



Maisons-Alfort, le 7 août 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 DIFEND à base de difénoconazole,  
de la société GLOBACHEM NV  
dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle**

---

*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'un dossier, déposé par la société GLOBACHEM NV d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle pour la préparation DIFEND, pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

La demande de reconnaissance mutuelle porte sur la préparation DIFEND à base de difénoconazole, destinée au traitement des semences de blé et triticale pour lutter contre les caries des céréales. Cette préparation est autorisée en République Tchèque depuis 2012 (autorisation n° 4846-0) et a fait l'objet d'une évaluation scientifique par les autorités tchèques sur laquelle ces autorités se sont fondées pour autoriser la préparation. Dans le cadre de cette procédure, les autorités tchèques ont transmis leur rapport d'évaluation à l'Anses. Le rapport d'évaluation n'a pas fait l'objet d'une phase de commentaires.

Le présent avis est fondé sur l'examen du dossier déposé auprès des autorités tchèques, conformément aux dispositions des articles 40, 41 et 42 du règlement (CE) n°1107/2009<sup>1</sup> applicable depuis le 14 juin 2011.

#### **Comparaison des usages et des pratiques agricoles**

La préparation DIFEND est autorisée en République Tchèque également sous le nom de DIFEND pour un usage et des bonnes pratiques agricoles (BPA) identiques à celles revendiquées en France.

---

<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.

**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>2</sup>. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

***Après évaluation de la demande, réalisée par la Direction des produits réglementés avec l'accord d'un groupe d'experts du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques", 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 DIFEND est un fongicide composé de 30 g/L de difénoconazole (pureté minimale de 97 %), se présentant sous la forme d'une suspension concentrée pour traitement de semences (FS). L'usage revendiqué (culture et doses d'emploi) est mentionné à l'annexe 1.

Le difénoconazole est une substance active approuvée<sup>3,4</sup> au titre du règlement (CE) n° 1107/2009.

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

- **Spécifications**

Les spécifications de la substance active entrant dans la composition de la préparation permettent de caractériser cette substance active et sont conformes aux exigences réglementaires.

- **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation DIFEND 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 à 80°C), ni auto-inflammable à température ambiante (température d'auto-inflammabilité supérieure à 400°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 6,8 à température ambiante.

Les études de stabilité au stockage [1 semaine à 0°C et 2 semaines à 54°C dans l'emballage (PEHD)<sup>5</sup>] permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions. Il conviendra toutefois de fournir, en post-autorisation, une étude complète de stabilité au stockage pendant 2 ans à température ambiante dans l'emballage commercial.

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables. Les résultats des tests de suspensibilité de la substance active montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées.

<sup>2</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>3</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.

<sup>4</sup> Règlement (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.

<sup>5</sup> PEHD : Polyéthylène haute densité.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentrations de 33 % à 100 % (v/v)]. Les études montrent que l'emballage (PEHD) est compatible avec la préparation.

#### • Méthodes d'analyse

Les méthodes de détermination de la substance active et des impuretés (y compris l'impureté pertinente toluène) dans la substance active technique ainsi que la méthode d'analyse de la substance active dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires. L'impureté pertinente du difénoconazole présente dans la préparation n'étant pas formée pendant le stockage et étant une impureté de fabrication, les informations disponibles sont jugées acceptables.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus de la substance active dans les substrats (végétaux et produits d'origine animale) et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen et/ou dans le dossier de la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires.

La substance active n'étant pas classée toxique (T) ou très toxique (T<sup>+</sup>), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire dans les fluides et tissus biologiques.

Les limites de quantification (LQ) de la substance active, dans les différents milieux sont les suivantes :

Substance active	Matrices	Composés analysés	LQ
Difénoconazole	Plantes (céréales)	Difénoconazole	0,01 mg/kg
	Denrées d'origine animale	Difénoconazole	0,01 mg/kg (muscle, foie/rein, graisse, oeuf) 0,005 mg/L (lait)
	Sol	Difénoconazole	0,001 mg/kg
	Eau de boisson et de surface	Difénoconazole	0,05 µg/L (eau de boisson) 0,1 µg/L (eau de surface)
	Air	Difénoconazole	1 µg/m <sup>3</sup>

La limite de quantification reportée est la plus faible s'il existe plusieurs méthodes validées pour une même matrice.

#### CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible (DJA)<sup>6</sup> du difénoconazole, fixée lors de son approbation, est de **0,01 mg/kg p.c.<sup>7</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 toxicité chronique par voie orale de 2 ans chez le rat.

La dose de référence aiguë (ARfD)<sup>8</sup> du difénoconazole, fixée lors de son approbation, est de **0,16 mg/kg p.c.** Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de tératogénèse par voie orale chez le rat.

Les études réalisées avec la préparation DIFEND donnent les résultats suivants :

- DL<sub>50</sub><sup>9</sup> par voie orale chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- DL<sub>50</sub> par voie cutanée chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;

<sup>6</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>7</sup> p.c. : poids corporel.

<sup>8</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>9</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.

- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

La classification de la préparation déterminée au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification de la substance active 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**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur<sup>10</sup> (AOEL) du difénoconazole, fixé lors de son approbation est de **0,16 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 tératogénèse par voie orale chez le rat.

La valeur retenue pour l'absorption percutanée du difénoconazole dans la préparation DIFEND est de **2 %** pour la préparation non diluée, déterminée à partir d'une étude *in vivo* sur rat et *in vitro* sur rat et épiderme humain réalisée sur une préparation dont le type de formulation et la composition représentent un pire cas pour l'absorption cutanée.

**Estimation de l'exposition des opérateurs<sup>11</sup> lors du traitement des semences**

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 + calibrage**
  - Gants certifiés EN 374-3 ;
  - Vêtement de travail polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Combinaison de protection de catégorie III type 5/6 ;
- OU
- Gants certifiés EN 374-3 ;
- Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
- **pendant l'ensachage**
  - Gants certifiés EN 374-2 à usage unique en cas d'intervention ;
  - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Protection respiratoire certifiée minimum P2 (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 en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Combinaison de protection de catégorie III type 5/6 ou blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
  - Protection respiratoire certifiée minimum P2.

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 en tenant compte du taux d'absorption percutanée retenu et en considérant les conditions d'application suivantes de la préparation DIFEND :

<sup>10</sup> 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.

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

Usages	Dose maximale d'emploi (dose en substance active/100 kg semences)	Modèle
Blé, triticale (traitement des semences)	<b>0,25 L/100 kg semences</b> (7,5 g difénoconazole/100 kg semences)	<b>SeedTropex</b>

L'exposition estimée par le modèle SeedTropex exprimée en pourcentage de l'AOEL du difénoconazole est la suivante :

Usages	Equipement de protection individuelle (EPI) et/ou combinaison de travail <sup>12</sup>	% AOEL difénoconazole
Blé, triticale (traitement des semences)	Avec port de protection cutanée (gants et vêtements non tissés) pendant toutes les phases et protection respiratoire (niveau P2 minimum) pendant les phases d'ensachage et de nettoyage	5 %

Ces résultats montrent que l'exposition des opérateurs représente 5 % de l'AOEL du difénoconazole avec port de protection cutanée (gants et vêtements non tissés) pendant toutes les phases et port d'une protection respiratoire (niveau P2 minimum) pendant les phases d'ensachage et de nettoyage.

Compte tenu de ces résultats, les risques sanitaires pour les opérateurs sont considérés comme acceptables lors de l'utilisation de la préparation DIFEND pour le traitement des semences de blé et triticale dans les conditions ci-dessus, préconisées par le pétitionnaire.

Les conclusions de l'évaluation de l'exposition des opérateurs réalisée par l'Anses sont en accord avec les conclusions du rapport d'évaluation des autorités tchèques.

Il convient de souligner que la protection apportée par la combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % elle-même peut être améliorée par le traitement déperlant préconisé et que les recommandations complémentaires, en particulier le port d'un EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée pour les phases de mélange/chargement + calibrage et de nettoyage, sont également de nature à réduire l'exposition.

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

L'estimation de l'exposition des personnes présentes n'est pas pertinente dans le cas de traitements de semences.

#### Estimation de l'exposition des semeurs

L'évaluation des risques pour les semeurs a été réalisée à l'aide du modèle SeedTropex en considérant la quantité de substance active absorbée par un homme de 70 kg travaillant au semis pendant 8 heures par jour sans port de protections individuelles. L'estimation de cette exposition représente 4,5 % de l'AOEL du difénoconazole.

Les conclusions de l'évaluation de l'exposition des semeurs réalisée par l'Anses sont en accord avec les conclusions du rapport d'évaluation des autorités tchèques.

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

- **pendant le chargement du semoir**
  - Gants certifiés EN 374-3 ;
  - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Protection respiratoire certifiée P2 minimum ;

<sup>12</sup> La combinaison de travail n'est pas un EPI au sens de la directive 89/686/CEE du Conseil, du 21 décembre 1989, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux équipements de protection individuelle.

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

- Lunettes de protection ou écran facial certifié norme EN 166 (CE, sigle 3) ;
- Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) porté sur le vêtement de travail ;
- **pendant le semis**
  - Gants certifiés EN 374-2 à usage unique en cas d'intervention sur le semoir ;
  - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- **pendant le nettoyage du 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 ou écran facial certifié norme EN 166 (CE, sigle 3).

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

Les autorités tchèques ont évalué la préparation DIFEND conformément aux lignes directrices européennes concernant les résidus et l'évaluation du risque pour le consommateur (document guide européen Sanco 1607/VI/97 rev.2<sup>14</sup>).

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

Les données de métabolisme disponibles sont considérées comme suffisantes pour définir le résidu de la substance active difénoconazole dans les végétaux traités, pour la surveillance et le contrôle, ainsi que pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

#### **Essais résidus dans les végétaux**

En ce qui concerne les niveaux de résidus attendus dans les cultures traitées, un nombre suffisant d'essais a été fourni pour confirmer que les bonnes pratiques agricoles critiques (BPA) revendiquées en France sur blé et triticale en traitement de semences permettront de respecter les limites maximales de résidus (LMR) en vigueur pour le difénoconazole.

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

Le niveau de substance active ingéré par les animaux d'élevage a été estimé par un calcul d'apport journalier maximal théorique sur la base des données disponibles relatives aux résidus. Ces données n'entraînent pas de modification du niveau de substance active ingéré par les animaux d'élevage. Sur la base des études d'alimentation animale disponibles, l'usage revendiqué n'engendrera 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 difénoconazole sont suffisantes pour conclure que l'utilisation de la préparation DIFEND pour l'usage revendiqué n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes ou de remplacement.

#### **Essais résidus dans les denrées transformées**

En raison du faible niveau de résidus dans les denrées susceptibles d'être consommées par l'homme, des études sur les effets des transformations industrielles et des préparations domestiques sur la nature et le niveau des résidus ne sont pas nécessaires pour le difénoconazole.

#### **Evaluation du risque pour le consommateur**

L'évaluation du risque lié au difénoconazole a pris en compte les définitions de résidus applicables à l'évaluation du risque pour le consommateur, l'ensemble des usages autorisés en Europe pour cette substance active, ainsi que les données fournies dans le cadre de ce dossier. Sur ces bases, le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été

<sup>14</sup> Guidelines for the generation of data concerning residues as provided in Annex II part A, section 6 and Annex III, part A, section 8 of Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market.

estimé par les autorités tchèques en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA.

Les risques aigu et chronique pour le consommateur, liés à l'utilisation de la préparation DIFEND et pour l'usage revendiqué, sont considérés comme acceptables.

**CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT**  
**Concentrations prévisibles dans le sol (PECsol)**

Des valeurs maximales de PECsol pour le difénoconazole et ses métabolites 1,2,4-triazole et CGA205375<sup>15</sup> ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)<sup>16</sup> dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques. Sur la base des informations disponibles, les valeurs maximales de PECsol présentées dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques ont été retenues par l'Anses pour l'évaluation des risques pour les organismes terrestres (voir section écotoxicologie).

Le difénoconazole et ses métabolites 1,2,4-triazole et CGA205375 sont considérés comme persistants dans les sols au sens du règlement (UE) n°546/2011 mais aucun calcul de PEC<sub>plateau</sub> pour le difénoconazole et ses métabolites 1,2,4-triazole et CGA205375 n'est proposé dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques et dans les études soumises par le pétitionnaire. Toutefois, des calculs de PEC<sub>plateau</sub> qui ont déjà été validés au niveau national dans le cadre de dossiers pour lesquels les doses d'application couvrent celle de l'usage revendiqué peuvent être utilisés pour finaliser l'évaluation des risques pour les organismes du sol pour la préparation DIFEND (voir section écotoxicologie).

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

Des simulations FOCUS pour le difénoconazole et ses métabolites 1,2,4-triazole et CGA205375 sont proposées dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques et dans les études soumises par le pétitionnaire. Toutefois, ces données ne peuvent pas être utilisées par l'Anses pour l'évaluation de la préparation DIFEND pour les raisons suivantes :

- des paramètres d'entrée différents de ceux recommandés au niveau européen (EFSA, 2011<sup>17</sup> ; document du CRD<sup>18</sup>, 2013<sup>19</sup>) ont été utilisés pour réaliser les modélisations ;
- un « crop uptake factor » de 0,5 a été utilisé pour les métabolites malgré l'absence d'étude démontrant leur systémie racinaire ;
- les simulations sont réalisées à l'aide d'anciennes versions des modèles européens (FOCUS PEARL 3.3.3 et FOCUS PELMO 3.3.2) ;
- une ancienne valeur de Q10 a été utilisée au lieu de la valeur de 2,58, recommandée par l'EFSA (2008)<sup>20</sup>.

Ces différences étant considérées comme majeures, un impact significatif sur les conclusions de l'évaluation des risques ne peut être exclu.

En ce qui concerne l'usage sur céréales de printemps, aucun risque inacceptable de contamination des eaux souterraines n'a été identifié par l'Anses en se basant sur des calculs de PECeso précédemment validés dans le cadre de dossiers pour lesquels les doses et les dates d'application couvrent celles de l'usage revendiqué et sur les calculs de PECeso présentés dans le rapport d'évaluation européen (EFSA, 2011) réalisés pour des applications au printemps.

Toutefois, aucun usage couvrant l'usage revendiqué sur céréales d'hiver (dose et période d'application) n'a précédemment été évalué par l'Anses. Sur la base des informations disponibles, l'évaluation des risques de contamination des eaux souterraines par le difénoconazole et ses métabolites ne peut pas être finalisée pour les céréales d'hiver.

<sup>15</sup> 1-[2-[2-chloro-4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-2-1H-[1,2,4]triazol-yl]-ethanol.

<sup>16</sup> FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97 Sanco/321/2000 rev.2.

<sup>17</sup> EFSA Journal 2011;9(1):1967 [71 pp.]. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance difenoconazole.

<sup>18</sup> CRD : Chemical Regulation Directorate (ex PSD).

<sup>19</sup> Triazole Derived Metabolite : 1,2,4-Triazole - Proposed revision to DT<sub>50</sub> - Summary, Scientific Evaluation and Assessment - July 2011, further revised January 2013.

<sup>20</sup> Scientific Opinion of the Panel on Plant Protection Products and their Residues on a request from EFSA related to the default Q10 value used to describe the temperature effect on transformation rates of pesticides in soil. The EFSA Journal (2007) 622, 1-32.

**Concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu) et les sédiments (PECsed)**

Dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques, des valeurs de PECesu drainage/ruissellement initiales pour le difénoconazole et ses métabolites 1,2,4-triazole et CGA205375 ont été calculées à l'aide des outils FOCUS (steps 1-2<sup>21</sup>) et selon les recommandations du groupe FOCUS (2011)<sup>22</sup>. Toutefois, les modélisations pour les métabolites CGA71019 et CGA205375 n'ont pas été réalisées avec l'ensemble des paramètres d'entrée recommandés au niveau européen (EFSA, 2011 et document du CRD, 2013). Ces différences étant considérées comme mineures, aucun impact significatif sur les conclusions de l'évaluation des risques n'est attendu. Les PECesu présentées dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques sont jugées acceptables pour finaliser l'évaluation des risques pour les organismes aquatiques pour la préparation DIFEND (voir section écotoxicologie).

Le difénoconazole et son métabolite CGA205375 présentent un potentiel d'accumulation dans le sédiment mais aucun calcul de PEC<sub>plateau</sub> n'est proposé dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques et dans les études soumises par le pétitionnaire. Toutefois, des calculs de PEC<sub>plateau</sub> ayant déjà été validés par l'Anses dans le cadre de dossiers pour lesquels les doses d'application couvrent celle de l'usage revendiqué, peuvent être utilisés pour finaliser l'évaluation des risques pour les organismes du sédiment pour la préparation DIFEND (voir section écotoxicologie).

**CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE**

L'évaluation des autorités tchèques est basée sur les données de toxicité de la préparation DIFEND, les conclusions de l'évaluation européenne de la substance active difénoconazole et de ses métabolites, et sur les documents guides en vigueur. Cette évaluation couvre les conditions pédoclimatiques françaises.

**Effets sur les oiseaux et les mammifères**

Pour l'usage revendiqué, le détail des évaluations affinées des risques n'est pas présenté dans le rapport d'évaluation des autorités tchèques. Il n'est donc pas possible de déterminer si les paramètres retenus par les autorités tchèques sont pertinents pour les conditions environnementales françaises. D'après les conclusions européennes sur le difénoconazole, lorsqu'il est utilisé en traitement de semences de céréales à la dose de 6 g sa/100 kg de semences, il est possible de conclure à un risque acceptable pour les oiseaux et les mammifères (la valeur de TER<sup>23</sup> à long-terme de 5,1 estimée pour les oiseaux granivores étant la valeur de TER affinée la plus critique).

Toutefois, la dose maximale d'application revendiquée pour la préparation DIFEND est de 7,5 g sa/100 kg de semences et n'est donc pas couverte par l'évaluation européenne. De plus, la marge de sécurité des évaluations réalisées pour 6 g sa/ha n'est pas suffisante pour pouvoir conclure à un risque acceptable pour cette dose d'application.

**Effets sur les organismes aquatiques**

Une évaluation des risques aigu et long-terme a été réalisée par les autorités tchèques pour la substance active, ses métabolites et la préparation DIFEND pour l'usage revendiqué. Les conclusions de l'évaluation des autorités tchèques (risques acceptables pour les organismes de la colonne d'eau) sont pertinentes par rapport aux conditions environnementales françaises.

Toutefois, le rapport d'évaluation des autorités tchèques ne permet pas de conclure pour les organismes du sédiment car il ne présente aucune valeur de PEC<sub>sédiment</sub>. En considérant de précédentes évaluations, réalisées au niveau national pour cette substance active pour des utilisations en traitement de semences et en pulvérisation sur les parties aériennes, il est possible de conclure à des risques acceptables pour les organismes du sédiment et donc à des risques acceptables pour l'ensemble des organismes aquatiques suite à l'utilisation de la préparation

<sup>21</sup> Surface water tool for exposure predictions – Version 1.1.

<sup>22</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>23</sup> Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL50, CL50, 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.

DIFEND sans nécessité de mesures de gestion (toutes les valeurs de TER aigu et à long-terme sont supérieures aux valeurs seuils de 100 et de 10 proposées dans le règlement (UE) n°546/2011, respectivement).

#### **Effets sur les autres organismes non-cibles**

Les évaluations des risques aigu et long-terme réalisées par les autorités tchèques pour l'usage revendiqué ne sont pas assez détaillées pour permettre de connaître les paramètres qui ont été retenus. Toutefois, considérant les conclusions européennes sur le difénoconazole utilisé en traitement de semences et les précédentes évaluations réalisées au niveau national pour cette substance active, il est possible de conclure à des risques acceptables pour les autres organismes non-cibles pour la préparation DIFEND (toutes les valeurs de HQ<sup>24</sup> sont inférieures aux valeurs seuils et toutes les valeurs de TER sont supérieures aux valeurs seuils proposées dans le règlement (UE) n°546/2011).

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

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

Le difénoconazole est une substance active appartenant à la famille des triazoles. Leur mécanisme d'action biochimique repose sur l'inhibition de la biosynthèse des stérols (IBS), composant principal des membranes cellulaires du phytopathogène. Le difénoconazole agit plus particulièrement en inhibant la C14-déméthylase et appartient de ce fait au groupe I des IBS, désigné le plus souvent comme le groupe des IDM (Inhibiteurs de la DéMéthylation). Cette substance active est systémique et possède à la fois une action préventive et curative.

##### **Evaluation des autorités tchèques**

L'évaluation des autorités tchèques se base sur une comparaison de la préparation DIFEND à une préparation similaire déjà autorisée en République Tchèque, DIVIDEND 030 FS/DIVIDEND FORMULA M, contenant également 30 g/L de difénoconazole sous forme d'une suspension concentrée et autorisée aux doses de 0,2 L/100 kg de semences pour lutter contre la carie commune (*Tilletia caries* et *Tilletia foetida*) et de 2 – 2,5 L/100 kg de semences pour lutter contre la carie naine (*Tilletia contraversa*).

Les 2 préparations sont comparées en termes d'efficacité dans 7 essais sur blé d'hiver pour lutter contre *Tilletia tritici* et dans 2 essais sur blé d'hiver pour lutter contre *Tilletia contraversa*. Ces essais ont été réalisés en République Tchèque, en Pologne, au Danemark et en Slovaquie. Les 2 préparations présentent des efficacités semblables et sont jugées comparables par les autorités tchèques.

De même, en termes de phytotoxicité, les 2 préparations sont jugées similaires par les autorités tchèques dans 9 essais et sélectives de la culture de blé d'hiver.

L'évaluation des autorités tchèques aboutit donc à un avis favorable quant à l'autorisation de la préparation DIFEND aux doses de 0,2 L/100 kg de semences pour lutter contre la carie commune (*Tilletia caries* et *Tilletia foetida*) et de 2 - 2,5 L/100 kg de semences pour lutter contre la carie naine (*Tilletia contraversa*).

En France, les doses d'emploi de difénoconazole utilisées en traitement de semences contre les caries du blé s'échelonnent de 3 g/100 kg de semences en solo, à 5 g/100 kg de semences associées à 5 g de fludioxonil/100 kg de semences. La dose de 6 g de difénoconazole/100 kg de semences revendiquée pour la préparation DIFEND, évaluée et autorisée par les autorités tchèques, reste donc compatible, en termes d'efficacité, avec les pratiques d'utilisation françaises.

<sup>24</sup> HQ : Hazard quotient (quotient de risque).

## 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 de la substance active, 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 DIFEND 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 fournir en post-autorisation une étude complète de stabilité au stockage pendant 2 ans à température ambiante dans l'emballage commercial.

Les risques sanitaires pour l'opérateur et le semeur, liés à l'utilisation de la préparation DIFEND, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

Les données résidus soumises dans le cadre de ce dossier montrent que l'usage revendiqué n'entraînera pas de dépassement des LMR en vigueur. Les risques aigu et chronique pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation DIFEND sont considérés comme acceptables.

En se basant sur de précédentes évaluations réalisées par l'Anses et sur l'évaluation européenne du difénoconazole, les risques pour l'environnement, liés à l'utilisation de la préparation DIFEND, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables pour les céréales de printemps uniquement.

Les risques pour les oiseaux et les mammifères sont considérés comme acceptables sous réserve de ne pas dépasser une dose d'application de 0,2 L/100 kg de semences. Les risques pour les organismes aquatiques et les autres organismes non-cibles liés à l'utilisation de la préparation DIFEND sont considérés comme acceptables.

- B. Les données soumises pour la préparation DIFEND et évaluées par les autorités tchèques montrent l'intérêt d'une dose de cette préparation de 0,2 L/100 kg de semences de blé pour lutter contre les caries (soit 6 g de difénoconazole/100 kg de semences). Cette dose est compatible, en terme d'efficacité, avec les pratiques françaises de lutte contre les caries du blé, pour lesquelles sont autorisées des préparations à base de difénoconazole utilisées à des doses s'échelonnant de 3 g de difénoconazole/100 kg de semences, à 5 g/100 kg de semences en association avec du fludioxonil.

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 DIFEND dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous et en annexe 2.

## Classification de la substance active selon le règlement (CE) n°1272/2008

Substance active	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Difénoconazole	Proposition Anses selon règlement (CE) n° 1272/2008 <sup>25</sup>	Xn, R22 R48/22 N, R50/53	Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4	H302 Nocif en cas d'ingestion
			Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 2	H373 Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
			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

## Classification de la préparation DIFEND selon la directive 99/45/CE et le règlement (CE) n° 1272/2008

Ancienne classification <sup>26</sup>	Nouvelle classification <sup>27</sup>	
	Catégorie	Code H
N : Dangereux pour l'environnement R51/53 : Peut entraîner des effets néfastes à long-terme pour l'environnement aquatique	Danger aquatique chronique, catégorie 2	H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
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	

Le délai de rentrée : non pertinent en traitement des semences.

## Conditions d'emploi

- Pour l'opérateur, porter :
  - **pendant le mélange/chargement + calibrage**
    - Gants certifiés EN 374-3 ;
    - Vêtement de travail polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
    - Combinaison de protection de catégorie III type 5/6 ;
  - OU
    - Gants certifiés EN 374-3 ;
    - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
    - Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
  - **pendant l'ensachage**
    - Gants certifiés EN 374-2 à usage unique en cas d'intervention ;
    - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste+pantalon) ;

<sup>25</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.

<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.

- Protection respiratoire certifiée minimum P2 (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 en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Combinaison de protection de catégorie III type 5/6 ou blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) ;
  - Protection respiratoire certifiée minimum P2.

Pour le semeur, porter :

- **pendant le chargement du semoir**
  - Gants certifiés EN 374-3 ;
  - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
  - Protection respiratoire certifiée P2 minimum ;
  - Lunettes de protection ou écran facial certifié norme EN 166 (CE, sigle 3) ;
  - Blouse ou tablier à manches longues de catégorie III type 3 (PB) porté sur le vêtement de travail ;
- **pendant le semis**
  - Gants certifiés EN 374-2 à usage unique en cas d'intervention sur le semoir ;
  - Vêtement de travail en polyester/coton 65%/35% (combinaison ou ensemble veste + pantalon) ;
- **pendant le nettoyage du 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 ou écran facial certifié norme EN 166 (CE, sigle 3).
- 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].
- Limites maximales de résidus (LMR) : Se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne<sup>28</sup>.
- Délai avant récolte : sans objet compte tenu du stade d'application (traitement de semences).

### 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>28</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 des emballages revendiqués**

Bidon en PEHD d'une contenance de 1, 5, 10, 20, 50, 200 ou 1000 L.

**Données post-autorisation**

Fournir dans un délai de 2 ans :

- une étude complète de stabilité au stockage pendant 2 ans à température ambiante dans l'emballage commercial.

**Marc MORTUREUX**

**Mots-clés** : DIFEND, difénoconazole, fongicide, blé, triticales, FS, PMUT.

## Annexe 1

Usage revendiqué pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation DIFEND

Substance active	Composition de la préparation	Doses de substance active
Difénoconazole	30 g/L	6 à 7,5 g sa/q

Selon le nouveau catalogue des usages.

Usage	Doses d'emploi	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (DAR)
15101201 Blé (y compris triticale) * traitement des semences * Champignons autres que pythiacées Uniquement <i>Tilletia tritici</i> , <i>T. foetida</i> et <i>T. contraversa</i>	0,2 L/q (carie commune)  0,2 à 0,25 L/q (carie naine)	1	NA

NA : Non Applicable

## Annexe 2

Usage proposé pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation DIFEND

Substance active	Composition de la préparation	Doses de substance active
Difénoconazole	30 g/L	6 g sa/100 kg semences

Selon le nouveau catalogue des usages.

Usage	Doses d'emploi maximale	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (DAR)	Proposition d'avis
15101201 Blé (y compris triticale) * traitement des semences * Champignons autres que pythiacées Uniquement <i>Tilletia tritici</i> , <i>T. foetida</i> et <i>T. contraversa</i>	0,2 L/100 kg de semences	1	NA	Favorable sur blé de printemps uniquement

NA : Non Applicable