dissipation des résidus sur les semences traitées, les risques à long-terme sont acceptables au regard du tébuconazole.

La valeur de TER long-terme du desthio-prothioconazole est proche de la valeur seuil sans aucun paramètre affiné ; les risques à long-terme sont considérés acceptables au regard du desthio-prothioconazole.

- **Mammifères consommant des plantules issues de semences traitées**

En première approche, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour les substances actives et le métabolite desthio-prothioconazole.

En conséquence, les risques pour les mammifères liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, sont considérés comme acceptables.

#### **Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation**

Le fluopyram, le tébuconazole, le prothioconazole, le desthio-prothioconazole et le prothioconazole-S-méthyl ayant un potentiel de bioaccumulation (log Pow supérieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire par consommation de vers de terre et de poissons ont été évalués et sont considérés comme acceptables (TER minimum de l'ensemble des composés : TER= 254 et 2937, pour les mammifères vermivores et piscivores).

#### **Risques aigus liés à la consommation de l'eau de boisson**

Compte tenu des propriétés des substances actives et conformément au document guide européen (EFSA, 2009), l'évaluation des risques liés à l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation n'est pas nécessaire.

#### **Effets sur les organismes aquatiques**

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données des dossiers européens des substances actives et du métabolite du prothioconazole.

La PNEC<sup>44</sup> du fluopyram est basée sur la CE<sub>50</sub><sup>45</sup> issue d'une étude des effets aigus sur l'invertébré aquatique *Americamysis bahia*, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 100 (PNEC fluopyram= 0,5 µg/L).

La PNEC du prothioconazole est basée sur le CE<sub>50</sub> issue d'une étude des effets aigus sur l'invertébré aquatique *Daphnia magna*, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 100 (PNEC prothioconazole = 13 µg/L).

La PNEC du desthio-prothioconazole est basée sur la NOEC<sup>46</sup> issue d'une étude des effets chroniques chez le poisson *Oncorhynchus mykiss* à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 10 (PNEC desthio-prothioconazole = 0,33 µg/L).

<sup>44</sup> PNEC : concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

<sup>45</sup> CE50 : concentration entraînant 50 % d'effets.

<sup>46</sup> NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).



La PNEC du tébuconazole est basée sur la NOEC issue d'une étude des effets chroniques chez le poisson *Pimephales promelas*, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 2, lequel est défini sur la base de la distribution des données décrivant la sensibilité des poissons lors des essais aigus et chroniques (PNEC tébuconazole = 1,3 µg/L).

Les rapports toxicité/exposition (TER) ont été calculés, pour les substances actives et le métabolite du prothioconazole conformément au règlement (CE) n°1107/2009, et comparés aux valeurs seuils proposées dans le règlement (CE) n°546/2011, de 100 pour le risque aigu pour les poissons et les invertébrés et de 10 pour le risque chronique pour les poissons, les invertébrés, les algues et les plantes aquatiques, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Les valeurs de TER pire cas ont été calculées sur la base des PEC déterminées à l'aide des outils FOCUSsw.

Substances	Valeurs de toxicité	PECesu FOCUS (µg/L)	TER	Seuil d'acceptabilité du risque
Fluopyram	CE <sub>50</sub> > 500 µg/L	0,63 (Step 1)	>793	100
Prothioconazole	CE <sub>50</sub> = 1300 µg/L	0,32 (Step 2)	4062	100
Desthio-prothioconazole	NOEC = 3,34 µg/L	< 0,001 (Step 3, tous scénarios)	3340	10
Tébuconazole	NOEC = 2,65 µg/L	0,58 (Step 2)	4,5	2*

\* un seuil d'acceptabilité du risque de 2 a été défini sur la base de la distribution des données décrivant la sensibilité des poissons lors des essais aigus et chroniques. (Afssa 16/04/2009)

Les rapports toxicité/exposition (TER) pire cas étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques pour les organismes aquatiques sont acceptables pour les usages revendiqués sans mesure de gestion.

#### Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002. L'évaluation des risques pour les abeilles est basée sur les données de toxicité aiguë par voie orale et par contact des substances actives. Aucune donnée de toxicité n'a été soumise avec la préparation.

Conformément au règlement (UE) n°545/2011<sup>47</sup>, les quotients de risque<sup>48</sup> (HQ<sub>O</sub> et HQ<sub>C</sub>), qui comparent les doses de produits appliquées à l'hectare aux valeurs de DL<sub>50</sub> mesurées lors d'essais de toxicité aiguë, sont définis pour des produits appliqués en pulvérisation et ne sont donc pas pertinents pour les produits utilisés en traitement de sol ou de semences<sup>49</sup> mais constituent tout de même une évaluation des risques pire cas (en considérant que le produit en traitement de semences serait totalement disponible pour les abeilles).

	DL <sub>50</sub> contact	HQ <sub>C</sub>	DL <sub>50</sub> orale	HQ <sub>O</sub>	Seuil
Fluopyram	> 100 µg sa/abeille	< 0,02	> 102,3 µg sa/abeille	< 0,02	50
Prothioconazole	> 200 µg sa/abeille	< 0,05	> 71 µg sa/abeille	< 0,14	50
Tébuconazole	> 200 µg sa/abeille	< 0,03	> 83,05 µg sa/abeille	< 0,07	50

Les valeurs de HQ par contact et par voie orale étant inférieures à la valeur seuil de 50 proposée dans le règlement (UE) n°546/2011, les risques pour les abeilles liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR sont considérés comme acceptables.

Les abeilles peuvent également être exposées aux éventuelles poussières dispersées au moment du semis. Du fait de la faible toxicité de ces substances actives vis-à-vis de l'abeille, une évaluation des risques spécifique n'est pas jugée nécessaire dans le cadre de ce dossier. Il est à noter que la quantité de poussières générées doit être conforme à l'arrêté relatif aux limitations

<sup>47</sup> Règlement (UE) n° 545/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques.

<sup>48</sup> HQ : Hazard quotient (quotient de risque).

<sup>49</sup> Document Sanco/10329/2002 rev 2 final chapitre 4.

d'émission de poussières issues de semences traitées (cf avis de l'Afssa saisine n° 2008-SA-0389).

#### **Effets sur les arthropodes non-cibles autres que les abeilles**

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles est basée sur des tests de laboratoire sur substrat inerte réalisés sur les espèces du sol *Aleochara bilineata* et *Poecilus cupreus* avec les préparations FLUOPYRAM 500 SC (LR<sub>50</sub><sup>50</sup> > 1008 g sa/ha), PROTHIOCONAZOLE EC250 (LR<sub>50</sub> > 400 g sa/ha) et TEBUCONAZOLE EW250 (LR<sub>50</sub> > 375 g sa/ha) des dossiers européens des substances actives, ainsi que sur un essai réalisé sur substrat naturel sur *Aleochara bilineata* avec la préparation RAXIL STAR (LR<sub>50</sub> > 100 mL préparation/ha).

D'après le document guide européen Escort 2 pour les usages en traitement de semences, l'évaluation des risques se base sur les effets observés chez les espèces du sol *Aleochara bilineata* et *Poecilus cupreus*. Les effets observés sont inférieurs à 50 % à une dose d'exposition de 0,1 L préparation/ha, utilisée avec la préparation RAXIL STAR. Les risques en champ pour les arthropodes non-cibles sont donc acceptables pour tous les usages revendiqués.

La préparation RAXIL STAR n'étant pas appliquée par pulvérisation, les risques en dehors du champ sont considérés comme négligeables.

En conséquence, les risques pour les arthropodes non-cibles autres que les abeilles liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, sont considérés comme acceptables.

#### **Effets sur les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol**

Les risques pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles sur les substances actives et la préparation RAXIL STAR (CL<sub>50</sub> > 1000 mg préparation/kg de sol sec ; NOEC = 9,35 mg préparation/kg de sol sec sur *Eisenia fetida* ; NOEC = 316 mg préparation/kg de sol sec sur *Hypoaspis aculeifer* ; NOEC = 1000 mg préparation/kg de sol sec sur *Folsomia candida*).

Les TER pour les substances actives et la préparation calculés en première approche étant supérieurs aux valeurs seuils (10 pour le risque aigu et 5 pour le risque à long-terme) proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, les risques aigus et à long-terme sont considérés comme acceptables pour les usages revendiqués (TER minimum de l'ensemble des composés : TER<sub>A</sub> > 3207, TER<sub>LT</sub> = 29,5).

#### **Effets sur les microorganismes non-cibles du sol**

Des essais de toxicité sur la respiration du sol et sur la minéralisation de l'azote de la préparation RAXIL STAR sont disponibles. Les résultats de ces essais ne montrent pas d'effet significatif sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol à des doses 5 fois supérieures à la dose revendiquée. Aucun effet néfaste sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol n'est donc attendu suite à l'application de la préparation RAXIL STAR pour l'ensemble des usages revendiqués.

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

Compte tenu de l'utilisation de la préparation RAXIL STAR sous forme de traitement de semences de céréales, les végétaux situés hors du champ traité ne sont pas exposés. Aucune évaluation du risque n'est donc requise.

#### **CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES**

##### **Mode d'action**

- **Fluopyram**

Le fluopyram appartient à la classe chimique des pyridyl-éthylamides (pyramides) dans la famille des SDHI (Succinate DeHydrogenase Inhibitor). Le fluopyram agit sur l'inhibition de la succinate déshydrogénase (enzyme appartenant au complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale du champignon) et empêche ainsi le transport et la formation

<sup>50</sup> LR<sub>50</sub> : Letal rate 50, exprimé en g/ha (dose appliquée entraînant 50 % de mortalité).

d'énergie cellulaire au sein de la chaîne de transport d'électrons, et du cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs). Le fluopyram agit sur la germination des spores, l'élongation du tube germinatif, la croissance du mycélium ainsi que sur la sporulation.

- **Prothioconazole**

Le prothioconazole fait partie de la famille des triazoline thiones et appartient au groupe I des IBS, désigné le plus souvent comme le groupe des DMI (Demethylation Inhibitors). Il inhibe la biosynthèse des stérols (IBS) en inhibant la C14-déméthylase. Le prothioconazole inhibe l'élongation du tube germinatif et la croissance des hyphes. L'effet du prothioconazole est donc essentiellement préventif et il présente une excellente systémie foliaire via le xylème de la feuille (translocation acropétale).

- **Tébuconazole**

Doté de propriétés systémiques, le tébuconazole agit principalement par inhibition de la biosynthèse des stérols de champignons, constituant essentiel de la membrane plasmique des champignons. Il accroît aussi l'activité enzymatique de la chitinase qui a des fonctions d'hydrolase anti-fongique. De part ses modes d'actions, il inhibe la croissance des tubes germinatifs du champignon qui ne peut plus pénétrer dans les tissus foliaires. Par ailleurs on observe une "encapsulation" des *haustoria* qui perdent leur fonction de nutrition du pathogène.

### Essais préliminaires

Un argumentaire pour justifier l'association, le ratio entre les différentes substances actives et la dose choisie a été soumis dans le cadre de ce dossier.

Le fluopyram est uniquement actif contre l'helminthosporiose. 7 essais, réalisés en Allemagne (3 essais), France (2 essais) et Royaume-Uni (2 essais) en 2006 et 2007, montrent un effet dose, avec une dose efficace minimale de 1 g de fluopyram/quintal de semences.

Le prothioconazole est une substance active ayant une action sur l'ensemble des pathogènes revendiqués. Une préparation à base de 100 g/L de prothioconazole est autorisée sur les mêmes usages en France à la dose de 0,1 L/quintal de semences, soit 10 g de prothioconazole/quintal de semences. Contre les fusarioses la dose de 5 g/quintal de semences est suffisante. Cette dose de 10 g de prothioconazole était justifiée pour contrôler l'helminthosporiose.

Le tébuconazole est uniquement actif contre les charbons (nu et couvert). Une préparation à base de tébuconazole, 20 g/L est actuellement autorisée dans différents pays européens à la dose 0,15 L pour 100 kg de semences, soit 3 g de tébuconazole/quintal de semences. En France, la préparation GAUCHO ORGE a été retirée du marché depuis 2010 en raison de la présence d'une substance active, le triazoxide. Cette préparation était autorisée à la dose 0,15 L/quintal de semences, soit également 3 g de tébuconazole par quintal de semences.

Ainsi, la dose revendiquée pour la préparation RAXIL STAR, de 0,05 L/quintal de semences, apporte 1 g de fluopyram, 3 g de tébuconazole et 5 g de prothioconazole/quintal de semences. Cette dose est considérée comme acceptable pour l'orge.

En ce qui concerne l'avoine, la préparation RAXIL STAR est l'unique préparation apportant du tébuconazole et est intéressante pour contrôler les charbons (nu et couvert).

### Efficacité

21 essais d'efficacité valides réalisés sur orge en France, Allemagne, Italie et Royaume-Uni entre 2007 et 2010 ont été soumis dans le cadre de ce dossier.

- **Fusarioses**

4 essais réalisés en France en 2007 ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation RAXIL STAR pour lutter contre *Fusarium roseum*. Ces essais ne montrent aucune différence significative sur le pourcentage de levée entre la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences et la préparation de référence à base d'antraquinone, cyprodinil, fludioxonil et tébuconazole.

1 essai réalisé en France en 2008 a permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation RAXIL STAR pour lutter contre *Microdochium nivale*. Ces essais ne montrent aucune différence significative sur le pourcentage de levée entre la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences et la préparation de référence à base d'antraquinone, cyprodinil, fludioxonil et tébuconazole.

- **Helminthosporiose**

9 essais, réalisés en France et au Royaume-Uni entre 2008 et 2010, ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation RAXIL STAR pour lutter contre l'helminthosporiose. Ces essais ne montrent aucune différence significative sur le nombre de plantes infectées entre la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences et la préparation de référence à base d'imidaclopride, triazoxide et tébuconazole.

Sur l'avoine, l'helminthosporiose (*Pyrenophora avenae*) a un impact économique surtout dans les régions froides et humides du nord-ouest de l'Europe (Ecosse, Irlande, Pays de Galles) (source Inra-HYPP Pathologie).

- **Charbon couvert de l'orge**

3 essais, réalisés en Allemagne et en Italie entre 2008 et 2010, ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation RAXIL STAR pour lutter contre le charbon couvert de l'orge. Ces essais ne montrent aucune différence significative sur le nombre d'épis infectés entre la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences et la préparation de référence à base d'imidaclopride, triazoxide et tébuconazole. De plus, 7 essais réalisés avec une préparation à base de 100 g/L de prothioconazole confirme l'intérêt du prothioconazole contre ce pathogène.

- **Charbon nu**

10 essais, réalisés en France et au Royaume-Uni entre 2008 et 2009, ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation RAXIL STAR pour lutter contre le charbon nu de l'orge. Ces essais ne montrent aucune différence significative sur le nombre d'épis infectés entre la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences et la préparation de référence à base d'imidaclopride, triazoxide et tébuconazole.

En conséquence, l'efficacité de la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences pour lutter contre les maladies revendiquées sur orge est démontrée. Par extrapolation, l'efficacité de la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences pour lutter contre les maladies de l'avoine est considérée comme acceptable.

### Phytotoxicité

Sur orge, des observations de phytotoxicité ont été réalisées dans 10 essais d'efficacité et 15 essais de sélectivité. Les résultats de ces observations montrent qu'aucun symptôme n'a été relevé sur cette culture.

Sur avoine, des observations de phytotoxicité ont été réalisées dans 2 essais réalisés en Finlande. Les résultats de ces observations montrent qu'aucun symptôme n'a été relevé sur cette culture. Considérant ces données et la sélectivité de la préparation RAXIL STAR sur orge, aucun effet phytotoxique n'est attendu sur avoine.

En conséquence, la préparation RAXIL STAR est considérée comme sélective de l'orge et de l'avoine.

### Impact sur le rendement, la qualité et les processus de transformation

- **Impact sur la qualité**

7 essais spécifiques de sélectivité montrent que la préparation RAXIL STAR, appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences, ne présente aucun impact négatif sur le taux de protéines, le poids de mille grains (PMG) et le poids spécifique de l'orge.

Sur avoine, aucun essai spécifique concernant la qualité n'a été soumis. Cependant aucun impact négatif, lié à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, n'est attendu sur la qualité de l'avoine.

- **Impact sur les procédés de transformation**

Aucun essai spécifique réalisé avec la préparation RAXIL STAR n'a été soumis dans le cadre de ce dossier. Toutefois, aucun impact sur le procédé de brasserie-malterie n'a été noté après l'application d'une autre préparation dont la composition est très proche de celle de la préparation RAXIL STAR. En conséquence, aucun impact négatif sur les procédés de brasserie-malterie lié à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR sur orge n'est attendu.

- **Impact sur le rendement**

L'impact de la préparation RAXIL STAR a été mesuré dans les 15 essais de sélectivité soumis pour l'orge. Ces essais montrent que la préparation RAXIL STAR, appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences (dose N), ainsi qu'à la dose de 0,075 L/quintal de semences (dose 3N/2) ne présente aucun effet négatif sur le rendement de l'orge.

Par extrapolation, aucun effet sur le rendement et la qualité de l'avoine récoltée n'est attendu suite un traitement avec la préparation RAXIL STAR.

**Impact sur les végétaux ou produits végétaux traités à utiliser à des fins de multiplication (production de semences)**

8 essais de sélectivité spécifique ont permis de mesurer les taux de germination des semences d'orge traitée. Les résultats de ces essais ne montrent aucun impact négatif de la préparation RAXIL STAR sur la germination des semences d'orge. En conséquence, l'absence d'effet négatif observé dans ces essais permet de conclure quant à l'absence de risque inacceptable induit par la préparation RAXIL STAR sur la capacité de germination des graines récoltées.

**Impact sur les cultures suivantes**

Aucune donnée spécifique n'a été soumise dans le cadre de ce dossier. Un argumentaire soulignant l'absence de risque sur les cultures suivantes lié à l'utilisation du prothioconazole et tébuconazole depuis plusieurs années sans remontées d'impacts du terrain. Cet argumentaire est jugé acceptable.

En ce qui concerne le fluopyram, aucun résidu n'a été identifié dans la plante au moment de la récolte limitant le risque d'impact de cette substance active sur les cultures suivantes.

En conséquence, considérant ces résultats et la sélectivité de la préparation RAXIL STAR, aucun impact sur les cultures suivantes, suite à l'application de la préparation RAXIL STAR à la dose de 0,05 L/quintal de semences n'est attendu.

**Risque d'apparition ou de développement de résistance**

Le prothioconazole et le tébuconazole, comme les inhibiteurs de la biosynthèse des stérols (SDHI), sont classés comme présentant un risque moyen de développement de résistance. Les substances actives du groupe des SDHI comme le fluopyram présentent un risque d'apparition de résistance considéré comme moyen à élevé.

Le risque inhérent au pathogène est considéré comme faible pour les souches de champignons monocycliques ou terricoles (charbon nu, charbon couvert ou helminthosporiose), tandis que les espèces polycycliques (*Microdochium nivale* et *Fusarium* sp.) avec émission de spores sont souvent associées à un risque moyen de développement de résistance. Cependant, plusieurs cas de résistance de l'helminthosporiose de l'orge à un fongicide de la famille des SDHI ont été mis en avant depuis 2012.

Toutefois, les risques de développement de résistance liés aux pratiques agronomiques pour le traitement des semences sont généralement considérés comme faibles.

Ainsi, les risques d'apparition de résistance aux substances actives composant la préparation RAXIL STAR sont considérés comme faibles pour le charbon nu et le charbon couvert et comme moyen pour les fusarioses. Les cas déjà avérés de résistance de l'helminthosporiose de l'orge à un fongicide de la famille des SDHI laissent supposer un fort risque de résistance. Il conviendra donc de soumettre, en post-autorisation, des lignes de sensibilité de base au fluopyram pour *Pyrenophora graminea*, *Microdochium nivale* et *Fusarium* sp et de mettre en place un suivi de l'apparition des résistances de *Pyrenophora graminea* au fluopyram.

## CONCLUSIONS

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans le règlement (UE) n°546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire des substances actives, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- A. Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation RAXIL STAR ont été décrites et permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les méthodes d'analyse ont été fournies et sont validées. Il conviendra toutefois de soumettre en post-autorisation :
- une méthode d'analyse validée avec une limite de quantification (LQ) inférieure à la LMR et sa validation inter-laboratoires (ILV) pour la détermination du tébuconazole dans la graisse et dans le foie ou le rein ;
  - une méthode de confirmation pour la détermination du tébuconazole dans le lait, les œufs et le muscle ;
  - une méthode validée pour la détermination du desthio-prothioconazole dans les fluides biologiques.

De plus, pour les denrées d'origine animale, aucune méthode d'analyse de routine permettant de doser le glucurono-conjugué du desthio-prothioconazole n'étant disponible, il conviendra de mettre au point une méthode d'analyse dans ces denrées en accord avec la définition du résidu ou de modifier cette définition.

Les risques sanitaires pour les opérateurs et pour les semeurs, liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi définies ci-dessous.

Les données résidus soumises dans le cadre de ce dossier montrent que les usages revendiqués n'entraîneront pas de dépassement de la LMR en vigueur. Les risques aigu et chronique pour le consommateur évalués pour l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement, liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation RAXIL STAR, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B. Les données soumises pour la préparation RAXIL STAR ont permis de démontrer l'efficacité et l'absence de phytotoxicité de cette préparation dans les conditions d'emploi revendiquées pour lutter contre les maladies revendiquées sur orge. Par extrapolation, l'efficacité de la préparation RAXIL STAR appliquée à la dose de 0,05 L/quintal de semences pour lutter contre les maladies de l'avoine est considérée comme acceptable.

Les risques d'apparition de résistance aux substances actives composant la préparation RAXIL STAR sont considérés comme faibles pour le charbon nu et le charbon couvert et comme moyen pour les fusarioses. Les cas déjà avérés de résistance de l'helminthosporiose de l'orge à un fongicide de la famille des SDHI laissent supposer un fort risque de résistance. Il conviendra donc de soumettre, en post-autorisation, des lignes de sensibilité de base au fluopyram pour *Pyrenophora graminea*, *Microdochium nivale* et *Fusarium* sp et de mettre en place un suivi de l'apparition des résistances de *Pyrenophora graminea* au fluopyram.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation RAXIL STAR dans les conditions d'emploi mentionnées ci-dessous et en annexe 1.

#### Classification des substances actives selon le règlement (CE) n° 1272/2008

Substances actives	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Fluopyram	Praper meeting (July 2012) et Anses (2012) selon le Règlement (CE) n° 1272/2008 <sup>51</sup>	Xn, Carc Cat 3 R40 N, R51/53 (EFSA/Anses)	Cancérogénicité, catégorie 2  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 2	H351 Susceptible de provoquer le cancer  H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
Prothioconazole	Proposition Anses selon le règlement (CE) n° 1272/2008	Xn, Carc Cat 3 R63 N, R50/53	Toxiques pour la reproduction, catégorie 2  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique aigu, catégorie 1 (M = 10)  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 1 (M = 10)	H361d Susceptible de nuire au fœtus  H400 Très toxique pour les organismes aquatiques.  H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long-terme.
Tébuconazole	Règlement (CE) n° 1272/2008	Xn, Repr Cat 3 R63 R22 N, R51/53	Toxiques pour la reproduction, Cat. 2  Toxicité aiguë par voie orale, catégorie 4  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique – catégorie 2	H361d Susceptible de nuire au fœtus  H302 Nocif en cas d'ingestion  H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

#### Classification du métabolite du prothioconazole

Substances actives	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Desthio-prothioconazole	Proposition Anses selon le règlement (CE) n° 1272/2008	Xn, Repr. Cat 3 R61 N, R50/53	Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique aigu, catégorie 1 (M = 10)  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 1 (M = 10)	H360D Peut nuire au fœtus  H400 Très toxique pour les organismes aquatiques  H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long-terme

<sup>51</sup> 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.

**Classification de la préparation RAXIL STAR selon la directive 99/45/CE et le règlement (CE) n° 1272/2008**

Ancienne classification <sup>52</sup>	Nouvelle classification <sup>53</sup>	
	Catégorie	Code H
<p>Xn : Nocif</p> <p>R40 : Effet cancérigène suspecté: preuves insuffisantes</p> <p>R63 : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant</p> <p>R50/53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique</p> <p>Conformément à la directive 2006/8<sup>54</sup> : "Contient un mélange de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et de la 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one. Peut produire une réaction allergique".</p>	<p>Cancérogénicité, catégorie 2</p> <p>Toxiques pour la reproduction, Cat. 2</p> <p>Toxicité chronique, catégorie 1</p>	<p>H351 Susceptible de provoquer le cancer</p> <p>H361d Susceptible de nuire au fœtus</p> <p>H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme</p> <p>EUH208 Contient un mélange de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et de la 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one Peut produire une réaction allergique</p>
<p>S36 : Porter un vêtement de protection approprié</p> <p>S37 : Porter des gants appropriés</p> <p>S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux</p> <p>S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité</p>	<p>Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur</p>	

Délai de rentrée : Non applicable

**Conditions d'emploi selon le règlement (CE) n°1107/2009**

- Pour l'opérateur, porter :
  - **pendant le mélange/chargement et la calibration**
    - Gants certifiés EN 374-3 ;
    - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
    - Combinaison catégorie III - type 5/6 ;
    - Protection respiratoire certifiée minimum P2, si nécessaire.
  - ou
  - Gants certifiés EN 374-3 ;
  - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
  - Protection respiratoire certifiée minimum P2, si nécessaire.
- **pendant l'ensachage**
  - Gants certifiés EN 374-3, si nécessaire ;
  - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Protection respiratoire certifiée minimum P2 et lunettes de protection certifiées (si le poste d'ensachage n'est pas équipé d'un système d'extraction des poussières).

<sup>52</sup> Directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relative à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

<sup>53</sup> Nouvelle classification adaptée par l'Anses selon le règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 « classification, labelling and packaging ») applicable aux préparations à partir du 1<sup>er</sup> juin 2015.

<sup>54</sup> Directive 2006/8/CE de la Commission du 23 janvier 2006, modifiant, aux fins de leur adaptation au progrès technique, les annexes II, III, V de la directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.



- **pendant le nettoyage**
  - Gants certifiés EN 374-3 ;
  - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Combinaison catégorie III - type 5/6 ou blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
  - Protection respiratoire certifiée P2 minimum si nécessaire.
- Pour le semeur, porter :
  - **pendant le chargement du semoir**
    - Gants certifiés EN 374-3 ;
    - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
    - Protection respiratoire certifiée P2 minimum ;
    - Lunettes de protection ;
    - Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) porté sur le vêtement de travail pendant la phase de chargement.
  - **pendant le semis**
    - Gants certifiés EN 374-3 en cas d'intervention sur le semoir ;
    - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon).
  - **pendant le nettoyage semoir**
    - Gants certifiés EN 374-3 ;
    - Vêtement de travail polyester/coton 65 %/35 % (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
    - Combinaison catégorie III Type 5/6 ou blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
    - Protection respiratoire certifiée P2 minimum ;
    - Lunettes de protection.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Éviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes].
- SPe5 : Pour protéger les oiseaux et les mammifères sauvages, incorporer entièrement les semences traitées, dans le sol ; s'assurer que les semences traitées sont incorporées en bout de sillons.
- SPe6 : Pour protéger les oiseaux et les mammifères sauvages, récupérer les semences traitées accidentellement répandues.
- Limites maximales de résidus (LMR) : Se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne<sup>55</sup>.
- Délai avant récolte : non applicable.

### Recommandations de l'Anses pour réduire les expositions

Il convient de rappeler que l'utilisation d'un matériel adapté et entretenu et la mise en œuvre de protections collectives constituent la première mesure de prévention contre les risques professionnels, avant la mise en place de protections complémentaires comme les protections individuelles.

En tout état de cause, le port de combinaison de travail dédiée ou d'EPI doit être associé à des réflexes d'hygiène (ex : lavage des mains, douche en fin de traitement) et à un comportement rigoureux (ex : procédure d'habillage/déshabillage). Les modalités de nettoyage et de stockage des combinaisons de travail et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

<sup>55</sup> 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 (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

**Description de l'emballage revendiqué**

Bidon en EvOH/adhésif/PEHD d'une contenance de 10, 50, 200 ou 1000 L et bidons en PEHD d'une contenance de 10, 50, 200 ou 1000 L.

**Données post-autorisation**

Fournir dans un délai de 2 ans :

- une méthode d'analyse validée avec une limite de quantification (LQ) inférieure à la LMR et sa validation inter-laboratoires (ILV) pour la détermination du tébuconazole dans la graisse et dans le foie ou le rein ;
- une méthode de confirmation pour la détermination du tébuconazole dans le lait, les œufs et le muscle ;
- une méthode validée pour la détermination du desthio-prothioconazole dans les fluides biologiques ;
- des lignes de sensibilité de base au fluopyram pour *Pyrenophora graminea*, *Microdochium nivale* et *Fusarium* sp et les résultats d'un suivi de l'apparition des résistances de *Pyrenophora graminea* au fluopyram.



Marc MORTUREUX

**Mots-clés** : RAXIL STAR, fluopyram, prothioconazole, tébuconazole, fongicide, orge, avoine, FS, PAMM

## Annexe 1

Usages revendiqués et proposés pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation RAXIL STAR

Substances actives	Composition de la préparation	Dose de substance active*
Fluopyram	20 g/L	2 g sa/ha
Prothiconazole	100 g/L	10 g sa/ha
Tébuconazole	60 g/L	6 g sa/ha

\* Semis max 200 kg semences/ha (moyenne 132 à 140 kg semences/ha)

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications par usage et par culture	Délai avant récolte (DAR)	Avis
15101206 – Orge*traitement des semences*charbon couvert de l'orge	0,05 L/quintal	1	Non applicable	Favorable
15101209 – Orge*traitement des semences*fusarioses	0,05 L/quintal	1	Non applicable	Favorable
15101240 – Orge*traitement des semences*charbon nu	0,05 L/quintal	1	Non applicable	Favorable
15101245 – Orge*traitement des semences* helminthosporiose ( <i>D. Gramineum</i> )	0,05 L/quintal	1	Non applicable	Favorable
15101207 – Avoine* traitement des semences* charbon couvert de l'orge	0,05 L/quintal	1	Non applicable	Favorable
15101210 – Avoine* traitement des semences* fusarioses	0,05 L/quintal	1	Non applicable	Favorable
15101255 – Avoine* traitement des semences* charbon nu	0,05 L/quintal	1	Non applicable	Favorable

## Annexe 2

**Semeur : Indice de risque (IR), estimant le risque cumulé des effets sur les organes et fonction les plus sensibles, lié aux substances actives de la préparation RAXIL STAR.**

**AOEL<sub>foie</sub>**

L'organe cible identifié comme étant commun aux 4 substances actives est le foie. Des AOEL spécifiques basés sur les effets hépatiques observés dans les études de toxicité ont été fixés pour chaque substance active :

Substance active	AOEL foie	Etudes
Fluopyram	0,05 mg/kg pc/j	90 jours, souris ; FS = 100
Tébuconazole	0,044 mg/kg pc/j	1 an, chien* ; FS = 100
Prothioconazole	0,25 mg/kg pc/j	90 jours, souris ; FS = 100
Desthioprothioconazole	0,02 mg/kg pc/j	Etude de développement, lapin et 90 jours, rat ; FS = 100

\* 2 études de toxicité de 1 an chez le chien sont disponibles avec le tébuconazole. Sur la base de ces 2 études, la NOAEL pour les effets hépatiques est considérée égale à 4.4 mg/kg pc/j.

Les pourcentages d'AOEL<sub>foie</sub>, les quotients de risque (QR) pour chaque substance active, ainsi que les indices de risque sont les suivants :

Equipement de protection individuelle (EPI)	% d'AOEL <sub>foie</sub> [Quotients de risque (QRoc)]				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QRoc) ou indice de risque (IRoc)
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthioprothioconazole	
Modèle SeedTropex : Sans EPI	15 % (0,15)	66 % (0,66)	-	-	0,82
Etude terrain : Vêtement de travail	-	-	0,2% (0,002)	0,3% (0,003)	

L'indice de risque spécifique pour les effets hépatiques, estimant le risque cumulé des substances actives dans la préparation, est inférieur à 1 (0,82) avec le port d'un vêtement de travail.

Il est à noter que, en prenant en compte le port d'un vêtement de travail, le risque est surestimé pour le fluopyram et le tébuconazole, aucun EPI n'étant considéré dans le modèle SeedTropex.

**AOEL<sub>surrénales</sub>**

Le fluopyram et le tébuconazole ont également pour organe cible commun les glandes surrénales. Des AOEL spécifiques basés sur les effets observés au niveau des glandes surrénales dans les études de toxicité ont été fixés pour ces 2 substances actives :

Substance active	AOEL surrénales	Etudes
Fluopyram	0,27 mg/kg pc/j	90 jours, souris ; FS = 100
Tébuconazole	0,03 mg/kg pc/j	1 an, chien ; FS = 100

Les pourcentages d'AOEL<sub>surrénales</sub>, les quotients de risque (QR) pour chaque substance active, ainsi que les indices de risque sont les suivants :

Equipement de protection individuelle (EPI)	% d'AOELsurrénales [Quotients de risque (QRoc)]				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QRoc) ou indice de risque (IRoc)
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole	
Modèle SeedTropex Sans EPI	2.7 % (0,027)	96 % (0,96)	-	-	0,987

L'indice de risque spécifique pour les effets au niveau des glandes surrénales, estimant le risque cumulé du fluopyram et du tébuconazole dans la préparation, est inférieur à 1 (0,987) sans port de protections.

#### AOEL<sub>reins</sub>

Le fluopyram et le prothioconazole ont également pour organe cible commun les reins. Des AOEL spécifiques basés sur les effets rénaux observés dans les études de toxicité ont été fixées pour ces 2 substances actives :

Substance active	AOEL surrénales	Etudes
Fluopyram	0,125 mg/kg pc/j	90 jours, rat ; FS = 100
Prothioconazole	0,25 mg/kg pc/j	90 jours, chien ; FS = 100

Les pourcentages d'AOEL<sub>reins</sub>, les quotients de risque (QR) pour chaque substance active, ainsi que les indices de risque sont les suivants :

Equipement de protection individuelle (EPI)	% d'AOELreins [Quotients de risque (QRoc)]				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QRoc) ou indice de risque (IRoc)
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole	
Modèle SeedTropex : Sans EPI	5.8% (0,058)	-	-	-	(0,06)
Étude terrain : Vêtement de travail	-	-	0,2% (0,002)	-	

L'indice de risque spécifique pour les effets rénaux, estimant le risque cumulé du fluopyram et du prothioconazole dans la préparation, est inférieur à 1 (0,06) avec port d'un vêtement de travail.

#### AOEL<sub>hématologie</sub>

Le fluopyram et le tébuconazole ont des effets similaires sur les paramètres sanguins (érythrocytes). Des AOEL spécifiques basés sur ces effets observés dans les études de toxicité ont été fixées pour ces 2 substances actives :

Substance active	AOEL hématologie	Etudes
Fluopyram	0,33 mg/kg pc/j	Neurotoxicité 90 jours, rat ; FS = 100
Tébuconazole	0,3 mg/kg pc/j	28 jours, rat ; FS = 100

Les pourcentages d'AOEL<sub>hématologie</sub>, les quotients de risque (QR) pour chaque substance active ainsi que les indices de risque sont les suivants :

Equipement de protection individuelle (EPI)	% d'AOELhématologie [Quotients de risque (QRoc)]				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QRoc) ou indice de risque (IRoc)
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole	
Modèle SeedTropex : Sans EPI	2,2% (0,022)	9,6% (0,096)	-	-	0,118

L'indice de risque spécifique pour les effets hématologiques, estimant le risque cumulé du fluopyram et du tébuconazole dans la préparation, est inférieur à 1 (0,118) sans port de protections.

#### AOEL<sub>malformations</sub>

Des malformations fœtales ont été observées dans les études de toxicité pour le développement réalisées avec le tébuconazole, le prothioconazole et le desthio-prothioconazole. Les AOEL de ces substances actives ont été fixées sur la base de ces effets. La fixation d'AOEL spécifiques basés sur ces effets n'est donc pas nécessaire.

Les pourcentages d'AOEL, les quotients de risque (QR) pour chaque substance active ainsi que les indices de risque sont les suivants :

Equipement de protection individuelle (EPI)	% d'AOELmalformations [Quotients de risque (QRoc)]				Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QRoc) ou indice de risque (IRoc)
	Fluopyram	Tébuconazole	Prothioconazole	Desthio-prothioconazole	
Modèle SeedTropex : Sans EPI	-	96 % (0,96)	-	-	0,97
Étude terrain : Vêtement de travail	-	-	0,3% (0,003)	0,6% (0,006)	

L'indice de risque spécifique pour les effets hépatiques, estimant le risque cumulé des substances actives dans la préparation, est inférieur à 1 (0,97) avec le port d'un vêtement de travail.