

Maisons-Alfort, le 2 décembre 2013

LE DIRECTEUR GENERAL

## AVIS

**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,  
de l'environnement et du travail  
relatif à une demande de la société BASF AGRO SAS d'autorisation d'utilisation  
en mélange extemporané des préparations OSIRIS WIN à base d'époxiconazole et  
de metconazole et BRAVO à base de chlorothalonil**

*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 d'utilisation en mélange les préparations OSIRIS WIN et BRAVO, déposée par la société BASF AGRO SAS, pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime et à l'arrêté du 7 avril 2010<sup>1</sup>, relatif à l'utilisation des mélanges extemporanés, l'avis de l'Anses est requis.

Le présent avis porte sur l'évaluation du mélange extemporané des préparations OSIRIS WIN et BRAVO, destiné au traitement fongicide du blé. L'évaluation a été réalisée en conformité avec la note d'information aux pétitionnaires<sup>2</sup> en cours de publication.

Cet avis est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour ce mélange, en conformité avec les exigences de l'arrêté du 7 avril 2010, ces préparations ayant déjà été évaluées dans le cadre de la directive 91/414/CEE<sup>3</sup> conformément aux dispositions de l'article 80 du règlement (CE) n° 1107/2009<sup>4</sup> applicable depuis le 14 juin 2011 et dont les règlements d'exécution reprennent les annexes de la directive 91/414/CEE.

<sup>1</sup> Arrêté du 7 avril 2010 relatif à l'utilisation des mélanges extemporanés de produits visés à l'article L. 253-1 du code rural, consolidé le 23 septembre 2006.

<sup>2</sup> Note d'information aux pétitionnaires sur la méthodologie et les éléments à renseigner pour l'évaluation des préparations phytopharmaceutiques utilisées en mélanges extemporanés soumis à évaluation préalable en accord avec l'arrêté du 7 avril 2010 ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

<sup>3</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>4</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.

## 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>5</sup>. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques", réuni les 26 et 27 février 2013, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

### CONSIDERANT L'IDENTITE DES PREPARATIONS ET DU MELANGE

- **OSIRIS WIN**

La préparation OSIRIS WIN (AMM<sup>6</sup> n° 2090092) se présente sous forme d'un concentré émulsionnable (EC) contenant 27,5 g/L de metconazole et 37,5 g/L d'époxiconazole. Elle est appliquée en pulvérisation après dilution dans l'eau. L'usage autorisé sur blé pour cette préparation est mentionné à l'annexe 1.

Le metconazole et l'époxiconazole sont des substances actives approuvées<sup>7</sup> au titre du règlement (CE) n°1107/2009.

- **BRAVO**

La préparation BRAVO (AMM n° 2110096) se présente sous forme d'une suspension concentrée (SC) contenant 500 g/L de chlorothalonil. Elle est appliquée en pulvérisation après dilution dans l'eau. L'usage autorisé sur blé pour cette préparation est mentionné à l'annexe 2.

Le chlorothalonil est une substance active approuvée au titre du règlement (CE) n°1107/2009.

- **Mélange des préparations OSIRIS WIN et BRAVO**

L'usage revendiqué (culture et dose d'emploi annuelle) pour le mélange extemporané des préparations OSIRIS WIN et BRAVO est mentionné à l'annexe 3.

La classification des préparations OSIRIS WIN et BRAVO figure à la fin de l'avis.

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

- **Spécifications**

Les spécifications des substances actives entrant dans la composition des préparations OSIRIS WIN et BRAVO permettent de caractériser ces substances actives et sont conformes aux exigences réglementaires.

- **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physiques et chimiques des préparations OSIRIS WIN et BRAVO ont été évaluées dans le cadre de la demande d'AMM de chacune des préparations. Les

<sup>5</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.

<sup>6</sup> AMM : Autorisation de mise sur le marché.

<sup>7</sup> Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des substances approuvées.

caractéristiques techniques de ces préparations permettaient de s'assurer de leur sécurité d'utilisation dans les conditions d'emploi préconisées.

Les propriétés physico-chimiques caractéristiques du mélange des préparations OSIRIS WIN et BRAVO, soit 0,25 à 1,0 % de préparation BRAVO et 0,375 à 1,5 % de préparation OSIRIS WIN (introduites dans la cuve dans cet ordre) ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que ce mélange est stable et homogène. Le pH du mélange est compris entre 4,7 et 6,6.

Les études montrent que le mélange préparé aux concentrations minimales et maximales ne forme pas de mousse en dehors des limites acceptables. Les résultats des tests de suspensibilité et de spontanéité de l'émulsion montrent que le mélange reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées.

Les caractéristiques techniques du mélange permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (soit 0,375 à 1,5 % de préparation BRAVO et 0,25 à 1,0 % de préparation OSIRIS WIN, introduites dans cet ordre) et sont extrapolables au mélange des préparations OSIRIS WIN et BRAVO dans les conditions d'emploi préconisées.

- **Méthodes d'analyse**

Les méthodes d'analyse pour la détermination des substances actives dans les substances actives techniques et dans les préparations, ainsi que 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/ou au moment de l'évaluation respective de chaque préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. Les limites de quantification de ces méthodes ont été présentées dans les avis relatifs aux 2 préparations.

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

Les recommandations indiquent que le mélange des deux préparations doit être réalisé en incorporant chaque préparation l'une après l'autre dans la cuve de pulvérisation. L'opérateur étant potentiellement exposé de manière successive à chaque préparation, un contact avec le mélange non dilué des deux préparations n'est pas attendu. En conséquence, Il est considéré que les dangers identifiés pour chaque préparation prise individuellement permettent d'informer l'utilisateur lors de la mise en œuvre du mélange.

- **Niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL<sup>8</sup>)**

**Metconazole**

L'AOEL du metconazole, fixé lors de son approbation, est de **0,01 mg/kg p.c.<sup>9</sup>/j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 400 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité sur le développement chez le lapin.

**Epoxiconazole**

L'AOEL de l'époxiconazole, fixé lors de son approbation, est de **0,008 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 par voie orale d'un an chez le chien, corrigé par une absorption orale de 50 %.

**Chlorothalonil**

L'AOEL du chlorothalonil, fixé lors de son approbation, est de **0,009 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé

<sup>8</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.

<sup>9</sup> p.c. : poids corporel.

obtenue dans une étude de toxicité de 2 ans par voie orale chez le rat, corrigé par une absorption orale de 30 %.

- **Absorption cutanée**

Préparations non diluées

Chaque préparation est incorporée l'une après l'autre. Les valeurs d'absorption percutanée pour les substances actives des préparations non diluées retenues dans le cadre de l'autorisation des préparations sont donc extrapolables au mélange étudié.

Les valeurs d'absorption cutanée retenues pour la phase de mélange/chargement sont donc de 1,10 % pour le metconazole, 1,56 % pour l'époxiconazole, et 0,14 % pour le chlorothalonil, basées sur l'évaluation individuelle des préparations OSIRIS WIN et BRAVO.

Préparations diluées

En absence de donnée spécifique d'absorption cutanée des substances actives dans la bouillie dans les conditions du mélange, les valeurs d'absorption cutanée par défaut retenues sont de 50 % pour l'époxiconazole, 75 % pour le metconazole et 30 % pour le chlorothalonil, en prenant en compte les valeurs d'absorption orale établies lors de l'évaluation européenne de chaque substance active ou la valeur par défaut de 75 % conformément au document guide européen (EFSA Journal 2012;10(4):2665).

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

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>10</sup>.

La méthodologie 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 / la 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 des opérateurs<sup>11</sup>**

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**

- Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
- Combinaison de travail tissée en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m<sup>2</sup> ou plus avec traitement déperlant ;
- EPI partiel (tablier ou blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;

- **pendant l'application**

- Combinaison de travail cote en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m<sup>2</sup> avec traitement déperlant ;

*Si application avec tracteur sans cabine:*

- Gants en nitrile certifiés EN 374-3 à usage unique pendant l'application et dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;

<sup>10</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>11</sup> Opérateur : personne assurant le traitement phytopharmaceutique sur le terrain.

*Si application avec tracteur avec cabine*

- Gants en nitrile certifiés EN 374-3 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
  - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
  - Combinaison de travail tissée en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m<sup>2</sup> ou plus avec traitement déperlant ;
  - EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;

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 BBA (German exposure operator model<sup>12</sup>) en considérant les conditions d'application suivantes des préparations OSIRIS WIN et BRAVO :

Usages	Dose d'emploi*	Volume de dilution	Surface traitée	Equipement
Céréales	<b>OSIRIS WIN</b> : 1,5 L/ha soit 41,25 g/ha de metconazole et 56,25 g/ha d'époxiconazole  <b>BRAVO</b> : 1 L/ha soit 500 g/ha de chlorothalonil	100-150 L	20 ha/jour	Pulvérisateur à rampe

Les quotients de risque (QR) et les pourcentages d'AOEL pour chaque substance active sont les suivants :

EPI et/ou combinaison de travail	Quotients de risque (QR) pour chaque substance active % de l'AOEL			Somme des quotients de risque (Σ QR) ou indice de risque (IR)
	Epoxiconazole (AOEL: 0,008 mg/kg p.c./j)	Metconazole (AOEL: 0,01 mg/kg p.c./j)	Chlorothalonil (AOEL: 0,009 mg/kg p.c./j)	
Avec port d'une combinaison de travail et sans port de gants	0,68  68%	0,56  56%	2,94  294%	
Avec port d'une combinaison de travail et de gants pendant le mélange/ chargement	0,61  61%	0,54  54%	2,89  289%	
Avec port d'une combinaison de travail et de gants pendant le mélange/ chargement et l'application	0,27  27%	0,23  23%	1,26  126%	

L'estimation de l'exposition a été réalisée en prenant en compte le port d'une combinaison de travail et de gants par les opérateurs. Dans cette évaluation, un facteur de protection de 90 % a été pris en compte pour la combinaison de travail, en conformité avec les propositions de

<sup>12</sup> BBA German Operator Exposure Model ; modèle allemand pour la protection des opérateurs (Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Heft 277, Berlin 1992, en allemand).

l'EFSA (EFSA, 2010<sup>13</sup> et projet EFSA, 2012). Ce facteur de protection est basé sur le résultat de différents essais terrain, en conditions réelles, revus récemment par l'EFSA. De plus, l'Anses utilise un facteur de protection de 90 % pour les gants dédiés à la protection contre les substances chimiques (formulation liquide).

Les résultats montrent que pour :

- l'époxiconazole, l'estimation de l'exposition représente 68 % de l'AOEL de l'époxiconazole en considérant le port d'une combinaison de travail (QR<1).
- le metconazole, l'estimation de l'exposition représente 56 % de l'AOEL du metconazole, en considérant le port d'une combinaison de travail (QR<1).
- le chlorothalonil, en considérant le port d'une combinaison de travail et de gants pendant le mélange/chargement et l'application, l'exposition estimée représente 126 % de l'AOEL du chlorothalonil (QR>1).

En conséquence, l'exposition liée au chlorothalonil étant supérieure à l'AOEL, les risques sanitaires pour les opérateurs sont considérés comme inacceptables lors de l'application du mélange des préparations OSIRIS WIN + BRAVO. L'évaluation des risques cumulés n'a pas lieu d'être.

#### Estimation de l'exposition des personnes présentes<sup>14</sup>

L'exposition cumulée des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation, réalisée à partir du modèle EUROPOEM II<sup>15</sup>, a été estimée pour un adulte de 60 kg, situé à 7 mètres de la culture traitée (pourcentage de dérive à 7 mètres de 0,41 %) et exposé pendant 5 minutes à la dérive de pulvérisation, pour les usages revendiqués. Les quotients de risque (QR) pour chaque substance active, ainsi que l'indice de risque, sont les suivants :

Culture	Substances actives	Quotients de risque (QR) pour chaque substance active
Céréales	Metconazole	0,2
	Époxiconazole	0,3
	Chlorothalonil	0,14
<b>Indice de risque (IR)</b>		0,19

L'indice de risque (IR =  $\Sigma$  QR) pour les 3 substances actives est inférieur à 1 (0,19).

Les risques sanitaires pour les personnes présentes lors de l'application du mélange sont considérés comme acceptables.

#### Estimation de l'exposition des travailleurs<sup>16</sup>

L'exposition cumulée des travailleurs, réalisée à partir du modèle EUROPOEM II, est estimée pour un adulte de 60 kg, avec les valeurs d'absorption percutanée de chaque substance active dans les préparations non diluées, une durée d'inspection de 2 heures et sans tenir compte du délai de rentrée<sup>17</sup>. Les quotients de risque (QR) pour chaque substance active, ainsi que l'indice de risque, sont les suivants :

<sup>13</sup> EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR); Scientific Opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents. EFSA Journal 2010;8(2):1501. [65 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1501. Available online: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)

<sup>14</sup> Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.

<sup>15</sup> EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

<sup>16</sup> Travailleur : toute personne intervenant sur une culture après un traitement phytopharmaceutique.

<sup>17</sup> C'est à dire en considérant une rentrée dans la culture traitée juste après l'application (DFR0) ; aucune décroissance potentielle des résidus sur la culture au cours du temps n'est donc prise en compte.



EPI et/ou combinaison de travail	Quotients de risque (QR) pour chaque substance active % de l'AOEL			Somme des quotients de risque ( $\Sigma$ QR) ou indice de risque (IR)
	Epoxiconazole (AOEL: 0,008 mg/kg p.c./j)	Metconazole (AOEL: 0,01 mg/kg p.c./j)	Chlorothalonil (AOEL: 0,009 mg/kg p.c./j)	
Avec port d'une combinaison de travail et de gants	0,18 18%	0,16 16%	0,83 83%	1,16

Pour les usages et doses revendiqués, le quotient de risque est inférieur à 1 pour chacune des substances actives prises séparément, en considérant le port d'une combinaison de travail et de gants ( $QR < 1$ ). Cependant, l'indice de risque cumulé ( $IR = \Sigma QR = 1,16$ ) étant supérieur à 1, les risques sanitaires pour les travailleurs liés à l'application du mélange des préparations OSIRIS WIN+ BRAVO sont considérés comme inacceptables.

**CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AUX RESIDUS ET A L'EXPOSITION DU CONSOMMATEUR**

La demande d'autorisation d'utilisation en mélange extemporané des préparations OSIRIS WIN et BRAVO se base sur les autorisations de mise sur le marché déjà accordées à chacune de ces deux préparations.

Les préconisations d'emploi sur blé du mélange des préparations OSIRIS WIN et BRAVO entrent dans le cadre des bonnes pratiques agricoles des 2 préparations autorisées, OSIRIS WIN à base de metconazole et d'époxiconazole et BRAVO à base de chlorothalonil, et doivent permettre de respecter les LMR en vigueur pour ces substances actives.

L'application en mélange des deux préparations ne devrait pas, en l'état actuel des connaissances, engendrer de risque supplémentaire pour le consommateur par rapport à une application séquentielle de ces mêmes préparations.

Dans le cas des fongicides de la famille des triazoles, dont deux substances actives appartenant à ce groupe entrent dans la composition de la préparation OSIRIS WIN, l'EFSA a publié une première approche<sup>18</sup> afin d'évaluer le risque cumulé pour le consommateur. Cette première évaluation n'a toutefois pas fait l'objet à ce jour de décision ou de mesure de gestion spécifique.

**CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT**

La demande d'autorisation d'utilisation en mélange extemporané des préparations OSIRIS WIN et BRAVO se base sur les autorisations de mise sur le marché déjà accordées à chacune de ces deux préparations. Les deux préparations utilisées en mélange doivent être appliquées au maximum à la dose autorisée sur ces cultures.

En conséquence, l'évaluation de l'exposition des compartiments de l'environnement liée à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO, utilisées indépendamment l'une de l'autre peut permettre de couvrir celle du mélange extemporané.

**CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE**

Les préparations OSIRIS WIN et BRAVO sont appliquées sur céréales à des doses supérieures ou égales à celles revendiquées pour le mélange. Les conditions d'emploi du mélange n'engendrent pas d'exposition plus importante des organismes non-cibles par rapport à celle liées aux usages prévus pour les préparations seules.

<sup>18</sup> EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel) Scientific Opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure throughout food from these pesticides on human health on request of EFSA. 2009; 7 (9); 1167.[104pp.].

Les deux préparations étant appliquées simultanément, la toxicité aiguë vis-à-vis des organismes non-cibles doit être évaluée. La toxicité théorique du mélange est calculée sur la base de la toxicité de chaque substance active et de leur teneur dans le mélange. Cette toxicité théorique est comparée à la toxicité mesurée du mélange pour un même organisme et un même paramètre.

Des études de toxicité aiguë du mélange sont disponibles pour plusieurs organismes : les mammifères, les algues, les abeilles et les vers de terre.

Pour les risques à long-terme, l'application en mélange extemporané des deux préparations ne devrait pas, en l'état actuel des connaissances, engendrer de risques supplémentaires pour les organismes non-cibles par rapport à une application séquentielle de ces mêmes préparations.

#### Effets sur les oiseaux

Pour rappel, les données de toxicité des substances actives issues des dossiers européens sont les suivantes :

- **Metconazole**
  - pour une exposition aiguë, DL<sub>50</sub> supérieure à 787 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- **Epoxiconazole**
  - pour une exposition aiguë, DL<sub>50</sub> supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- **Chlorothalonil**
  - pour une exposition aiguë, DL<sub>50</sub> supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez la caille japonaise).

Aucune donnée de toxicité du mélange n'a été fournie dans le cadre de ce dossier. Cependant, l'étude réalisée chez les mammifères n'indique pas de toxicité du mélange plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité aiguë des substances actives. Ces résultats d'étude sont extrapolables aux oiseaux.

En conséquence, les risques pour les oiseaux liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané sont considérés comme acceptables.

#### Effets sur les mammifères

Pour rappel, les données de toxicité des substances actives issues des dossiers européens sont les suivantes :

- **Metconazole**
  - pour une exposition aiguë, DL<sub>50</sub> supérieure à 410 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- **Epoxiconazole**
  - pour une exposition aiguë, DL<sub>50</sub> égale à 3160 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- **Chlorothalonil**
  - pour une exposition aiguë, DL<sub>50</sub> supérieure à 5000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat).

Une étude de toxicité aiguë est disponible avec le mélange chez le rat. Aucune mortalité n'a été observée jusqu'à la dose de 2000 mg mélange/kg p.c. Ce résultat montre que la toxicité du mélange n'est pas plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité aiguë des substances actives.

En conséquence, les risques pour les mammifères liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané sont considérés comme acceptables.



### Effets sur les organismes aquatiques

Pour rappel, les données de toxicité des substances actives sont les suivantes :

- **Metconazole**
  - $CE_{50}^{19}$  biomasse = 1,7 mg sa<sup>20</sup>/L (étude de toxicité de 72 heures chez *Selenastrum capricornutum*) ;
- **Epoxiconazole**
  - $CE_{50}$  biomasse = 0,0043 mg sa/L (étude de toxicité de 72 heures chez *Lemna gibba*) ;
- **Chlorothalonil**
  - $CE_{50}$  biomasse = 0,116 mg sa/L (étude de toxicité de 72 heures chez *S. capricornutum*).

Une étude de toxicité aiguë est disponible avec le mélange pour les plantes aquatiques ( $CEr_{50}^{21}$  et  $CEy_{50}^{22}$  nombre de frondes = 1,298 ; 0,340 mg mix/L et  $CEr_{50}$  et  $CEy_{50}$  poids sec = 0,586 ; 0,216 mg mix/L – étude de toxicité de 72 heures sur *Lemna gibba*). Ces résultats montrent que la toxicité du mélange n'est pas plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité aiguë des substances actives.

En conséquence, les risques pour les organismes aquatiques liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané sont considérés comme acceptables. La mesure de gestion la plus restrictive associée à l'une ou l'autre des préparations doit être appliquée, c'est-à-dire qu'une zone de traitée de 5 mètres devra être respectée.

### Effets sur les abeilles

Pour rappel, les données de toxicité aiguë par voie orale et par contact des substances actives sont les suivantes :

- **Metconazole**
  - $DL_{50}$  contact supérieure à 100 µg sa/abeille,
  - $DL_{50}$  orale égale à 85 µg sa/abeille.
- **Epoxiconazole**
  - $DL_{50}$  contact supérieure à 100 µg sa/abeille,
  - $DL_{50}$  orale supérieure à 83 µg sa/abeille.
- **Chlorothalonil**
  - $DL_{50}$  contact supérieure à 63 µg sa/abeille,
  - $DL_{50}$  orale supérieure à 40 µg sa/abeille.

Une étude de toxicité par contact et par voie orale du mélange est disponible ( $DL_{50}$  orale = 1497,4 µg mélange/abeille ;  $DL_{50}$  contact = 613,3 µg mélange/abeille), montrant que sa toxicité n'est pas plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité aiguë des substances actives.

En conséquence, les risques pour les abeilles liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané sont considérés comme acceptables.

### Effets sur les autres arthropodes non-cibles

Aucune donnée de toxicité du mélange n'a été fournie dans le cadre de ce dossier. Cependant, l'étude réalisée sur les abeilles n'indique pas d'augmentation de la toxicité du mélange sur les arthropodes. Ces résultats d'étude sont extrapolables aux autres arthropodes non-cibles.

La mesure de gestion la plus restrictive associée à l'une ou l'autre des préparations doit être appliquée, c'est-à-dire qu'une zone non traitée de 5 mètres devra être respectée.

<sup>19</sup>  $CE_{50}$  : concentration entraînant 50 % d'effets.

<sup>20</sup> sa : substance active.

<sup>21</sup>  $CEr_{50}$  : concentration d'une substance produisant 50 % d'effet sur la croissance algale.

<sup>22</sup>  $CEy_{50}$  : concentration d'une substance produisant 50 % d'effet sur rendement.

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

Pour rappel, les données de toxicité des substances actives sont les suivantes :

- **Metconazole**
  - $CL_{50}^{23} > 1000 \text{ mg/kg}_{\text{SOL}}$
- **Epoxiconazole**
  - $CL_{50} > 1000 \text{ mg/kg}_{\text{SOL}}$
- **Chlorothalonil**
  - $CL_{50} = 269,5 \text{ mg/kg}_{\text{SOL}}$

Un essai de toxicité aiguë réalisé avec le mélange est disponible chez le ver de terre, permettant de déterminer une  $CL_{50}$  de 695 mg mélange/kg<sub>SOL</sub>. Compte tenu des données de toxicité aiguë des trois substances actives il apparaît que le chlorothalonil est responsable de la toxicité du mélange ( $CL_{50}$  chlorothalonil = 268,5 mg/kg<sub>SOL</sub>). La toxicité du mélange n'est donc pas plus élevée que la toxicité théorique calculée sur la base de la toxicité aiguë des substances actives.

En conséquence, les risques aigus pour les vers de terre liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané sont considérés comme acceptables.

### Effets sur les microorganismes du sol

L'application en mélange extemporané des deux préparations ne devrait pas, en l'état actuel des connaissances, engendrer de risques supplémentaires pour les microorganismes du sol par rapport à une application séquentielle de ces mêmes préparations.

### Effets sur les plantes non-cibles

L'application en mélange extemporané des deux préparations ne devrait pas, en l'état actuel des connaissances, engendrer de risques supplémentaires pour les plantes non-cibles par rapport à une application séquentielle de ces mêmes préparations.

### CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

L'époxiconazole et le metconazole appartiennent à la famille chimique des triazoles. Dotées de propriétés systémiques, elles agissent principalement par inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, constituant important de la membrane cytoplasmique des champignons.

Le chlorothalonil appartient à la famille chimique des chloronitriles. Dotée d'un large spectre d'activité, il agit préventivement en inhibant les réactions enzymatiques chez les spores des champignons, entraînant ainsi leur mort.

La préparation OSIRIS WIN est autorisée depuis 2009 à la dose de 3 L/ha (82,5 g/ha de metconazole et 112,5 g/ha d'époxiconazole) contre les maladies du blé.

La préparation BRAVO est autorisée depuis 2011 à la dose de 1 L/ha (500 g/ha de chlorothalonil) contre les maladies du blé.

Cette évaluation a pour but de justifier l'intérêt agronomique du mélange de ces deux préparations pour lutter contre la septoriose du blé à la dose de :

- OSIRIS WIN (1,5 L/ha contre 3 L/ha, dose actuellement autorisée),
- BRAVO (1 L/ha, dose actuellement autorisée).

Le pétitionnaire justifie l'intérêt agronomique d'un tel mélange dans le cadre d'une potentielle évolution de la sensibilité des populations de *Septoria tritici* aux IDM<sup>24</sup> en associant aux deux triazoles le chlorothalonil, substance active à action multisite. De plus, l'ajout de chlorothalonil renforcerait l'efficacité préventive de la préparation OSIRIS WIN ayant une forte activité curative. Cet argumentaire est considéré comme acceptable. De plus, aucune préparation associant ces substances actives n'est actuellement autorisée.

<sup>23</sup> CL50 : concentration entraînant 50 % de mortalité.

<sup>24</sup> IDM : Inhibiteurs de la DéMéthylation.

### **Essais d'efficacité**

8 essais d'efficacité contre la septoriose du blé réalisés en Allemagne et au Royaume-Uni entre 2008 et 2009 et jugés valides ont été fournis dans le cadre du présent dossier.

Aucune différence significative n'est notée entre le mélange OSIRIS WIN (1/2N) + BRAVO (N) et la préparation OSIRIS WIN seule à la dose pleine de 3 L/ha avec un bon niveau d'efficacité compris entre 70 et 80 % selon les périodes d'observation. Sur 38 observations, sur différents étages foliaires, aucune différence significative n'a été notée dans 32 observations.

En revanche, après 4-5, semaines, une différence significative est notée entre le mélange OSIRIS WIN (1/2N) + BRAVO (N) et la préparation OSIRIS WIN seule à la demi-dose de 1,5 L/ha. Sur 32 observations, sur différents étages foliaires, une différence positive significative en faveur du mélange a été notée dans 13 observations. Ces données permettent de justifier l'intérêt de la préparation BRAVO dans le mélange.

Une différence significative est également notée entre OSIRIS WIN (1/2N) + BRAVO (N) et la préparation de référence à base d'époxiconazole (125 g/L) à la dose de 1 L/ha.

Les données d'efficacité fournies permettent de justifier l'intérêt du mélange OSIRIS WIN (1/2N) + BRAVO (N) en maintenant un haut niveau d'efficacité contre la septoriose, du même niveau que celui de la préparation OSIRIS WIN à la dose pleine, en raison de l'apport du chlorothalonil dans la préparation BRAVO.

Toutefois, il aurait été intéressant d'avoir des informations complémentaires sur l'activité de la préparation OSIRIS WIN à la demi-dose sur les autres pathogènes du complexe parasitaire sur blé.

### **Phytotoxicité**

Aucun essai de sélectivité n'a été fourni. Cependant, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé sur blé (8 essais sur 5 variétés) dans l'ensemble des essais d'efficacité. Ces résultats sont en conformité avec les informations relatives à la sélectivité de chacune des deux préparations OSIRIS WIN et BRAVO vis-à-vis du blé.

### **Impact sur la qualité, le rendement, les procédés de transformation et les végétaux ou produits végétaux traités à utiliser à des fins de multiplication (production de semences ou production de plants)**

Les préparations OSIRIS WIN et BRAVO étant des préparations actuellement autorisées à des doses supérieures ou égales aux doses du mélange proposé, aucun impact négatif n'est attendu.

### **Impact sur les cultures suivantes et adjacentes**

Les préparations OSIRIS WIN et BRAVO étant des préparations actuellement autorisées à des doses supérieures ou égales aux doses du mélange proposé, aucun impact négatif n'est attendu.

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

La préparation OSIRIS WIN a été évaluée en 2009. Le risque de développement de résistance des populations de septoriose vis-à-vis des triazoles est avéré. En effet, une érosion de l'activité des triazoles au champ notamment contre la septoriose du blé pour lequel il existe des résistances a été confirmée. En conséquence, il est nécessaire d'encadrer l'emploi de la préparation OSIRIS WIN, même en mélange, et de tout autre préparation à base d'époxiconazole et/ou de metconazole, sur blé et triticales en limitant le nombre d'application à une par an et par parcelle afin de prolonger dans le temps l'efficacité de ce groupe chimique sur l'ensemble des pathogènes revendiqués.

## 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 chacune des préparations OSIRIS WIN et BRAVO ont été décrites et sont extrapolables au mélange des préparations OSIRIS WIN et BRAVO. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées.

Les risques sanitaires pour les opérateurs et les travailleurs, liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané, sont considérés comme inacceptables. Les risques sanitaires pour les personnes présentes sont acceptables.

Les risques pour le consommateur, liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement et les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation des préparations OSIRIS WIN et BRAVO en mélange extemporané, sont considérés comme acceptables.

- B.** L'intérêt agronomique et l'efficacité des préparations OSIRIS WIN et BRAVO utilisées en mélange extemporané sont démontrés pour l'usage revendiqué.

Il est nécessaire d'encadrer l'emploi de la préparation OSIRIS WIN, même en mélange, et de tout autre préparation à base d'époxiconazole et/ou de metconazole, sur blé et triticales en limitant le nombre d'application à une par an et par parcelle afin de prolonger dans le temps l'efficacité de ce groupe chimique sur l'ensemble des pathogènes revendiqués.

En conséquence, les risques pour l'opérateur et le travailleur étant inacceptables, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **défavorable** pour l'utilisation en mélange extemporané des préparations OSIRIS WIN et BRAVO.

Les éléments relatifs à la classification et aux conditions d'emploi figurent en annexes

**Marc MORTUREUX**

**Mots-clés :** Mélange, OSIRIS WIN et BRAVO, fongicide, blé, metconazole, époxiconazole, chlorothalonil EC/SC, PMEL.

**Annexe 1**

**Liste des usages autorisés sur blé contre la septoriose pour  
la préparation OSIRIS WIN**

Substances actives	Composition de la préparation	Doses de substances actives
Metconazole	27,5 g/L	55 g sa/ha
Epoxiconazole	37,5 g/L	75 g sa/ha

Usages	Dose d'emploi	Nombre d'applications	Délai avant récolte (jours)
Blé* Traitement des parties aériennes*septoriose	3 L/ha	2	35

**Annexe 2**

**Liste des usages autorisés sur blé contre la septoriose pour  
la préparation BRAVO**

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Chlorothalonil	500 g/L	750 g sa/ha

Usages	Dose d'emploi	Nombre d'applications	Délai avant récolte (jours)
Blé* Traitement des parties aériennes*septoriose	1 L/ha 500 g sa/ha	1 entre les stades BBCH 31 et 39	56
	1,5 L/ha 750 g sa/ha	1 après le stade BBCH 39	

**Annexe 3**

**Usage revendiqué pour  
le mélange extemporané des préparations OSIRIS WIN et BRAVO**

Substances actives	Composition de la préparation	Doses de substances actives
Metconazole	27,5 g/L	41,25 g sa/ha
Epoxiconazole	37,5 g/L	56,25 g sa/ha
Chlorothalonil	500 g/L	500 g sa/ha

Usages	Dose d'emploi (L/ha)	Nombre maximal d'applications	Délai avant récolte (jours)
Blé* Traitement des parties aériennes* septoriose	OSIRIS WIN : 1,5 L/ha BRAVO : 1 L/ha	2	56

**Annexe 4**

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

Substances actives	Ancienne classification	Nouvelle classification	
		Catégorie	Code H
<b>Metconazole</b>	Xn, Repr. Cat.3 R63 R22 N, R51/53	Toxicité pour la reproduction, catégorie 2  Toxicité aiguë (orale) catégorie 4  Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2	H 361 d Susceptible de nuire au fœtus  H302 Nocif par ingestion  H411 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long-terme
<b>Epoxiconazole</b>	T, Carc. Cat. 3 R40 Repr. Cat.2 R61 <sup>25</sup> Repr. Cat. 3 R62 N, R51/53	Cancérogénicité, catégorie 2  Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B  Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2	H351 Susceptible de provoquer le cancer  H 360 Df: Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité  H411 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long-terme
<b>Chlorothalonil</b>	T+, R26 Carc Cat 3 R40 R37 R41 R43 N, R50/53	Cancérogénicité, catégorie 2  Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2  Lésions oculaires, catégorie 1  Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique catégorie 3  Sensibilisation cutanée catégorie 1  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1  Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 1	H351 Susceptible de provoquer le cancer  H330 Mortel par inhalation  H318 Provoque des lésions oculaires grave  H335 Peut irriter les voies respiratoires  H317 Peut provoquer une allergie cutanée  H400 Très toxique pour les organismes aquatiques  H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

<sup>25</sup> Règlement (UE) n° 944/2013 de la Commission du 2 octobre 2013 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges



**Classification de la préparation OSIRIS WIN telle qu'elle figure dans la décision AMM**

Ancienne classification <sup>26</sup>	Nouvelle classification <sup>27</sup>	
	Catégorie	Code H
Xn : Nocif N : Dangereux pour l'environnement	Cancérogénicité, catégorie 2	H351 Susceptible de provoquer le cancer
R40 : Effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérogènes de catégorie 3)	Sensibilisation cutanée catégorie 1	H317 Peut provoquer une allergie cutanée
R43 : Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau	Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2	H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
R51/53 : Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long-terme pour l'environnement aquatique		
S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité	Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

**Classification de la préparation BRAVO telle qu'elle figure dans la décision AMM**

Ancienne classification <sup>28</sup>	Nouvelle classification <sup>29</sup>	
	Catégorie	Code H
Xn : Nocif N : Dangereux pour l'environnement	Cancérogénicité, catégorie 2	H351 Susceptible de provoquer le cancer
R20 : Nocif par inhalation R36/37 : Irritant pour les yeux et les voies respiratoires	Toxicité aiguë par inhalation, catégorie 4	H332 Nocif par inhalation
R40 : Effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérogènes de catégorie 3)	Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique catégorie 3	H335 Peut irriter les voies respiratoires
R43 : Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau	Irritation oculaire, catégorie 2	H319 Provoque une sévère irritation des yeux
R50/53 : Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long-terme pour l'environnement aquatique	Sensibilisation cutanée catégorie 1	H317 Peut provoquer une allergie cutanée
	Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques
	Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1	H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité	Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

<sup>26</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>27</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>28</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>29</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.

**Conditions d'emploi du mélange**

- Dans le cadre de ce mélange, appliquer les préparations au maximum aux doses maximales autorisées de chacune des préparations.
- Se reporter aux conditions d'emploi les plus restrictives de chaque préparation, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 7 avril 2010.

**Mode opératoire de mise en œuvre du mélange recommandé par le pétitionnaire**

La préparation du mélange devra être réalisée comme suit, sous maintien constant de l'agitation et en respectant l'ordre d'introduction des préparations:

- Remplir la cuve aux  $\frac{3}{4}$  d'eau.
- Introduire la préparation BRAVO à la dose recommandée.
- S'assurer de l'homogénéité de la bouillie.
- Introduire la préparation OSIRIS WIN à la dose recommandée.
- Compléter le remplissage de la cuve avec l'eau.