

Maisons-Alfort, le 21/02/2023

Conclusions de l'évaluation
relatives à une demande d'autorisation de mise sur le marché
pour le produit DIFOL 360,
à base de difénoconazole et de folpel
de la société GLOBACHEM NV

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour missions l'évaluation ainsi que la délivrance de la décision d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

*Les « conclusions de l'évaluation » portent uniquement sur l'évaluation des risques et des dangers que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ainsi que sur l'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux.
Le présent document ne constitue pas une décision.*

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'un dossier, déposé par la société GLOBACHEM NV, relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le produit DIFOL 360 pour un emploi par des utilisateurs professionnels.

Le produit DIFOL 360 est un fongicide à base de 10,7 g/L de difénoconazole¹ et de 360 g/L de folpel² se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC), appliquée par pulvérisation. L'usage revendiqué (culture et dose d'emploi annuelle) est mentionné en annexe 1.

Ce dossier a été redéposé pour l'usage fruits à pépins dont l'évaluation a été considérée comme non conforme lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché (conclusions de l'évaluation datées du 13/11/2019). La conformité aux principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011 n'ayant pu être montrée pour le travailleur, les abeilles et l'efficacité n'ayant pu être démontrée. Les sections toxicologie, écotoxicologie et efficacité ont été soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de ce dossier. Par ailleurs, la section résidu et sécurité du consommateur nécessitait une actualisation, toutefois aucun élément n'a été soumis.

Ces conclusions sont fondées sur l'examen par la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés de l'Agence du dossier déposé pour ce produit, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1107/2009³, de ses règlements d'application, de la réglementation nationale en vigueur et des documents guide.

L'évaluation a donné lieu à la rédaction d'un « *Registration Report* » par la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés.

Les conclusions de l'évaluation ci-dessous se rapportent au « *Registration Report* » (en langue anglaise).

La composition du produit acceptée à l'issue de l'évaluation est présentée en annexe confidentielle.

¹ Règlement d'exécution (UE) n°1100/2011 de la Commission du 31 octobre 2011 modifiant le règlement d'exécution (UE) n°540/2011 en ce qui concerne les conditions d'approbation des substances actives dicamba, difénoconazole et imazaquine

² 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 actives approuvées.

³ 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.

Les données prises en compte dans l'évaluation sont celles qui ont été considérées comme valides, soit au niveau européen (*Review Report* et conclusions de l'EFSA), soit par la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés. Les conclusions relatives à la conformité se réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n°546/2011⁴. Lorsque des données complémentaires sont identifiées, celles-ci sont détaillées à la fin de la conclusion.

La substance active difénoconazole a été identifiée comme candidate à la substitution.

Le résultat de l'évaluation comparative⁵ pour chaque usage conduite par la direction en charge des autorisations de mise sur le marché de l'Anses, conformément aux exigences de l'article 50 du règlement (CE) n°1107/2009, est présenté pour information en annexe 3.

Après évaluation de la demande, et avec l'accord d'un groupe d'experts du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et produits chimiques", la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés émet les conclusions suivantes.

SYNTHESE DES RESULTATS DE L'EVALUATION

En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011, sur les conclusions de l'évaluation européenne des substances actives, sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés estime que :

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques, les méthodes d'analyse, l'estimation des expositions pour les eaux souterraines et les espèces non cibles autres que les abeilles liées à l'utilisation du produit DIFOL 360 pour l'usage revendiqué, ont été évaluées précédemment. En ce qui concerne la section résidus et évaluation des risques pour les consommateurs, l'évaluation réalisée précédemment nécessiterait une actualisation pour prendre en compte les nouveaux éléments disponibles consécutifs à l'évaluation européenne⁶ et afin d'appliquer la méthodologie en vigueur lors de la soumission de la demande (PRIMo rev 3.1⁷), aucun élément n'a été fourni par le demandeur.

L'estimation des expositions, liées à l'utilisation du produit DIFOL 360 pour l'usage revendiqué, est inférieure à l'AOEL⁸ de chacune des substances actives pour les opérateurs⁹, les travailleurs^{9,10}, les résidents^{9,11} et les personnes présentes⁸.

L'estimation des expositions cumulées aux substances actives difénoconazole et folpel, liées à l'utilisation du produit DIFOL 360, conduit à un IR¹² inférieur à 1 pour les opérateurs, les travailleurs¹⁰, les personnes présentes et les résidents¹¹, dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

⁴ 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.

⁵ Document guide relatif à l'évaluation comparative des produits phytopharmaceutiques en France disponible sur le site internet de l'Anses

⁶ Peer review of the pesticide risk assessment for the triazole derivative metabolites in light of confirmatory data submitted, EFSA Journal 2018;16(7):5376.

⁷ Pesticide Residue Intake Model- EFSA PRIMo revision 3.1

⁸ AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

⁹ Règlement (UE) N° 284/2013 de la Commission du 1er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

¹⁰ L'estimation de l'exposition intègre un délai de rentrée de 15 jours calculé sur la base de la décroissance des substances actives après la dernière application.

¹¹ L'estimation de l'exposition intègre une distance de 10 mètres pour les cultures hautes à partir du premier/dernier rang de la parcelle (EFSA Journal 2014;12(10):3874)

¹² Indice de Risque qui estime le risque cumulé de l'ensemble des substances actives présentes dans le produit. Il est donc égal à la somme des Quotients de Risques spécifiques à chaque substance active prise indépendamment.

Les niveaux d'exposition estimés pour les abeilles, liés à l'utilisation du produit DIFOL 360, sont inférieurs aux valeurs de toxicité de référence, dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B.** Le niveau d'efficacité du produit DIFOL 360 est considéré comme satisfaisant pour l'usage revendiqué.

Le niveau de phytotoxicité produit DIFOL 360 est considéré comme négligeable pour l'usage revendiqué.

Les risques d'impact négatif sur le rendement, la qualité, la multiplication et les cultures adjacentes sont considérés comme négligeables. En ce qui concerne le processus de fabrication du cidre, en l'absence de données spécifiques, un risque d'impact négatif ne peut être exclu.

Le risque d'apparition ou de développement de résistance vis-à-vis du folpel ne nécessite pas de surveillance pour l'usage revendiqué.

Il existe un risque d'apparition ou de développement de résistance vis-à-vis du difénoconazole pour la tavelure du pommier et du poirier nécessitant une surveillance. Pour éviter le développement de résistances de la tavelure du pommier et du poirier au difénoconazole, le nombre d'applications du produit DIFOL 360 est limité à 3 applications maximum par cycle cultural sur pommier et poirier.

CONCLUSIONS

En résumé, la conformité ou l'absence de conformité aux principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011 est indiquée, usage par usage et sous réserve des conditions d'emploi décrites ci-après, dans le tableau suivant.

I. Résultats de l'évaluation pour les usages revendiqués par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché du produit DIFOL 360

Usage(s) (a)	Dose maximale d'emploi du produit	Nombre maximal d'applications (c)	Nombre maximal d'applications par culture	Intervalle entre applications	Stade d'application	Délai avant récolte (DAR ¹³)	Conclusion (b)
12603203 Fruits à pépins* Trt Part.Aer* Tavelures	3,5 L/ha	3	3	10 jours	dès les premiers symptômes BBCH 10-79 (avril-juillet)	120 jours	Non finalisée (exposition du consommateur) (d)

Les lignes grisées dans le tableau signalent que l'évaluation conduit à identifier un risque ou que l'efficacité biologique n'a pas été démontrée ou bien qu'il n'a pas été possible de conclure avec les éléments disponibles. Dans la colonne « conclusion », est signalé le domaine de l'évaluation concerné.

(a) Arrêté du 12 avril 2021 relatif à la mise en œuvre du catalogue national des usages phytopharmaceutiques visés dans les décisions d'autorisation de mise sur le marché et de permis de commerce parallèle des produits phytopharmaceutiques et des adjuvants, JORF du 21 avril 2021.

(b) La conformité fait référence aux principes uniformes définis dans le règlement (UE) n°546/2011. Sauf mention explicite, cette conformité porte sur la culture de référence définie dans le catalogue. La compatibilité des LMR des cultures rattachées par le catalogue a été vérifiée. L'évaluation est non finalisée en l'absence ou par manque de données satisfaisant les critères d'évaluation.

(c) Nombre d'applications pour un cycle cultural par an ou à une fréquence indiquée dans les conditions d'emploi et par parcelle.

(d) Application possible en période de floraison dans le cadre de l'application de l'arrêté du 20 novembre 2021 relatif à la protection des abeilles et des autres insectes pollinisateurs et à la préservation des services de pollinisation lors de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques.

¹³ Le délai avant récolte (DAR) est le délai minimal autorisé entre le dernier traitement et la récolte d'une culture ; ce délai peut être défini soit en jours, soit par le stade de croissance de la culture lors de la dernière application (on parle alors de DAR F).

II. Classification du produit DIFOL 360

Classification selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ¹⁴	
Catégorie	Code H
Sensibilisation cutanée, catégorie 1A	H317 Peut provoquer une allergie cutanée
Lésions oculaires graves, catégorie 1	H318 Provoque des lésions oculaires graves
Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4	H332 Nocif par inhalation
Cancérogénicité, catégorie 2	H351 Susceptible de provoquer le cancer
Danger aigu pour le milieu aquatique, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques
Danger chronique pour le milieu aquatique, catégorie 2	H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

Cette classification est à prendre en compte pour l'étiquetage du produit ainsi que pour tout document d'information sur le produit.

L'étiquette devrait porter la mention suivante : « Contient du 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one. »

La classification des substances actives est rappelée en annexe 2.

III. Conditions d'emploi

Les conditions d'emploi précisées ci-dessous sont issues de l'évaluation et de mesures de prévention, pour chaque section du dossier pour laquelle l'usage revendiqué pourrait ainsi être considéré comme conforme. Il convient de les reprendre et/ou de les adapter au regard des usages qui seront effectivement accordés.

- **Pour l'opérateur¹⁵**, dans le cadre d'une application effectuée à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique (ou un atomiseur), porter :
 - **pendant le mélange/chargement**
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN 16523-1+A1 (type A) ;
 - EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1 ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus l'EPI vestimentaire précité ;
 - Lunettes ou écran facial certifié norme EN 166 (CE, sigle 3) ;
 - **pendant l'application**
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1 ;
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN ISO 374-2 (types A, B ou C) 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 ;
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - Combinaison de protection de catégorie III type 4 avec capuche ;
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN ISO 374-2 (types A, B ou C) à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;

¹⁴ 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.

¹⁵ sur la base de l'estimation des expositions et des mesures de prévention des risques proposées par le demandeur et vérifiées par l'Anses. Certaines normes pouvant évoluer, il est de la responsabilité du demandeur de procéder à l'actualisation des références.

- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN 16523-1+A1 (type A) ;
 - EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1 ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus l'EPI vestimentaire précité ;
- **Pour le travailleur¹⁶**, porter un EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1 et, en cas de contact avec la culture traitée, des gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN 16523-1+A1 (type A) ;
- **Délai de rentrée¹⁷** :
 - 15 jours¹².
- **SP 1** : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. (Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes).
- **SPe 3** : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée¹⁸ de 50 mètres¹⁹ comportant un dispositif végétalisé permanent non traité d'une largeur de 20 mètres en bordure des points d'eau pour l'usage fruits à pépins.
- **SPa 1** : Pour éviter le développement de résistances de la tavelure du pommier et du poirier au difénoconazole, le nombre d'applications du produit DIFOL 360 est limité à 3 applications maximum par cycle cultural sur pommier et poirier.
Afin de gérer les risques de résistance avec le produit DIFOL 360 aux substances du même mode d'action (IDM), il est recommandé de suivre les limitations d'emploi par groupe chimique préconisées par la note relative à la gestion des résistances de la tavelure du pommier²⁰.
- **Limites maximales de résidus** : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²¹.
- **Délai(s) avant récolte** :
 - Pommier et poirier : 120 jours.
- **Autres conditions d'emploi** :
 - Ne pas stocker à une température supérieure à 40°C.
 - Le produit doit être homogénéisé avant utilisation²².

¹⁶ sur la base de l'estimation des expositions et des mesures de prévention des risques proposées par le demandeur et vérifiées par l'Anses. Certaines normes pouvant évoluer, il est de la responsabilité du demandeur de procéder à l'actualisation des références.

¹⁷ Le délai de rentrée est la durée pendant laquelle il est interdit aux personnes de pénétrer sur ou dans les lieux où a été appliqué un produit.

¹⁸ Une zone non traitée (ZNT) est une zone caractérisée par sa largeur en bordure d'un point d'eau (correspondant pour application directe, par pulvérisation ou poudrage.

¹⁹ en cohérence avec l'arrêté du 4 mai 2017 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et de leurs adjuvants visés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime, modifié par l'arrêté du 27 décembre 2019.

²⁰ Ministère en charge de l'agriculture, INRA et CTIFL, Note nationale tavelure du pommier (2008)

²¹ 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 (JOUE 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.

²² Etant donné le type de formulation (SC), une sédimentation du produit ne peut être exclue pour les emballages présentant un volume égal ou supérieur à 20 L, une mesure de gestion est proposée.

Recommandations de la Direction d'Évaluation des Produits Réglementés 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 d'EPI²³ 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 EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Commentaires sur les préconisations agronomiques

Il convient de signaler qu'un risque d'impact négatif sur le processus de fabrication du cidre ne peut être exclu.

Emballages

- Bouteille en PEHD²⁴ (0,1 L ; 0,15 L ; 0,25 L ; 0,5 L ; 1 L et 2 L)
- Bidon en PEHD (3 L ; 5 L ; 10 L)
- Bidon en PEHD (20 L) pouvant être équipé d'un système permettant l'homogénéisation

IV. Données post-autorisation

Les éléments mentionnés, pour information, dans la liste ci-dessous, concernent exclusivement les sections pour lesquelles l'usage revendiqué pourrait être considéré comme conforme, le cas échéant dans des conditions d'emploi adaptées. Les données qui permettraient éventuellement de conduire à la conformité d'un usage indiqué comme « non conforme » dans le tableau présentant les résultats de l'évaluation ne figurent pas dans cette liste.

Le métabolite 1,2,4-triazole étant commun à plusieurs substances actives de la famille des triazoles, un suivi dédié de ce métabolite dans les eaux souterraines est désormais en place afin de s'assurer du respect de la valeur seuil réglementaire de 0,1 µg/L dans les eaux souterraines. Il conviendra de fournir les résultats de ce suivi dès qu'ils seront disponibles.

V. Données de surveillance

Il conviendrait de mettre en place un suivi de la résistance au difénoconazole (un seul suivi toutes préparations confondues) pour la tavelure du pommier et du poirier et de fournir, lors de la demande de renouvellement d'autorisation du produit, un bilan des résultats de la surveillance mise en place.

Pour le directeur général, par délégation,
Le directeur,
Direction de l'évaluation des produits réglementés

²³ EPI : équipement de protection individuelle

²⁴ PEHD : polyéthylène haute densité

Annexe 1

Usage(s) revendiqué(s) par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché du produit DIFOL 360

Substance(s) active(s)	Composition du produit	Dose(s) maximale(s) de substance active
Difénoconazole	10,7 g/L	37,5 g sa/ha
Folpel	360 g/L	1260 g sa/ha

Usage(s)	Dose d'emploi du produit	Nombre d'applications	Intervalle entre applications	Stade d'application	Délai avant récolte (DAR)
12603203 - Pommier*Trt Part. Aer.*Tavelure(s)	3,5 L/ha	3	10 jours	dès les premiers symptômes BBCH 10-79 (avril-juillet)	120 jours

Annexe 2

Classification des substances actives

Substance (Référence)	Classification selon le règlement (CE) n°1272/2008 ²⁵	
	Catégorie	Code H
Difénoconazole (Anses)	Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4	H302 Nocif en cas d'ingestion
	Irritation oculaire, catégorie 2	H319 Provoque une sévère irritation des yeux
	Cancérogénicité, catégorie 2	H351 Susceptible de provoquer le cancer
	Danger aigu pour le milieu aquatique, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques
	Danger chronique pour le milieu aquatique, catégorie 1	H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
Folpel (Reg. (CE) n°1272/2008)	Sensibilisation cutanée, catégorie 1	H317 Peut provoquer une allergie cutanée
	Irritation oculaire, catégorie 2	H319 Provoque une sévère irritation des yeux
	Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4	H332 Nocif par inhalation
	Cancérogénicité, catégorie 2	H351 Susceptible de provoquer le cancer
	Danger aigu pour le milieu aquatique, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques

²⁵ 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.

Annexe 3

Résultats de l'évaluation comparative pour le produit DIFOL 360

En s'appuyant sur les lignes directrices de l'évaluation comparative²⁶, la direction en charge des autorisations de mise sur le marché de l'Anses considère que la substitution du produit DIFOL 360 ne peut être mise en œuvre.

En application de l'article 50, paragraphe 1.b) du règlement (CE) n°1107/2009 et de l'étape n°2 du document guide du 27 juillet 2015, en l'absence d'autre solution disponible montrant un intérêt agronomique équivalent (absence de produit phytopharmaceutique autorisé sur l'usage à base d'une association de substances actives similaire) et ne présentant pas d'inconvénient pratique ni économique majeur pour l'utilisateur, la substitution du produit n'est pas retenue pour l'usage suivant : 12603203 Fruits à pépins*Trt Part.Aer*Tavelures

²⁶ Document guide relatif à l'évaluation comparative des produits phytopharmaceutiques en France disponible sur le site internet de l'Anses.